

Universidad Cardenal Herrera-CEU

Departamento de Cirugía



Validación de la medición continua y
no invasiva de la hemoglobina mediante
la utilización de la cooximetría de pulso

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
D. Josep Balaguer Doménech

Dirigida por:
Dr. D. Juan Soliveres Ripoll

VALENCIA
Año 2016

Universidad Cardenal Herrera-CEU

Departamento de Cirugía



Validación de la medición continua y no invasiva de la hemoglobina mediante la utilización de la cooximetría de pulso

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
D. Josep Balaguer Doménech

Dirigida por:
Dr. D. Juan Soliveres Ripoll

VALENCIA
Año 2016

El Dr. D. Juan Soliveres Ripoll, Facultativo Especialista en Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Doctor Peset.

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral titulada *validación de la medición continua y no invasiva de la hemoglobina mediante la utilización de la cooximetría de pulso* ha sido realizada por D. Josep Balaguer Doménech bajo mi dirección, en el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud para la obtención del título de Doctor por la Universidad CEU Cardenal Herrera.

Para que así conste a los efectos legales oportunos, se presenta esta tesis doctoral y se extiende la presente certificación en Valencia a día veinte de Abril de 2016.

Fdo.: Juan Soliveres Ripoll

*A mis padres. Gracias por mostrarme el camino.
A Marien y Marina. Vosotras sois mi camino.
Os quiero.*

Agradecimientos

A Juan Soliveres, amigo y director de tesis, por su paciencia, su dedicación y sus conocimientos. Este trabajo no existiría sin ti. Gracias por tus enseñanzas y tu insistencia para que no dejara de lado este trabajo.

A Marien mi mujer, por su amor, su cariño y su apoyo incondicional durante todo este viaje. Gracias por creer en mí y darme fuerzas para superar los momentos más complicados.

A Marina, mi pequeña, porque su llegada ha sido una fuente de inspiración y un impulso enorme para poder finalizar este proyecto.

A mi familia, mis padres, mis abuelos, mis tíos, mis primos. Por vuestros ánimos, vuestro cariño y por los valores que me habéis transmitido. Espero que os podáis sentir orgullosos de mí.

A Cristina Solaz, ejemplo de esfuerzo, constancia y superación, quien desde el primer momento apostó por mí. Gracias por tu apoyo y tu confianza durante todo este tiempo.

A Luis Silvestre, José Luis López Peris, Vicente Garrigues, Nacho Nebot, Juan Ribas, Valentín, José y Mar, por haberme acogido y haberme enseñado a dar los primeros pasos en esta profesión. Gracias por vuestra amistad y vuestras enseñanzas.

A mis amigas y compañeras Lorena, Alicia y María que me ayudaron a recoger los casos y a realizar las determinaciones a tiempo. Gracias por vuestra inestimable ayuda.

A mis amigos y compañeros Pilar, Gracia, Maite, Jorge Puchol, Raúl, María José, Jorge Sánchez, Antonio Rodríguez, Toni, Darío Sanmiguel, que siempre me han animado en este y en otros proyectos. Gracias por vuestro apoyo.

Al personal del laboratorio de hematología del Hospital Universitario Doctor Peset que con amabilidad, profesionalidad y paciencia realizaron las determinaciones del laboratorio. Gracias por su ayuda y su predisposición.

A los pacientes que accedieron a participar en el estudio. Gracias por su generosidad y su confianza. Sin ellos, nada de esto hubiera sido posible.

Índice general

Índice general	11
Índice de tablas.	19
Índice de figuras	23
Abreviaturas	27
1. Introducción	31
1. 1. La hemoglobina	39
1. 1. 1. Definición.	39
1. 1. 2. Estructura	40
1. 1. 2. 1. Estructura del grupo hemo.	41
1. 1. 2. 2. Estructura de la globina	43
1. 1. 2. 3. Molécula completa de hemoglobina	44
1. 1. 3. Síntesis y eliminación	46
1. 1. 4. Función	47
1. 1. 4. 1. Transporte de oxígeno	47
1. 1. 4. 2. Transporte del dióxido de carbono.	50
1. 1. 5. Variantes de las hemoglobinas	51
1. 1. 5. 1. Metahemoglobina	51
1. 1. 5. 2. Sulfohemoglobina	52
1. 1. 5. 3. Carboxihemoglobina.	53
1. 2. Medición de la hemoglobina.	54
1. 2. 1. Introducción histórica.	54
1. 2. 2. Espectrofotometría	58
1. 2. 2. 1. Método de la cianmetahemoglobina	62
1. 2. 2. 2. Método del lauril sulfato sódico	62
1. 2. 2. 3. Método de la hemiglobinazida.	63
1. 2. 2. 4. Método de la oxihemoglobina.	63
1. 2. 2. 5. Método de la hematina alcalina	64
1. 2. 2. 6. Cooximetría	64
1. 2. 2. 7. Limitaciones de la espectrofotometría	65

1. 2. 3. Conductividad66
1. 2. 3. 1. Medición del hematocrito mediante la conductividad66
1. 2. 3. 2. Limitaciones de la conductividad68
1. 2. 4. Método de referencia de medición de la hemoglobi- na.68
1. 2. 4. 1. Estandarización del método de la cianmetahemoglobina.68
1. 2. 4. 2. Medición de hemoglobina70
1. 2. 4. 3. Limitaciones del método de la cian- metahemoglobina.71
1. 3. Variabilidad y error en la medición de hemoglobina71
1. 3. 1. Variaciones fisiológicas en la medición de hemoglo- bina.71
1. 3. 2. Tipo de muestra sanguínea72
1. 3. 3. Zona de extracción de la muestra72
1. 3. 4. Hora de la extracción de la muestra72
1. 3. 5. Posición del cuerpo73
1. 4. Errores74
1. 4. 1. Error intrínseco de una medida74
1. 4. 2. Error sistemático y error aleatorio de una medida .	.75
1. 4. 3. Error clínicamente relevante.75
1. 4. 4. Exactitud y precisión76
1. 5. Medición continua y no invasiva de la hemoglobina77
1. 5. 1. Oximetría de pulso77
1. 5. 1. 1. Espectrofotometría de absorción77
1. 5. 1. 2. Fotopletismografía78
1. 5. 1. 3. Calibración de los oxímetros de pulso .79	
1. 5. 1. 4. Precisión de la oximetría de pulso . . .80	
1. 5. 1. 5. Artefactos de la señal de oximetría de pulso.81
1. 5. 2. Cooximetría de pulso84
1. 5. 2. 1. Tecnología de medición85
1. 5. 2. 2. Artefactos de la señal.86
1. 5. 2. 3. Calibración in vivo.87

2. Hipótesis de trabajo y objetivos	89
2. 1. Hipótesis de trabajo91
2. 2. Objetivos92
2. 2. 1. Objetivo general.92
2. 2. 2. Objetivos específicos.92
2. 2. 2. 1. Concordancia y calibración de SpHb con el método de referencia92
2. 2. 2. 2. Concordancia y calibración de SpHb con un analizador de gases93
2. 2. 2. 3. Intercambiabilidad entre los dispositi- vos de medición93
2. 2. 2. 4. Error en la calibración de SpHb con un analizador de gases93
2. 2. 2. 5. Impacto clínico de los errores de me- dición93
3. Material y método.	95
3. 1. Material97
3. 1. 1. Pacientes97
3. 1. 2. Criterios de inclusión98
3. 1. 3. Criterios de exclusión98
3. 1. 4. Material técnico99
3. 2. Método	100
3. 2. 1. Protocolo anestésico	100
3. 2. 2. Protocolo de colocación del sensor	102
3. 2. 3. Inicio de las mediciones de SpHb	104
3. 2. 4. Protocolo de recogida de las muestras	104
3. 2. 5. Transporte y análisis de las muestras.	105
3. 2. 6. Descarga de datos del monitor de medición de SpHb.	107
3. 2. 7. Calibración <i>in vivo</i>	107
3. 2. 8. Variables.	108
3. 2. 9. Método estadístico	111
3. 2. 9. 1. Análisis de las variables.	111
3. 2. 9. 2. Análisis de concordancia	111

3. 2. 9. 3.	Criterios de intercambiabilidad	112
3. 2. 9. 4.	Cálculo del tamaño muestral.	113
3. 2. 10.	Cuadrícula de error	114
3. 2. 10. 1.	Zona A.	115
3. 2. 10. 2.	Zona B.	118
3. 2. 10. 3.	Zona C	118
3. 2. 11.	Confidencialidad y protección de datos.	119
4.	Resultados.	121
4. 1.	Características generales	123
4. 1. 1.	Reclutamiento de los pacientes	123
4. 1. 2.	Características demográficas	124
4. 1. 3.	Tipo de actos quirúrgicos	125
4. 2.	Características operatorias	127
4. 3.	Características de las tomas de muestras	127
4. 4.	Características de las determinaciones	128
4. 5.	Concordancia y calibración de SpHb	130
4. 5. 1.	Concordancia y calibración con el método de referencia.	130
4. 5. 1. 1.	Método de referencia vs SpHb	130
4. 5. 1. 2.	Método de referencia vs SpHbc ₁	131
4. 5. 1. 3.	Calibración con el método de referencia	133
4. 5. 2.	Concordancia y calibración con el cooxímetro.	134
4. 5. 2. 1.	Cooxímetro vs SpHb.	134
4. 5. 2. 2.	Cooxímetro vs SpHbc ₂	136
4. 5. 2. 3.	Calibración con el cooxímetro	137
4. 6.	Intercambiabilidad entre métodos de medición	138
4. 6. 1.	Criterios de intercambiabilidad	138
4. 6. 2.	Intercambiabilidad entre métodos de medición	140
4. 7.	Error al calibrar SpHb con COoxHb.	141
4. 7. 1.	Comparación entre LabHb y SpHbc ₂	141
4. 7. 2.	Intercambiabilidad entre LabHb y SpHbc ₂	143

4. 8. Impacto clínico de los errores de medición.	143
4. 8. 1. Cuadrícula de error entre LabHb y COoxHb . . .	144
4. 8. 2. Cuadrícula de error entre LabHb y SpHb	145
4. 8. 3. Cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc ₁	146
4. 8. 4. Cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc ₂	148
4. 8. 5. Comparación entre las cuadrículas de error	149
5. Discusión	153
5. 1. Características demográficas y tipos de actos quirúrgicos. . .	155
5. 2. Características operatorias	156
5. 3. Características de las tomas de muestras	156
5. 4. Características de las determinaciones	157
5. 5. Concordancia y calibración de SpHb	157
5. 6. Intercambiabilidad entre métodos de medición	162
5. 7. Error en la calibración de SpHb con COoxHb.	163
5. 8. Impacto clínico de los errores de medición.	164
5. 9. Limitaciones	165
5. 10. Validez externa.	167
5. 11. Aplicación a la práctica clínica	169
6. Conclusiones	171
7. Bibliografía	175
8. Anexos	193
8. 1. Aprobación del Comité Ético	195
8. 2. Hoja de información al paciente	196
8. 3. Consentimiento informado	198

Índice de tablas

Tabla I.	Características demográficas de los pacientes.....	125
Tabla II.	Tipo de actos quirúrgicos.....	126
Tabla III.	Características operatorias de los pacientes.....	127
Tabla IV.	Características de las tomas de muestra arteriales	128
Tabla VI.	Análisis entre LabHb y SpHb.	130
Tabla XI.	Calibración <i>in vivo</i> con el analizador de gases	138
Tabla XII.	Análisis entre LabHb y COoxHb	139
Tabla XIII.	Intercambiabilidad.....	140
Tabla XIV.	Análisis entre LabHb y SpHbc ₂	142
Tabla XV.	Intercambiabilidad entre LabHb y SpHbc ₂	143
Tabla XVI.	Cuadrícula de error entre LabHb y COoxHb	145
Tabla XVII.	Cuadrícula de error entre LabHb y SpHb	145
Tabla XVIII.	Cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc ₁	147
Tabla XIX.	Cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc ₂	148
Tabla XX.	Aceptabilidad clínica.	151

Índice de figuras

Figura 1.	Esquema de la molécula de hemoglobina.....	41
Figura 2.	Estructura química del grupo hemo.....	42
Figura 3.	Cadena β de globina.....	43
Figura 4.	Plegamiento terciario de la molécula de globina alfa.	44
Figura 5.	Ensamblamiento cuaternario.	46
Figura 6.	Esquema de funcionamiento de un espectroscopio.	58
Figura 7.	Ley de Beer-Lambert.	59
Figura 8.	Transmitancia y absorbancia de una solución.....	60
Figura 9.	Determinación de la concentración de una solución.....	61
Figura 10.	Coefficiente de absorción molar.....	61
Figura 11.	Esquema de la fotopletismografía.	78
Figura 12.	Relación de absorción entre la luz roja e infrarroja.....	79
Figura 13.	Monitor <i>Radical 7</i>	85
Figura 14.	Sensor de pulsicoximetría.....	86
Figura 15.	Calibración <i>in vivo</i>	88
Figura 16.	Detalle del adhesivo digital.....	102
Figura 17.	Detalle de la colocación del sensor.....	103
Figura 18.	Cálculo del tamaño muestral.....	113
Figura 19.	Cuadrícula de error.....	116
Figura 20.	Tipo y número de actos quirúrgicos.....	126
Figura 22.	Análisis gráfico entre LabHb y SpHb.....	131
Figura 24.	Análisis gráfico entre COoxHb y SpHb.....	135
Figura 25.	Análisis gráfico entre COoxHb y SpHbc ₂	136
Figura 26.	Análisis entre LabHb y COoxHb.....	139
Figura 27.	Análisis gráfico entre LabHb y SpHbc ₂	142
Figura 28.	Cuadrícula de error entre LabHb y COoxHb.....	144
Figura 29.	Cuadrícula de error entre LabHb y SpHb.....	146
Figura 30.	Cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc ₁	147
Figura 31.	Cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc ₂	149

Abreviaturas

2,3-BPG	2,3-Bifosfoglicerato	LabHb	Hemoglobina medida con el analizador hematológico automatizado
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>	Ltd.	<i>Limited Company</i>
cm	Centímetros	M	Mujer
COoxHb	Hemoglobina medida con el analizador de gases	min	Minutos
D	Daltons	mL	Mililitros
DE	Desviación estándar	mm	Milímetro
ECG	Electrocardiograma	mmHg	Milímetro de mercurio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	n	Número
Fe ²⁺	Hierro ferroso	nm	Nanómetro
Fe ³⁺	Hierro férrico	NS	No significativo
g	Gramos	p	Significación estadística
G	Gauge	pH	Potencial hidrógeno
g·dL ⁻¹	Gramos por decilitro	POC	<i>Point of Care</i>
h	Horas	SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno
HiCN	Hemiglobincianida	SpCO	Carboxihemoglobina no invasiva
HiN ₃	Hemiglobinazida	SpHb	Hemoglobina no invasiva
IC	Intervalo de confianza	SpHbc ₁	Hemoglobina no invasiva calibrada con el método de referencia
ICSH	<i>International Council for Standardisation in Haematology</i>	SpHbc ₂	Hemoglobina no invasiva calibrada con el analizador de gases
IP	Índice de perfusión	SpMet	Metahemoglobina no invasiva
K ₃ EDTA	Etilendiaminotetraacético tripotásico	SpO ₂	Saturación periférica de oxígeno
kg	Kilogramos	V	Varón
L·mmol ⁻¹ ·cm ⁻¹	Litros por milimol por centímetro		

1. Introducción

La prueba de medición de la hemoglobina total es una de las que se solicita a los laboratorios con más frecuencia en un hospital tanto en pacientes agudos como en crónicos¹.

La concentración de hemoglobina es una medida de la capacidad potencial del transporte de oxígeno². El conocimiento de su nivel basal sirve para guiar numerosos diagnósticos clínicos e intervenciones terapéuticas, y es el principal valor que se adopta para guiar la práctica transfusional³⁻⁹. Aunque la detección de la anemia es el motivo principal para solicitarla, a menudo se realizan valoraciones en serie de la hemoglobina para controlar la progresión de la enfermedad, la pérdida de sangre y la eficacia de las terapias destinadas a devolver los valores de hemoglobina a sus niveles normales¹⁰.

En las áreas quirúrgicas y de cuidados postoperatorios, pueden existir situaciones de hemorragia aguda como consecuencia de la agresión

quirúrgica. Por otra parte, los pacientes críticos y postquirúrgicos se enfrentan a menudo a los peligros reales de un sangrado inadvertido¹¹. Se estima que hasta en un 35% de estos pacientes se produce un sangrado significativo, que aumenta de forma relevante el coste del tratamiento^{12, 13}. Los niveles bajos de hemoglobina identifican casi el 90% de los pacientes con hemorragia, pero las mediciones tradicionales del laboratorio se realizan con poca frecuencia y sus resultados son tardíos¹⁴.

La reposición de derivados sanguíneos en estos pacientes, principalmente de concentrados de hematíes, asegura el correcto aporte de oxígeno a los tejidos y evita la aparición de fenómenos deletéreos en la homeostasis del organismo. De este modo, las transfusiones de sangre son intervenciones terapéuticas bastante comunes. En algunas series, hasta un 20 % de los pacientes quirúrgicos y hasta el 35% de los pacientes de cuidados críticos reciben una o más unidades de sangre¹⁵.

Sin embargo, las transfusiones de sangre autóloga no están exentas de riesgos. Se cree que un importante porcentaje de la morbimortalidad de estos enfermos puede estar relacionada con estas transfusiones debido a una mayor incidencia de infecciones nosocomiales, sepsis, neumonías, infecciones de la herida quirúrgica y a las reacciones transfusionales¹⁶⁻²¹. Algunas de estas transfusiones son innecesarias, especialmente cuando se administran en pacientes con anemia estable o cuando existe un sangrado pero no es significativo²². Además del coste clínico, también hay que tener en cuenta que las transfusiones

son costosas desde el punto de vista meramente económico y constituyen una de las mayores fuentes de gasto hospitalario. El coste por transfusión en España se estima en 350 euros por unidad de sangre transfundida²³. El coste debido a las transfusiones inapropiadas representa hasta el 44% del coste total por transfusión^{24, 25}.

La creciente evidencia científica apunta a la necesidad de llevar a cabo prácticas más restrictivas en el manejo de las transfusiones de sangre²⁶ y al uso de indicadores transfusionales adecuados^{26, 27} para poder mejorar así la seguridad de los pacientes y reducir los costes^{28, 29}.

Los analizadores hematológicos automatizados son el estándar de excelencia para la medición de la hemoglobina y requieren una extracción de sangre que se analiza en el laboratorio³⁰. Para su análisis, la sangre se hemoliza y se procede a la determinación de la cifra de hemoglobina mediante detección espectrofotométrica con el método de la cianmetahemoglobina (hemiglobincianuro, HiCN) considerado como el método de referencia por el *International Council for Standardisation in Haematology* (ICSH)³¹. La precisión de los analizadores hematológicos automatizados depende de múltiples variables, entre las que se encuentran la cantidad de longitudes de onda empleadas en el espectrofotómetro, el modelo del dispositivo o la manipulación correcta de la muestra sanguínea. Su principal inconveniente es la lentitud en la obtención de resultados.

En otras ocasiones, se hace necesario un conocimiento más rápido de la cifra de hemoglobina, como sucede en determinadas intervenciones

quirúrgicas, donde la espera para tener resultados del laboratorio es excesivamente prolongada. En estos casos, se han introducido dispositivos que acercan la medición del laboratorio a la cabecera del paciente. Son los denominados dispositivos de diagnóstico inmediato o *point of care* (POC), que se aplican a diferentes técnicas diagnósticas, como la radiología, la ecografía o la gasometría.

La medición de la hemoglobina con estos POC se viene realizando desde hace algunos años, aunque son métodos invasivos y discontinuos. Para la valoración de la hemoglobina y el hematocrito en estos dispositivos, se pueden utilizar dos métodos: el espectrofotométrico o el conductimétrico. La frecuencia de utilización de los dispositivos tipo POC ha aumentado debido a su capacidad para ofrecer resultados de modo más rápido con muestras de menor volumen, obtenidas normalmente de los capilares de las yemas de los dedos. Sin embargo, se sabe que ofrecen una precisión reducida para la determinación de la hemoglobina en comparación con los dispositivos de referencia del laboratorio³²⁻³⁴. Los factores que influyen en la precisión de los dispositivos de tipo POC son, entre otros, el método de determinación del dispositivo, el volumen de la muestra de sangre y la probabilidad de confundir otros elementos, como partículas lipídicas, con la sangre capilar.

La medición clínica de la hemoglobina total presenta una variación inherente a la misma³⁵. En este sentido, se ha encontrado gran variabilidad con los diferentes métodos de determinación, de hasta $\pm 1,2 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$

con los cooxímetros³⁶ y de hasta $\pm 2,3 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ con los dispositivos tipo POC^{37,38}. Además, existen diversos factores fisiológicos y metodológicos al extraer las muestras que pueden influir significativamente en la medición de los niveles de hemoglobina del organismo³⁹. Los factores fisiológicos, como el origen arterial o venoso de la sangre, la zona y la hora de la extracción sanguínea, así como la posición corporal del paciente, se consideran como factores que aumentan la variabilidad de los niveles de hemoglobina. Por todo esto, al comparar los nuevos métodos de determinación del nivel de hemoglobina con los métodos existentes, hay que ser consciente de la inherente variabilidad y de las limitaciones de las mediciones de hemoglobina actuales, que dependen del dispositivo empleado, del paciente sometido al análisis y de posibles errores en el manejo de las muestras. Con el fin de disminuir esta variabilidad de los sistemas de medida, se necesita realizar la calibración frente a un patrón de referencia⁴⁰. Los sistemas de medición del laboratorio central y los POC se calibran de forma periódica de diferentes maneras.

En los últimos años, ha aparecido un nuevo dispositivo de monitorización que mide la concentración de hemoglobina de forma continua y no invasiva. Se trata de un cooxímetro de pulso que utiliza un método basado en la espectrofotometría y que utiliza múltiples longitudes de onda simultáneas para la medición continua y no invasiva de la hemoglobina (Masimo Rainbow® SET Pulse CO-Oximetry, Masimo, Estados Unidos).

La monitorización continua y no invasiva de la hemoglobina puede ofrecer ventajas en el manejo transfusional y en el diagnóstico del sangrado inadvertido frente a los métodos de laboratorio actuales, que son invasivos, requieren mucho tiempo para la determinación de la hemoglobina y proporcionan mediciones intermitentes. Así, la medición continua y no invasiva de la hemoglobina puede disminuir el número de transfusiones ya que la decisión no se basa en un nivel de hemoglobina sino que se tiene en cuenta si dicha cifra es estable o cambiante. De la misma manera puede ayudar a la optimización de la administración de hemoderivados y a la disminución de costes, así como permitir la detección precoz de un sangrado oculto, lo que posibilitaría una actuación adecuada y disminuiría su morbilidad.

Este nuevo dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina ha sido probado en distintos escenarios⁴¹. Aunque el sistema de medición de hemoglobina se autocalibra con cada paciente⁴², es posible que esta calibración no sea del todo eficaz, en especial con los primeros modelos de los mismos. En este sentido, los resultados de los estudios publicados son variables en cuanto a la exactitud y la precisión en las mediciones de la concentración de hemoglobina, lo que ha puesto en duda su fiabilidad en la toma de decisiones durante la práctica clínica diaria⁴³.

Nuestro grupo de estudio presentó la validación de este dispositivo de medición continua y no invasiva de la hemoglobina. Por primera vez se describió la que se denominó calibración *in vivo* del dispositivo a

partir de la determinación de la concentración de hemoglobina obtenida de una muestra de sangre extraída de cada paciente y analizada en el laboratorio con el método de referencia⁴⁴. Esta calibración *in vivo*, fue introducida entonces en el software del dispositivo. Sin embargo, se trataba de una de las primeras versiones de software y sensores, por lo que el desarrollo de un software más moderno así como nuevas versiones de los sensores también hace necesaria la realización de un nuevo estudio para la validación.

1. 1. La hemoglobina

1. 1. 1. Definición

La hemoglobina es una proteína globular integrada por cuatro subunidades presente en altas concentraciones en los glóbulos rojos que se encarga del aporte de oxígeno a los tejidos. Esta proteína contiene un pigmento capaz de combinarse con el oxígeno, el grupo hemo, que proporciona su color a la sangre, transporta oxígeno y lo libera donde se necesita. Además, la hemoglobina se encarga del transporte de dióxido de carbono e hidrogeniones desde los tejidos periféricos hasta los pulmones y modula la dilatación vascular al transportar óxido nítrico⁴⁵.

La hemoglobina es un transportador de oxígeno muy eficaz, capaz de emplear hasta el 90% de su capacidad potencial para tal fin⁴⁶. Las

cuatro cadenas de la hemoglobina captan oxígeno de forma cooperativa, lo que significa que la unión de oxígeno a un centro de una de las cadenas aumenta la probabilidad de que el resto de centros también capten oxígeno. Además, las propiedades de la hemoglobina para unirse al oxígeno están moduladas por los hidrogeniones y por el dióxido de carbono, de tal manera que ambos potencian su capacidad de transporte de oxígeno. Tanto la captación cooperativa como la respuesta a los moduladores son posibles gracias a modificaciones en la estructura cuaternaria que experimenta la proteína cuando se unen diferentes combinaciones de moléculas.

Los valores normales de hemoglobina en sangre son de 13 a 18 g·dL⁻¹ en el hombre y 12 a 16 g·dL⁻¹ en la mujer.

1. 1. 2. Estructura

La hemoglobina es la primera proteína cuya estructura se describió por medio de cristalografía de rayos X⁴⁷⁻⁵⁰. La molécula de hemoglobina normal de los mamíferos es una proteína globular conjugada con un peso molecular de 64000 D y compuesta por cuatro grupos hemo y dos pares de cadenas polipeptídicas (figura 1). Una cadena de cada par es alfa (α) o similar a la alfa y la otra puede ser beta (β), gamma (γ) o delta (δ). Las cadenas α de todas las hemoglobinas humanas encontradas después de la embriogénesis precoz son la misma. Las cadenas no α incluyen la cadena β de la hemoglobina normal del adulto o hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$), la cadena γ de la hemoglobina fetal

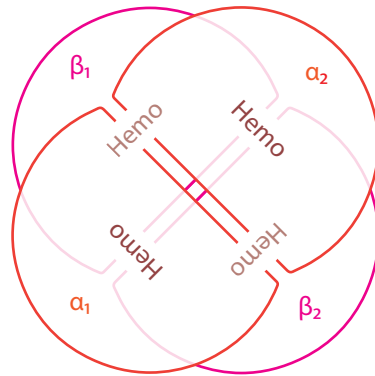


Figura 1. Esquema de la molécula de hemoglobina. Se puede apreciar un tetrámero de cuatro moléculas hemo unidas cada una a una cadena polipeptídica de globina.

o hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$) y la cadena δ de la hemoglobina A_2 ($\alpha_2\delta_2$), el componente más raro que constituye un 2,5% de la hemoglobina de los adultos normales. En el feto humano, no se sintetizan cadenas α ni β , sino zeta (ζ) y epsilon (ϵ). Al final del primer trimestre las subunidades α han reemplazado a las subunidades ζ y las subunidades γ a las cadenas ϵ . Por ello, la hemoglobina F tiene la composición $\alpha_2\gamma_2$. Las subunidades β comienzan su síntesis en el tercer trimestre y no reemplazan a las γ en su totalidad hasta algunas semanas después del nacimiento.

Las cuatro cadenas polipeptídicas de la hemoglobina contienen cada una un grupo prostético, el hemo.

1. 1. 2. 1. Estructura del grupo hemo

El hemo es un tetrapirrol cíclico (figura 2) que proporciona el color rojo a los hematíes⁵¹. Consta de un anillo de átomos de carbono, hidró-

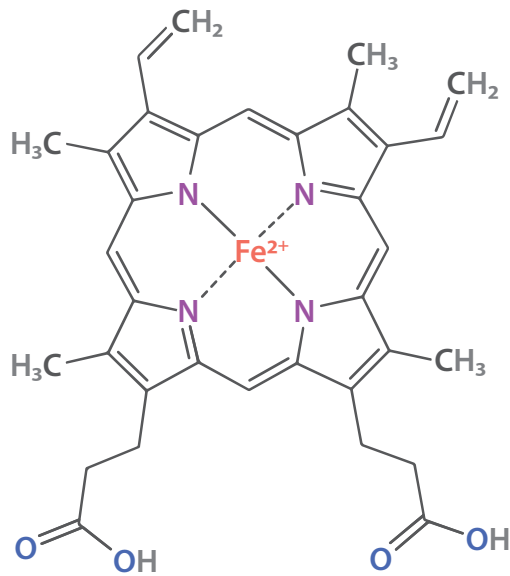


Figura 2. Estructura química del grupo hemo con un ión de hierro ferroso (Fe^{2+}) central.

geno y nitrógeno llamado protoporfirina IX con un átomo divalente de hierro adherido, una ferroprotoporfirina. El átomo de hierro se encuentra en estado de oxidación ferroso (Fe^{+2}) y puede formar cinco o seis enlaces de coordinación dependiendo de la unión del oxígeno a la hemoglobina, como oxihemoglobina o desoxihemoglobina. Cuatro de estos enlaces se producen con los nitrógenos pirrólicos de la porfirina en un plano horizontal. El quinto enlace de coordinación se realiza con el nitrógeno del imidazol de una histidina denominada *histidina proximal*. El sexto enlace del átomo ferroso es con el oxígeno, que además está unido a un segundo imidazol de una histidina denominada *histidina distal*. Tanto el quinto como el sexto enlace se encuentran en un plano perpendicular al plano del anillo de porfirina. La parte porfirínica del hemo se sitúa dentro de una bolsa hidrofóbica que se forma en cada una de las cadenas polipeptídicas.

1. 1. 2. 2. Estructura de la globina

La globina está formada por cadenas polipeptídicas alfa de 141 aminoácidos y beta, gamma y delta de 146 aminoácidos. Las variaciones en las secuencias de aminoácidos son las que dan lugar a los tipos diferentes de cadenas polipeptídicas⁵². Cada cadena de globina se divide en ocho hélices y siete segmentos no helicoidales (figura 3).

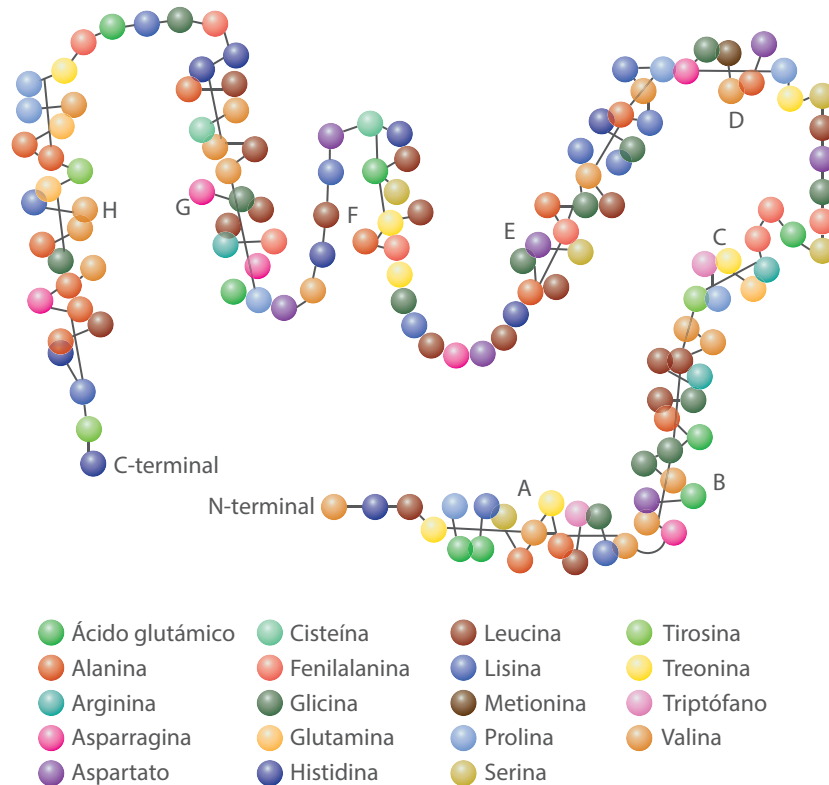


Figura 3. Cadena β de globina donde se aprecia su secuencia de aminoácidos. Las letras desde la "A" hasta la "H" designan las hélices de la cadena de globina. Los segmentos no helicoidales conectan las hélices.

1. 1. 2. 3. Molécula completa de hemoglobina

La molécula de hemoglobina puede describirse por sus estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas⁵³.

La estructura primaria corresponde a la secuencia de aminoácidos de las cadenas polipeptídicas de globina, mientras que la estructura secundaria es la disposición de la cadena de globina en segmentos helicoidales y no helicoidales.

La estructura terciaria muestra la disposición de las hélices en una configuración en forma de ocho. Las cadenas de globina forman bucles para formar un bolsillo con hendidura para el grupo hemo (figura 4).

Cada cadena contiene un grupo hemo que está suspendido entre las hélices E y F de la cadena polipeptídica. El átomo de hierro en el centro del anillo de protoporfirina IX del grupo hemo forma, por un

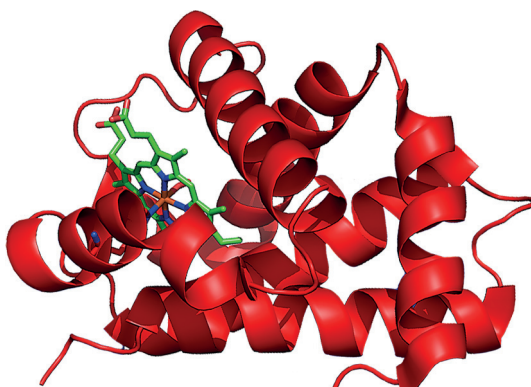


Figura 4. Plegamiento terciario de la molécula de globina alfa. Puede observarse el grupo hemo (color verde), suspendido entre las hélices de la molécula de globina (color rojo). Los segmentos no helicoidales conectan las hélices.

lado, un enlace de coordinación con el nitrógeno imidazólico de una histidina de la hélice F y, por otro lado, un enlace con la molécula de oxígeno que está unida a un segundo imidazol de una histidina de la hélice E de la cadena polipeptídica.

Esta segunda histidina oscila de posición para permitir el paso del oxígeno al interior y al exterior de la molécula de hemoglobina. Los aminoácidos de la cadena de globina en la hendidura son hidrófobos, mientras que los del exterior son hidrófilos, lo que determina que la molécula sea hidrosoluble. Esta disposición también ayuda a que el hierro permanezca en su forma ferrosa divalente, esté o no oxigenado.

La estructura cuaternaria de la hemoglobina muestra la molécula completa de hemoglobina. Ésta es esférica, tiene cuatro grupos hemo unidos a cuatro cadenas de polipéptidos y puede transportar cuatro moléculas de oxígeno.

Está constituida por dos cadenas de globina α y dos cadenas de globina no α . Cada cadena de globina tiene un grupo hemo unido. Cada molécula de hemo es capaz de transportar una molécula de oxígeno. Los enlaces diméricos fuertes entre las cadenas α_1 y no α_1 y entre las cadenas α_2 y no α_2 , así como los tetraméricos entre las cadenas α_1 y no α_2 y entre las cadenas α_2 y no α_1 mantienen la molécula en una forma estable⁵⁴ (figura 5).

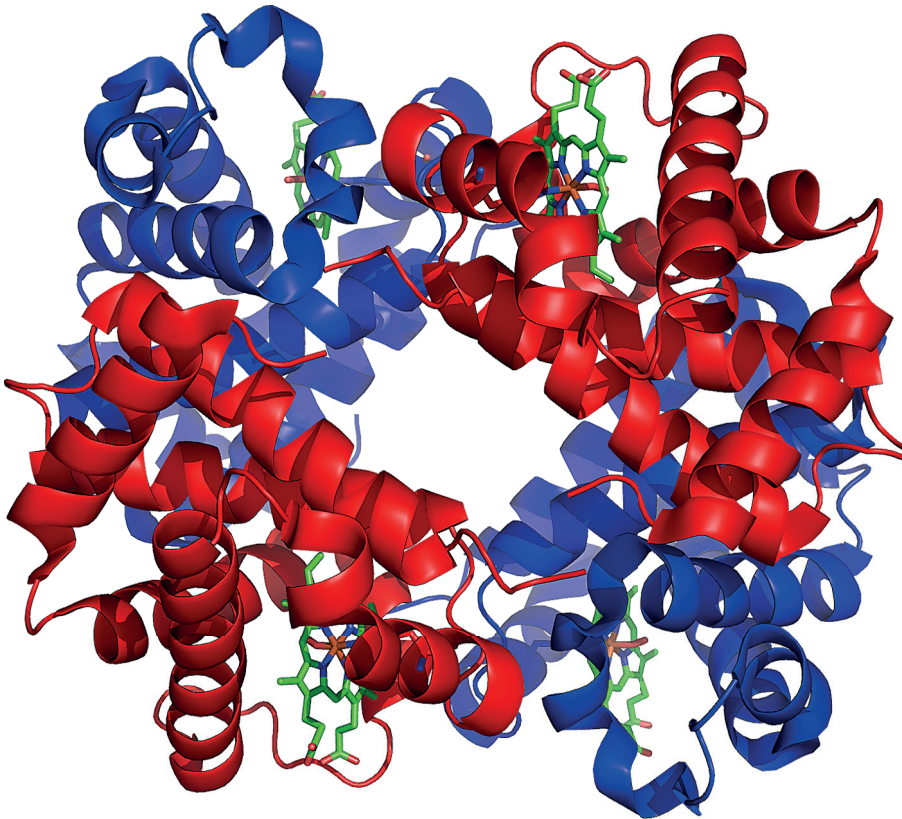


Figura 5. Ensamblamiento cuaternario de las cadenas alfa (color rojo) y no alfa (color azul) de globina para formar el tetrámero de hemoglobina. Se aprecian los grupos hemo en cada molécula de globina (color verde).

1. 1. 3. Síntesis y eliminación

La biosíntesis de la hemoglobina guarda estrecha relación con la eritropoyesis⁵⁵.

El grupo hemo se sintetiza en la práctica totalidad de los tejidos, pero su síntesis es más pronunciada en la médula ósea y en el hígado, donde se incorpora con mayor facilidad a la hemoglobina y a los citocromos respectivamente. Es una molécula plana que consta de un hierro ferroso y un anillo tetrapirrólico, la protoporfirina III o IX. El hemo es un factor fundamental en la regulación de la tasa de síntesis de la globina, pues bloquea la acción de un inhibidor de la producción de globina.

Hacia el día 120 de vida, los eritrocitos envejecidos se suelen degradar en la médula ósea, en el hígado y en el bazo. En algunas circunstancias, los eritrocitos sufren una lisis intravascular que libera hemoglobina, que puede ser tóxica para los tejidos a menos que no se elimine con prontitud. La haptoglobina es una proteína plasmática que se une a la hemoglobina libre y forma un complejo con ella. Este complejo es reconocido a través de una proteína situada en la superficie de los macrófagos y monocitos, lo que permite su digestión y la consiguiente liberación de hierro y bilirrubina.

1. 1. 4. Función

1. 1. 4. 1. Transporte de oxígeno

Las funciones de la hemoglobina consisten en unirse con facilidad con moléculas de oxígeno en los pulmones, transportar el oxígeno y liberarlo de modo eficaz en los tejidos⁵⁶. Durante la oxigenación, cada uno de los iones de hierro del grupo hemo en la molécula de hemoglobina puede unir en forma reversible una molécula de oxígeno.

Cada gramo de hemoglobina une alrededor de 1,34 mL de oxígeno. Se sabe que por cada litro de sangre hay aproximadamente 150 g de hemoglobina, por tanto se transportan en total 200 mL de oxígeno por cada litro de sangre. Esto es, 87 veces más de lo que el plasma sólo podría transportar. Sin un transportador de oxígeno como la hemoglobina, la sangre tendría que circular 87 veces más rápido para satisfacer las necesidades corporales.

La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno depende de la presión parcial del mismo. La relación queda descrita en la curva de disociación de la hemoglobina, que muestra la saturación de oxígeno de la hemoglobina en relación a la presión parcial del oxígeno. La curva es sigmoide, lo que indica una baja afinidad de la hemoglobina por el oxígeno cuando su presión parcial es reducida y una alta afinidad por el oxígeno cuando es elevada. El intervalo normal de la saturación del oxígeno arterial es del 96% al 100%.

La cooperación entre las subunidades de hemoglobina contribuye a la forma de la curva. Las unidades hemo no sufren una oxigenación o desoxigenación simultánea, sino que el estado de cada unidad hemo en comparación con las otras unidades influye en la unión adicional de oxígeno. Es decir, la hemoglobina que está completamente desoxigenada tiene poca afinidad por el oxígeno, pero con cada molécula de oxígeno que se une aumenta su avidez y se satura de oxígeno con rapidez. Si hay cambios en el pH de la sangre se producen desviaciones

de la curva hacia la izquierda o la derecha. Esta desviación de la curva como consecuencia del pH se denomina efecto Bohr.

En condiciones normales, una presión parcial del oxígeno de cerca de 27 mmHg produce un 50% de saturación del oxígeno en la molécula de la hemoglobina. Si hay un desplazamiento de la curva hacia la izquierda, el 50% de la saturación del oxígeno de la hemoglobina se produce a una presión parcial del oxígeno de menos de 27 mmHg. Si se produce una desviación de la curva hacia la derecha, la saturación del 50% del oxígeno de la hemoglobina se produce a una presión parcial del oxígeno mayor de 27 mmHg.

Si la curva de disociación de la hemoglobina se desvía a la izquierda, hay una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Si hay una desviación de la curva hacia la derecha, se observa una menor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

Las condiciones clínicas que producen una desviación a la izquierda incluyen la disminución de la temperatura corporal, las transfusiones múltiples de sangre almacenada que posee menor cantidad de 2,3-BPG, el aumento del pH sanguíneo y la presencia de metahemoglobina, carboxihemoglobina o alguna otra variante de hemoglobina. Entre las condiciones que producen un desplazamiento hacia la derecha de la curva, se encuentran el aumento de la temperatura corporal, de la concentración de 2,3-BPG, la disminución del pH sanguíneo y las hemoglobinas anormales con baja afinidad por el oxígeno. Los cuadros clínicos que producen el desplazamiento a la derecha incluyen fiebre

elevada, acidosis y circunstancias que causan hipoxia como grandes altitudes, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva, anemia grave y shunt de derecha a izquierda.

1. 1. 4. 2. Transporte del dióxido de carbono

Cuando el dióxido de carbono llega al eritrocito, en primer lugar el dióxido de carbono reacciona con el agua, con la anhidrasa carbónica como catalizador, para producir ácido carbónico. Entre el 70% y el 85% del dióxido de carbono tisular se procesa de esta manera⁵⁷. En segundo lugar, del 10% al 20% del dióxido de carbono se une a la hemoglobina para producir carbaminohemoglobina, que tiene menor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina en ausencia de dióxido de carbono⁵⁸.

El ácido carbónico se disocia en bicarbonato e hidrogeniones. Los hidrogeniones generados se incorporan a la desoxihemoglobina. Esto genera hemoglobina reducida, proceso facilitado por el efecto Bohr. La hemoglobina retiene dos hidrogeniones por cada molécula de oxígeno que pierde. El bicarbonato por su parte, difunde a través de la membrana eritrocitaria y en parte se intercambia con iones cloruro del plasma, mecanismo denominado desplazamiento del cloruro. Así se transporta la mayoría del dióxido de carbono. El 5% restante, se transporta como dióxido de carbono disuelto y como reacción del dióxido de carbono con los grupos amino de la hemoglobina, donde se generan entre 1 y 2 equivalentes de hidrógeno.

En los pulmones se da el proceso inverso, el oxígeno se une a la desoxihemoglobina y los hidrogeniones se liberan. El bicarbonato que está en la sangre entra al eritrocito, y sale el cloruro. Los hidrogeniones reaccionan con el bicarbonato y forman ácido carbónico, que se desdobra en dióxido de carbono y agua. El agua sale del eritrocito a favor de gradiente y el dióxido de carbono es exhalado.

1. 1. 5. Variantes de las hemoglobinas

Las variantes metahemoglobina, sulfohemoglobina y carboxihemoglobina son hemoglobinas cuya estructura se ha modificado por fármacos o sustancias químicas medioambientales.

1. 1. 5. 1. Metahemoglobina

La metahemoglobina es una forma de hemoglobina que contiene hierro en estado oxidado o férrico (Fe^{3+}). La metahemoglobina se forma de manera continua por oxidación espontánea, pero no se acumula debido a la reducción de varios sistemas enzimáticos que limitan su concentración a menos del 1% del total de la hemoglobina⁵⁹.

La metahemoglobina es de color marrón a azul y no revierte al rojo cuando se expone al oxígeno. El hierro férrico no se puede unir al oxígeno, pero cuando uno o más iones férricos están presentes cambia la conformación de la molécula y aumenta la afinidad por el oxígeno de los grupos hemo restantes. De este modo, el aumento de la concentración de metahemoglobina produce una desviación hacia la izquierda

de la curva de disociación de la hemoglobina, de modo que el oxígeno no se libera de forma eficaz a los tejidos. Si la concentración de metahemoglobina comprende más del 30% del total de hemoglobina, hay cianosis e hipoxia.

Se observan una concentración elevada de metahemoglobina en presencia de oxidantes, como los nitritos, o cuando hay una disminución de la actividad de la metahemoglobina reductasa, una deficiencia genética. También se observa en formas hereditarias de la enfermedad de la hemoglobina M, causada por una anomalía en la estructura de la porción de globina de la molécula de hemoglobina.

La concentración de metahemoglobina se determina mediante instrumentos de análisis de espectrometría de absorción, con un pico máximo en el rango de 620 a 640 nm a un pH de 7,1. La metahemoglobinemia adquirida puede tratarse mediante la eliminación de la sustancia nociva, la administración de ácido ascórbico o de azul de metileno.

1. 1. 5. 2. Sulfohemoglobina

La sulfohemoglobina se forma por la oxidación irreversible de la hemoglobina por sulfonamidas, fenacetina, acetanilida o fenazopiridinas. *In vitro*, se forma por el agregado de sulfuro de hidrógeno a la hemoglobina y tiene un pigmento verdoso. La sulfohemoglobina es ineficaz para el transporte de oxígeno y si hay una concentración elevada se presenta cianosis. Asimismo, no puede convertirse en la hemoglobina

normal del adulto, por lo que persiste durante la vida de la célula. El tratamiento consiste en evitar el agente causal.

La sulfohemoglobina, al igual que la metahemoglobina, muestra un pico máximo a 620 nm en la espectrometría de absorción. La curva de sulfohemoglobina espectral no se desvía cuando se agrega cianuro, una característica que se utiliza para diferenciarla de la metahemoglobina⁶⁰.

1. 1. 5. 3. Carboxihemoglobina

La carboxihemoglobina resulta de la combinación de monóxido de carbono con el hierro del grupo hemo. Aunque el monóxido de carbono se une a la hemoglobina con mayor lentitud que el oxígeno, su afinidad es 240 veces mayor a la del oxígeno y su liberación es 10.000 veces más lenta. El monóxido de carbono se ha denominado *asesino silencioso* porque es un gas inodoro e incoloro y las víctimas rápidamente entran en hipoxia⁶¹.

Parte de la carboxihemoglobina se produce en forma endógena. El valor normal es 0,2% a 0,8%. El monóxido de carbono exógeno proviene de los gases de escape de los automóviles y de los contaminantes industriales, como el carbón, el gas, la quema de carbón o el humo del tabaco. En los fumadores, su nivel puede variar entre el 4% y el 20%. La exposición al monóxido de carbono puede ser casual, accidental o intencional. Muchas muertes causadas por incendios en el hogar son el resultado de la inhalación de humo, vapores o monóxido de carbono. Aún cuando los sistemas de calefacción de los hogares se mantengan

de forma adecuada, puede producirse el envenenamiento accidental con monóxido de carbono⁶². Los efectos tóxicos, como cefaleas y mareos, se experimentan con niveles plasmáticos del 10% al 15%. Una concentración mayor al 50% puede causar coma y convulsiones. La carboxihemoglobina puede ser detectada por instrumentos de espectrometría de absorción a 541 nm. Confiere a la sangre un color rojo cereza, color que toma también la piel. Para el tratamiento se utiliza la oxigenoterapia hiperbárica.

1. 2. Medición de la hemoglobina

1. 2. 1. Introducción histórica

El comienzo del estudio bioquímico de la sangre se remonta a 1684 con la publicación, por parte de Robert Boyle, del tratado *Memoirs for the Natural History of Humane Blood*. En este tratado, Boyle consideraba la posibilidad de que la sangre tuviera algún tipo de función respiratoria e incluso especulaba sobre el papel que pudiera jugar el pigmento rojo de la sangre en el transporte de los gases respiratorios⁶³. Poco más tarde, en 1700, Frederick Slare observó que la sangre cambiaba de color cuando se exponía al aire. Pero el primer estudio serio realizado con cristales obtenidos de la sangre fue llevado a cabo por Rudolf Virchow, quien postuló que los cristales estaban compuestos por la combinación de un pigmento y una proteína y, puesto que al tratarlos con ácido nítrico daban una reacción xantoproteica similar a

la albúmina, asumió que la proteína contenida en los cristales era una sustancia albuminosa. Ya en 1855, Ångstrom descubrió las peculiares características espectrales de la sangre y la hemoglobina para que, en 1862, Hoppe-Seyler la aislaran por primera vez en su forma de cristal.

Parece que la primera medida cuantitativa de hemoglobina fue realizada por Sir William Gowers en 1878⁶⁴, quien inventó, entre otros instrumentos, un hemoglobinómetro que consistía en una pequeña gradilla donde se sostenían dos tubos de cristal del mismo diámetro. Uno de los tubos contenía un compuesto estándar coloreado con una mezcla de glicerina, gelatina, carmín y picrocarmín. En el otro tubo, que estaba graduado, se hacía la dilución de la sangre hasta que alcanzaba el mismo color que el compuesto estándar. Durante un cuarto de siglo, éste método colorimétrico fue el aceptado para la estimación de la concentración de hemoglobina, hasta su modificación por John Scott Haldane en 1901, que se utilizó hasta los años sesenta.

Durante la primera mitad del siglo XX afloraron y se desarrollaron diversos métodos para la medición de la concentración de hemoglobina total⁶⁵.

Los métodos basados en el análisis de gases sanguíneos trataban de inferir la cantidad de hemoglobina a partir del estudio de la capacidad de unión de la sangre a los gases. Este principio era el seguido por el método manométrico desarrollado por van Slyke en 1932.

Los métodos colorimétricos de medición de hemoglobina se basaban en la comparación visual del color de las muestras con el de las soluciones estándar. Según los compuestos de hemoglobina y derivados utilizados, se conocen varios métodos colorimétricos desarrollados para la determinación de la concentración de hemoglobina: método de la carboxihemoglobina, empleado por Haldane (1901) y modificado por Palmer (1918); método colorimétrico de la cianmetahemoglobina, desarrollado por Stadie (1920); método de la hematina ácida, utilizado por Newcomer (1919) y Sahli (1931); método de la hematina alcalina, desarrollado por Wu (1922) y modificado por Clegg y King (1942) y el método del hemocromagen piridina de Remington (1942), entre otros.

Los métodos de estimación fotométrica se basaban en la comparación visual de dos campos de color casi idénticos en un cabezal fotométrico. De esta comparación se obtenía una estimación de la cantidad de luz absorbida por la muestra que se relacionaba con la concentración de la sustancia.

Los métodos fotoeléctricos intentaban medir la cantidad de luz de una estrecha banda espectral absorbida por una solución de pigmento.

Los métodos basados en la estimación del hierro consistían en la determinación del contenido de hierro de soluciones centrifugadas de hematíes lavados y lisados procedentes de sangre libre de fibrina y la relación de éstos con los valores obtenidos mediante métodos colorimétricos.

métricos o fotométricos. Aquí se encuentra el método de titulación del hierro férrico con sulfato de titanio desarrollado por Klumpp (1934).

En la década de los años cincuenta, se constituyeron los primeros grupos de trabajo encaminados a establecer los estándares para la hemoglobinometría, publicándose en 1958 los criterios para el estándar de cianmetahemoglobina⁶⁶. En 1963 la Sociedad Europea de Hematología estableció un comité de estandarización que, en 1964, se convertiría en el Comité Internacional para los Estándares en Hematología (ICSH), el cual establecería las recomendaciones para la estandarización del método de la cianmetahemoglobina, que fueron aceptadas y publicadas en 1967⁶⁷.

A mediados de los años sesenta, la mayoría de las mediciones de hemoglobina se realizaban mediante métodos fotométricos manuales. No obstante, en los años siguientes se produciría una automatización progresiva de los métodos de medición y veinte años más tarde, la práctica totalidad de las mediciones se había automatizado⁶⁸.

En la actualidad, de los métodos que existen para determinar la concentración de hemoglobina total contenida en la sangre, el más generalizado es el que utiliza el análisis espectrofotométrico de la absorción de la luz, basado en la ley de Beer-Lambert. Otros métodos, menos utilizados, aprovechan la distinta conductividad de la sangre con diferentes concentraciones de glóbulos rojos.

1. 2. 2. Espectrofotetría

La espectrofotetría es el principio en el que se basan varios instrumentos clínicos del laboratorio, entre ellos los que se utilizan para medir la hemoglobina. Este principio se desarrolla a partir del hecho de que las sustancias absorben o emiten energía electromagnética a diferentes longitudes de onda.

Un espectroscopio básico consiste en una fuente de luz, un selector de longitud de onda o filtro, una cubeta y un detector (figura 6). El detector es un sensor de radiación que es capaz de medir la cantidad de energía emitida por la cubeta.

En el interior de la cubeta se aloja la sustancia que se quiere analizar. La muestra de la sustancia contenida en la cubeta absorbe la luz de forma selectiva, de acuerdo con la ley de Beer. El diseño de la cubeta no debe alterar el espectro característico de la luz cuando entra o sale de la cubeta.

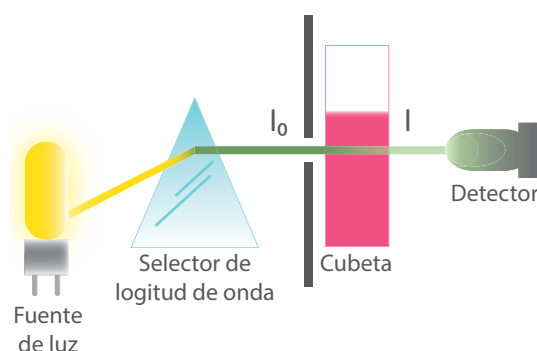


Figura 6. Esquema de funcionamiento de un espectroscopio. Se pueden apreciar los componentes principales: fuente de luz, selector de longitud de onda o filtro, cubeta y un detector.

Lambert primero y Beer con posterioridad, estudiaron la transmisión de la luz monocromática a través de las sustancias y cómo ésta disminuía según la longitud y la concentración del medio absorbente⁶⁹. Así, la suma de ambas observaciones dio origen a la ley de Beer-Lambert (figura 7).

$$I = I_0 \cdot 10^{-\epsilon c l}$$

- I_0 Intensidad de la luz incidente.
- I Intensidad de la luz transmitida que sale del medio.
- ϵ Coeficiente de extinción. Depende de la longitud de onda y de la naturaleza del medio.
- c Concentración del medio o solución.
- l Espesor del medio que atraviesa la luz.

Figura 7. Ley de Beer-Lambert. Si se hace incidir un haz de luz monocromático sobre una muestra con una concentración c de una sustancia que absorbe esa longitud de onda, la intensidad de la radiación que la atraviesa I está relacionada con la intensidad incidente I_0 y con el espesor de la muestra l .

Para el cálculo de la concentración de una sustancia en una solución desconocida por espectrofotometría, se necesita primero conocer su absorbancia y su transmitancia. Se conoce como transmitancia T de la solución al cociente entre la luz incidente y la luz transmitida a través de la propia solución a estudio (figura 8).

De este modo, al resolver la ecuación, se obtiene la absorbancia de una solución estándar ya que su concentración es conocida. A continuación, para determinar la concentración de una solución desconocida,

Puesto que la transmitancia **T** del medio es el cociente entre I/I_0 , al aplicar logaritmos sobre la Ley de Beer-Lambert, se deduce que:

$$I = I_0 \cdot 10^{-\epsilon c l} \implies \log \frac{1}{T} = \epsilon c l$$

Figura 8. A partir de la Ley de Beer-Lambert, se deduce la transmitancia y por tanto la absorbancia de una solución a estudio por espectrofotometría.

Al $\log 1/T$ se le conoce como absorbancia **A**, por lo que:

$$A = \epsilon c l$$

- I_0 Intensidad de la luz incidente.
- I Intensidad de la luz transmitida que sale del medio.
- ϵ Coeficiente de extinción. Depende de la longitud de onda y de la naturaleza del medio.
- c Concentración del medio o solución.
- l Espesor del medio que atraviesa la luz.
- A Absorbancia del medio.

ésta se obtiene a partir de una relación tras medir su absorbancia por espectrofotometría (figura 9).

Por último, los coeficientes de extinción conocidos de las diferentes formas de hemoglobina (figura 10) permiten determinar la concentración de hemoglobina de una muestra de sangre completa. Ésta es

$$C_d = C_s \cdot \frac{A_d}{A_s}$$

C_d Concentración de la solución desconocida.

C_s Concentración de la solución estándar.

A_d Absorbancia de la solución desconocida.

A_s Absorbancia de la solución estándar.

Figura 9. Determinación de la concentración de una solución desconocida por espectrofotometría a partir de la relación entre sus respectivas absorbancias.

la base para la determinación de la concentración de hemoglobina en muchos de los analizadores de sangre y en los cooxímetros.

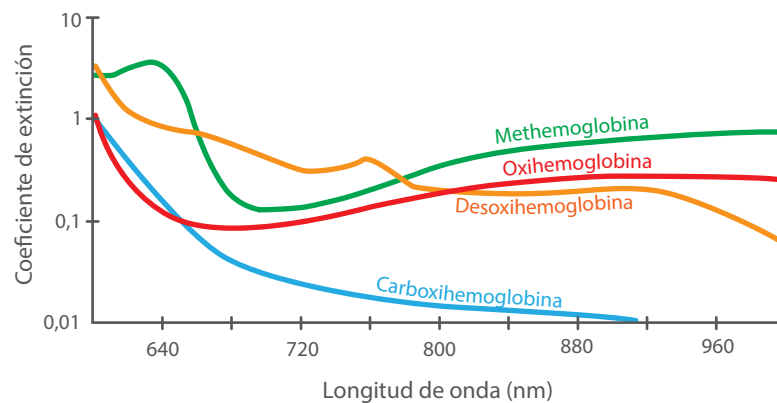


Figura 10. Representación gráfica del coeficiente de absorción molar de las diferentes formas de hemoglobina en un rango de longitud de onda comprendido entre 600 nm y 1000 nm. Se observan los espectros de absorción diferenciales de las distintas formas de hemoglobina.

1. 2. 2. 1. Método de la cianmetahemoglobina

La determinación fotométrica de la hemoglobina de una muestra tras su conversión en cianmetahemoglobina (hemiglobincianida, HiCN) fue descrita por Stadie en 1920⁷⁰ y desarrollada por Drabkin y Austin en 1932 y 1935 respectivamente^{71, 72}. La HiCN es un derivado de la hemoglobina estable, con un espectro de absorción favorable, en la cual prácticamente todas las especies de hemoglobina presentes en la sangre se pueden convertir con facilidad, y de la cual se puede producir soluciones estándar estables para varios años⁷³, por lo que se ha convertido en el método de referencia para la medición de la hemoglobina⁷⁴.

Existen otros métodos espectrofotométricos para la medición de la hemoglobina que se pueden implementar en los diferentes hemoglobímetros. Éstos requieren de una normalización con referencia al estándar de cianmetahemoglobina. Por otra parte se evita el uso de cianuro, que es potencialmente tóxico si se libera en grandes cantidades al ambiente.

1. 2. 2. 2. Método del lauril sulfato sódico

La hemoglobina puede ser convertida en sulfato de hemoglobina tras la mezcla de la muestra de sangre con lauril sulfato sódico, que tiene una absorbancia máxima a 534 nm. Esta conversión se realiza de forma casi instantánea, convirtiéndose también la metahemoglobina, no así la sulfohemoglobina. Este método muestra una excelente concordancia con el método de referencia de la cianmetahemoglobina⁷⁵,

que se emplea para la calibración. Este método es apropiado para su uso con un espectrofotómetro y también se ha incorporado en varios instrumentos automatizados.

1. 2. 2. 3. Método de la hemiglobinazida

La hemoglobina puede ser medida también mediante su conversión en azidametahemoglobina (hemiglobinazida, HiN_3) tras la adición de nitrato de sodio y azida sódica a la muestra de sangre, una técnica que difiere sólo ligeramente del método de la cianmetahemoglobina⁷⁶. La HiN_3 es casi tan estable como la HiCN y ofrece la ventaja de tener un tiempo de reacción más corto. Este es el método utilizado por un hemoglobinómetro portátil (HemoCue, Clandon Scientific Ltd.), el cual realiza mediciones a dos longitudes de onda, 570 nm y 880 nm, para compensar la posible turbidez de la muestra. Se aplica un procedimiento estándar para la calibración rutinaria del hemoglobinómetro en base al método de referencia de la cianmetahemoglobina⁷⁷.

1. 2. 2. 4. Método de la oxihemoglobina.

La hemoglobina puede ser medida también como oxihemoglobina⁷⁸. En este caso, la concentración de carboxihemoglobina, sulfohemoglobina y metahemoglobina no se miden con exactitud. Este método, incorporado en hemoglobinómetros que realizan lecturas directas, requiere de un estándar artificial o secundario para su calibración.

1. 2. 2. 5. Método de la hematina alcalina

La hemoglobina puede medirse como forma de hematina, producida bajo condiciones alcalinas⁷⁹. Este método mide la carboxihemoglobina, la sulfohemoglobina, y la metahemoglobina, aunque no mide de forma adecuada la hemoglobina F y la hemoglobina de Bart, que son resistentes a la desnaturalización alcalina. Este método también requiere un estándar artificial para su calibración.

1. 2. 2. 6. Cooximetría

La hemoglobina puede ser estimada sin necesidad de conversión química mediante los cooxímetros, que son espectrofotómetros que miden los derivados de la hemoglobina con múltiples longitudes de onda y comparan la absorbancia de la muestra con la de un estándar artificial. Estos dispositivos, derivados en mayor medida de los oxímetros que de los dispositivos de medición de hemoglobina, pueden realizar excelentes mediciones de la hemoglobina total. En los cooxímetros, una pequeña parte de la muestra sanguínea es enviada a un hemolizador donde, mediante métodos físicos o químicos, se rompen los glóbulos rojos para que se libere la hemoglobina. Después, la muestra de sangre que contiene la hemoglobina libre atraviesa la cubeta para realizar las mediciones mediante espectrofotometría de absorción⁸⁰.

Los cooxímetros miden la concentración de las formas comunes de hemoglobina presentes en la sangre: oxihemoglobina, desoxihemoglobina, carboxihemoglobina y hemoglobina. A partir de la suma de las concentraciones de las formas de hemoglobina presentes, se halla la

concentración total de hemoglobina. Ésta, a su vez, es usada para el cálculo del contenido arterial de oxígeno. La calibración y el ajuste de la medición de hemoglobina con el método de referencia es fácil. Rara vez estos cooxímetros se usan para medir solamente la concentración de hemoglobina sino que se utilizan también para la determinación de la concentración de otras sustancias, como iones en la sangre, glucosa, lactato, pH o la determinación de la presión parcial de oxígeno y anhídrido carbónico⁸¹.

1. 2. 2. 7. Limitaciones de la espectrofotometría

Los espectrofotómetros son sensibles al efecto de la turbidez de la muestra, que puede estar causada por la existencia de una cantidad elevada de glóbulos blancos, por una elevada concentración de proteínas o lípidos en plasma o por la existencia de glóbulos rojos no lisados en la muestra. El aumento de la turbidez de las muestras se traduce en mediciones de hemoglobina falsamente elevadas. Para solucionarlo, previo a la medición de las absorbancias se puede centrifugar o filtrar la solución en caso de la existencia de cantidades elevadas de glóbulos blancos, realizar una extracción y centrifugación con dietiléter en caso de hiperlipidemia o añadir carbonato potásico o una gota de solución de amonio al 25% en caso de que la turbidez sea a causa de una hiperproteïnemia⁸².

1. 2. 3. Conductividad

Este método de medición de la hemoglobina tiene como base la determinación del hematocrito sanguíneo a partir de la conductividad de una muestra de sangre completa dispuesta entre dos electrodos y a la que se le aplica una pequeña corriente eléctrica. Una vez determinado el hematocrito, que es inversamente proporcional a la conductividad medida, la concentración total de hemoglobina derivada se calcula asumiendo que ésta supone un tercio del hematocrito total⁸³.

1. 2. 3. 1. Medición del hematocrito mediante la conductividad

El cálculo directo del hematocrito a partir de las mediciones de la conductividad o resistividad de una muestra de sangre completa no diluida fue descrito por primera vez en 1948, basándose en el método y la forma simplificada de la ecuación de Maxwell-Fricke⁸⁴ y que ha sido perfeccionado y mejorado con posterioridad. La conductividad es la capacidad que tienen las soluciones de conducir la electricidad. La corriente eléctrica aumentará en proporción al número de iones que se encuentren en la solución, su carga eléctrica y su movilidad, que dependerá en gran medida de la cantidad de células de diferentes tamaños y formas suspendidas en la solución.

Los eritrocitos y el plasma tienen propiedades electrofísicas específicas. La membrana de los eritrocitos es eléctricamente aislante, debido principalmente a su estructura lipídica, por lo que los eritrocitos son esencialmente no conductores de la electricidad. Puesto que los eritrocitos representan la mayor parte de la fracción de volumen, su

contribución es la principal responsable de la resistividad de la sangre y la contribución de otros tipos de células puede ser ignorada en personas sanas⁸⁵. De forma opuesta, el plasma es bastante conductor de la electricidad debido a su contenido en electrolitos y a la existencia de proteínas con carga eléctrica, donde el ion sodio es el que contribuye en mayor medida a su conductividad. Por tanto, existe una relación inversa entre la conductividad eléctrica y el hematocrito de la sangre cuando la concentración de las partículas con carga eléctrica es tenida en cuenta.

En este contexto, los cambios osmóticos producidos por una menor concentración de proteínas plasmáticas, como ocurre tras una hemodilución, permiten un mayor paso de la corriente eléctrica y una mayor conductividad del plasma que se traduce en un valor de hematocrito menor. Y viceversa. Con el incremento osmótico del plasma tras la administración o existencia de partículas no conductoras, disminuye la conductividad y el valor del hematocrito será mayor, lo que sucede con la administración de coloides o en presencia de leucocitosis⁸⁶.

La sangre tiene un alto coeficiente de temperatura y es esencial mantenerla constante durante las mediciones. En este sentido, los dispositivos de medición basados en la conductividad incorporan cámaras con control de temperatura regulada por un termostato para mantener la temperatura de la muestra de sangre⁸⁷.

La determinación de hemoglobina a partir de la medición del hematocrito mediante la conductividad es la que incorporan varios de los

dispositivos de diagnóstico inmediato disponibles, como el dispositivo i-STAT (Laboratorios Abbott, Illinois, Estados Unidos).

1. 2. 3. 2. Limitaciones de la conductividad

La medición del hematocrito y la hemoglobina a partir de la conductividad de una muestra de sangre no diluida se considera un método válido y útil en la mayoría de las situaciones fisiológicas, pero ésta se ve afectada por diferentes circunstancias^{88,89}. Así sucede en presencia de alteraciones electrolíticas sobre todo si afectan al sodio plasmático, en el aumento o la disminución en la concentración de las proteínas plasmáticas tras una hemodilución o tras el uso de expansores plasmáticos, con el uso de anticoagulantes que producen modificaciones en la morfología celular de los eritrocitos o con el aumento del recuento de glóbulos blancos.

1. 2. 4. Método de referencia de medición de la hemoglobina

1. 2. 4. 1. Estandarización del método de la cianmetahemoglobina.

Aunque en la década de los años cincuenta se llevaron a cabo varios intentos de estandarización de la medición de hemoglobina^{90,91}, no fue hasta 1966 cuando se alcanzó un consenso para el uso generalizado de un método fotométrico para su determinación tras la conversión de toda la hemoglobina presente en la muestra en cianmetahemoglobina⁹². La estandarización del método se logró a partir del coeficiente de extinción molar de la HiCN a 540 nm, el cual había sido determinado

de forma exacta mediante varios métodos por Zijlstra en 1960⁹³ y que quedó establecido en $11,0 \text{ L}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ por el Comité Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH). Además, los trabajos publicados con posterioridad por Van Kampen y por Zijlstra⁹⁴⁻⁹⁶, donde se describían el método de la cianmetahemoglobina, la preparación y el uso del estándar de cianmetahemoglobina y la determinación de la hemoglobina y sus derivados, sirvieron para la publicación de las primeras recomendaciones para la medición de hemoglobina. Desde entonces, el Comité (después denominado Consejo) Internacional para la Estandarización en Hematología ha permanecido activo, con el establecimiento y revisión continuadas de las recomendaciones para la estandarización del método de la cianmetahemoglobina y con la organización y supervisión de la producción y distribución del preparado de referencia internacional⁹⁷.

Tras su estandarización, el método de la cianmetahemoglobina fue muy bien acogido, generalizándose su uso como método de medición habitual. Con la automatización de los laboratorios y la aparición de nuevos procedimientos, el método manual de la cianmetahemoglobina ha pasado de ser un método de rutina a convertirse en el método de referencia con el que los procedimientos actuales tienen que tener concordancia, asegurando la comparabilidad de las mediciones de hemoglobina a nivel mundial⁹⁸.

1. 2. 4. 2. Medición de hemoglobina

En el método de la cianmethemoglobina la sangre se diluye con una solución de Drabkin alcalina de ferrocianuro potásico, cianuro de potasio, bicarbonato de sodio y un surfactante⁹⁹. El agente lítico presente en el reactivo de cianmetahemoglobina libera la hemoglobina de los eritrocitos. La hemoglobina libre se combina con ferrocianuro de potasio contenido en el reactivo de cianmetahemoglobina, que convierte el hierro de la hemoglobina del estado ferroso al férrico para formar metahemoglobina. Ésta se combina con cianuro potásico para formar el pigmento estable cianmetahemoglobina. La intensidad del color de la cianmetahemoglobina, que es proporcional a la concentración de hemoglobina, se mide por espectrofotometría a 540 nm y se compara con la solución estándar de HiCN, de concentración y absorbancia conocidas. De forma alternativa, el espectrofotómetro puede ser calibrado para producir una lectura directa de la hemoglobina. Entonces, la solución de referencia de cianmetahemoglobina sirve para verificar la exactitud de los instrumentos de este tipo.

Aunque el método de la cianmetahemoglobina se realiza de modo manual, éste se ha adaptado para su implementación en los analizadores hematológicos automáticos, mediante el uso de varios agentes líticos y mediante la lectura de la absorbancia tras un tiempo de espera menor o con una longitud de onda diferente.

1. 2. 4. 3. Limitaciones del método de la cianmetahemoglobina.

Ciertas características patológicas de las muestras de sangre pueden llevar a una estimación inexacta de las cifras de hemoglobina por el método de la cianmetahemoglobina. La presencia de sulfohemoglobina, que no puede ser convertida a HiCN, puede llevar a una ligera infraestimación de la concentración total de hemoglobina. Por otra parte, si la lectura del test se realiza de forma rápida en presencia de cantidades anormalmente altas de carboxihemoglobina, que se convierte de forma más lenta a cianmetahemoglobina, puede haber sobreestimaciones en la medición de la concentración de hemoglobina, ya que la carboxihemoglobina absorbe más luz a 540 nm que la cianmetahemoglobina¹⁰⁰.

1. 3. Variabilidad y error en la medición de hemoglobina

1. 3. 1. Variaciones fisiológicas en la medición de hemoglobina

Existen diferentes factores fisiológicos que influyen en la medición de hemoglobina. Entre las fuentes de variación de la determinación de la hemoglobina se encuentran el tipo de muestra sanguínea, la zona en la que se ha tomado la muestra, la hora de extracción de la muestra y la posición del cuerpo.

1. 3. 2. Tipo de muestra sanguínea

En los dispositivos de medición de laboratorio se analizan tanto muestras de sangre arterial como venosa. La medición de la concentración de hemoglobina y el hematocrito pueden variar en función del tipo de muestra de sangre. La media de las mediciones de sangre arterial es inferior a la de la sangre venosa¹⁰¹. Aunque existe poca diferencia en la cantidad total de glóbulos rojos y de hemoglobina en la sangre arterial y en la venosa, la cantidad de plasma puede variar entre la sangre arterial y la venosa. La cantidad de plasma puede ser superior en la sangre arterial, lo que puede derivar en una concentración inferior de hemoglobina.

1. 3. 3. Zona de extracción de la muestra

La zona del cuerpo en la que se toma la muestra también puede afectar a la medición de hemoglobina. De este modo, se han detectado diferencias entre los valores de muestras sanguíneas capilares obtenidas al mismo tiempo de ambas manos de un mismo sujeto. Dos muestras tomadas en dedos diferentes de una misma persona pueden presentar concentraciones de hemoglobina que difieren en hasta $2,0 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ ¹⁰² o mostrar una variación intrasujeto de hasta el 7%¹⁰³.

1. 3. 4. Hora de la extracción de la muestra

Las mediciones de hemoglobina pueden variar a lo largo del tiempo, incluso en pacientes estables. La variación de hemoglobina de las

muestras de sangre venosa extraídas en ocasiones distintas a los mismos pacientes puede oscilar hasta en $2,6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ en los hombres y en $2,3 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ en las mujeres¹⁰⁴. Incluso en las extracciones obtenidas en días consecutivos a los mismos pacientes se ha encontrado una variabilidad en la determinación de hemoglobina que puede llegar a ser de hasta el 7% entre las distintas mediciones.

1. 3. 5. Posición del cuerpo

La posición del cuerpo afecta en gran medida a la medición de hemoglobina de la sangre venosa, ya que el volumen de plasma se reduce al encontrarse en posición erecta. La frecuencia cardíaca y la presión arterial son más elevadas en posición vertical que si el paciente está sentado, lo que provoca el movimiento del plasma hacia el intersticio. Esto hace que el volumen del plasma se reduzca y que aumenten los niveles de hematocrito y de hemoglobina. En este sentido, se ha observado una reducción de hasta el 6% en el volumen del plasma sanguíneo en posición vertical, con cambios en la concentración de hemoglobina de hasta $2,0 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ ¹⁰⁵ o cambios de hasta $1,0 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ en la concentración de la misma tras 20 minutos al pasar de la posición sentada a la posición vertical¹⁰⁶.

1. 4. Errores

Una medición experimental consiste en la utilización de un instrumento o aparato de medida que, para determinar el valor de un parámetro medible, lo compara con un patrón de referencia.

El error de medición se define como la diferencia que hay entre el valor verdadero y el obtenido de forma experimental.

1. 4. 1. Error intrínseco de una medida

La diferencia que suele existir entre el valor real y el valor medido es un error intrínseco al instrumento de medida, y viene determinado por la propia construcción del mismo. Se obtienen mejores medidas cuando el instrumento de medición es lo más parecido posible al patrón de referencia.

En la práctica, encontrar el valor verdadero es imposible, pues siempre se tiene que contar con al menos el error intrínseco del instrumento o aparato de medida. El problema real no estriba tanto en conocer el valor real, sino el establecer cuáles son los límites entre los que se encuentra el verdadero valor.

1. 4. 2. Error sistemático y error aleatorio de una medida

El error sistemático es aquel que se produce siempre de la misma manera. Deriva del propio protocolo de medición, se produce de la misma manera y tiene el mismo sentido.

Las causas más frecuentes de error sistemático son el error del instrumento, el error humano y el error del método de medida. El error del instrumento se produce cuando existe una mala calibración del mismo o a una inadecuada construcción del instrumento de medición. El error humano tiene que ver con la forma de realizar la medición y es muy difícil de determinar. Por último, el error del método de medida sucede cuando el método de medida es inadecuado para el parámetro que se quiere medir.

El error aleatorio es aquel que es inevitable y se produce debido a situaciones únicas muy difíciles o imposibles de controlar durante el proceso de medición. Se corresponde a la imprecisión del aparato de medida y se contrapone al error sistemático.

1. 4. 3. Error clínicamente relevante

Es aquel error que en caso de producirse tiene relevancia clínica. Depende del parámetro medido y el contexto clínico en la que se realiza la medición.

En el caso de la medición de hemoglobina, el error clínicamente relevante depende de las guías de práctica transfusional¹⁰⁷. En relación a éstas, los sistemas de medición de hemoglobina intraoperatoria deberían ser exactos entre $6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y $10 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ de hemoglobina dentro de un rango de $1 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ ¹⁰⁸.

1. 4. 4. Exactitud y precisión

La exactitud es el grado de concordancia entre el valor verdadero y el obtenido mediante una medición. De esta forma, un instrumento de medida es muy exacto si las medidas con él realizadas están muy próximas al valor verdadero de la misma. Se equipara la exactitud al error sistemático. La precisión se refiere al grado en el que un conjunto de medidas de un mismo valor son similares con un instrumento de medida determinado. La precisión se equipara al error aleatorio.

Para conocer el error aleatorio y el error sistemático de un instrumento de medida, se realizan múltiples medidas de un parámetro conocido. Una vez obtenidas, se realiza una resta entre el valor medido y el valor real, lo cual arroja una diferencia. La media de esas diferencias es el error sistemático, mientras que la desviación estándar de las mismas es el error aleatorio¹⁰⁹. Tanto en el error sistemático como en el aleatorio, no sólo interviene el aparato de medida, sino también todas las circunstancias que acompañan a dicha medición, como pueden ser el transporte y procesamiento de las muestras en el laboratorio central.

1. 5. Medición continua y no invasiva de la hemoglobina

1. 5. 1. Oximetría de pulso

La oximetría de pulso fue desarrollada en los años 70. Desde entonces ha evolucionado de forma significativa con mejoras importantes en el procesamiento de la señal y la corrección de errores, lo que proporciona una herramienta fiable en la práctica clínica diaria¹¹⁰.

La oximetría de pulso combina el principio de la espectrofotometría de absorción y la fotopleletismografía para medir de forma no invasiva la saturación de oxígeno de la sangre arterial¹¹¹.

1. 5. 1. 1. Espectrofotometría de absorción

Su principio se basa en la Ley de Beer-Lambert que caracteriza la absorción de una luz con una longitud de onda determinada en una solución determinada.

Este es el principio que utilizan los oxímetros para determinar la saturación de oxígeno de la hemoglobina. Se basa en que la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina difieren en su absorción de luz roja e infrarroja, miden la luz roja e infrarroja transmitida y reflejada por un lecho tisular. Así, la oxihemoglobina presenta un pico de absorción de la luz infrarroja a una longitud de onda de 940 nm, mientras que la hemoglobina reducida lo hace con la luz roja a una longitud de onda de 660 nm.

1. 5. 1. 2. Fotopleletismografía

La luz roja e infrarroja emitida atraviesa la sangre venosa y capilar, tejidos, huesos y pigmentos cutáneos que son otras estructuras capaces de absorber esas radiaciones además de la sangre arterial (figura 11). Al basarse en la fotopleletismografía, el oxímetro de pulso es capaz de establecer la diferencia entre la sangre arterial y la venosa, al asumir que la porción pulsátil de la señal corresponde enteramente a esta

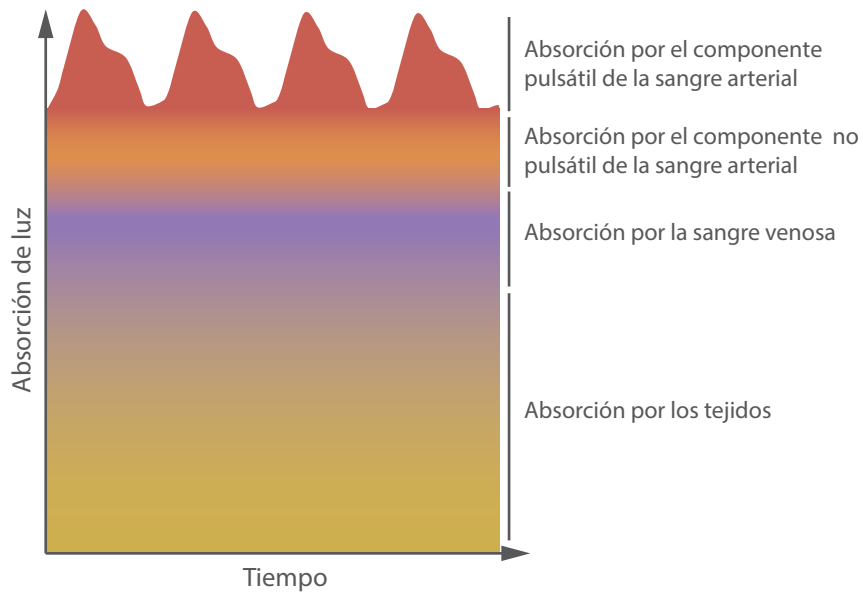


Figura 11. Esquema de la fotopleletismografía. Se aprecia en la parte superior la absorción de la luz por la sangre arterial que tiene pulso. En la parte inferior se aprecia la absorción de la luz por el lecho de tejido, incluidas la sangre venosa, capilar y arterial sin pulso.

primera. Esta premisa es cierta en la práctica totalidad de los casos, si se exceptúan algunas circunstancias poco frecuentes como la pulsación venosa elevada o la regurgitación tricuspídea.

1. 5. 1. 3. Calibración de los oxímetros de pulso

El valor de la relación entre la absorción de la luz roja e infrarroja permite determinar la saturación periférica de oxígeno (SpO₂) por comparación con una tabla de referencia que se incluye en el software del instrumento de medición (figura 12).

	R/IR	SpO ₂
	2,50	0 %
	1,75	20 %
	1,60	30 %
	1,50	40 %
	1,25	60 %
	1,00	82 %
	0,75	91 %
	0,67	95 %
	0,43	99 %
	0,40	100 %

$$R/IR = \frac{P_{660} / NP_{660}}{P_{940} / NP_{940}}$$

Figura 12. Relación de absorción entre la luz roja e infrarroja. El oxímetro de pulso determina primero el componente pulsátil de la absorbancia a cada longitud de onda, y luego divide este valor por el componente no pulsátil para obtener la absorbancia del pulso añadido, que es independiente de la intensidad de la luz que incide. El valor del cociente R/IR se relaciona con una determinada SpO₂. R/IR: relación de absorción rojo/infrarrojo. P660: componente de absorción pulsátil a 660 nm. NP660: componente de absorción no pulsátil a 660 nm. P940: componente de absorción pulsátil a 940 nm. NP940: componente de absorción no pulsátil a 940 nm.

Las tablas empleadas en todos los oxímetros de pulso comerciales se basan en mediciones efectuadas en voluntarios sanos, por lo tanto se trata de un valor calculado de forma parcial y no medido de forma directa. Aunque la curva de calibración de cada fabricante es única, éstas curvas son muy parecidas. Cuando la relación entre la absorción de luz roja e infrarroja es de 1,0, la SpO_2 visualizada es del 82%¹¹².

1. 5. 1. 4. Precisión de la oximetría de pulso

La precisión de la oximetría de pulso se evalúa midiendo la diferencia entre el valor de SpO_2 y la medición de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) medida por cooximetría en el laboratorio con el gold standard a partir de una muestra de sangre arterial. Muchos fabricantes de oxímetros de pulso refieren una precisión de un 2%, lo cual representa una desviación estándar de las diferencias entre la SpO_2 y la SaO_2 . Si se asume que las diferencias entre la SpO_2 y la SaO_2 siguen una distribución normal, 1,96 veces la desviación estándar está asociada a un error esperado de aproximadamente el 4% en el 95% de los casos, y 2,58 desviaciones estándar a un error de aproximadamente un 6% en el 99% de los casos. En varios estudios clínicos se ha encontrado que la precisión de una medida aislada de SpO_2 es del 3-4%, y para la monitorización de la SpO_2 en un determinado paciente, de un 2-3%. A pesar de ello, la oximetría de pulso permite la detección de caídas abruptas de la misma en el orden de un 3-4% durante la anestesia general o en las unidades de cuidados críticos, donde se acepta que dicha caída obtenida por oxímetros de pulso comerciales es un

parámetro fiable para la detección de un deterioro significativo en la función respiratoria¹¹³.

1. 5. 1. 5. Artefactos de la señal de oximetría de pulso

La identificación de la absorbancia del componente pulsátil arterial y su distinción del ruido de la señal es el principal problema de ingeniería con el que se enfrentan los fabricantes de oxímetros de pulso. Los artefactos provienen de cuatro fuentes principales: luz ambiental, perfusión baja, las pulsaciones de la sangre venosa y modificaciones en la absorción¹¹⁴.

Luz ambiental. Los fotodiodos que se utilizan no pueden diferenciar una longitud de onda de luz que proviene del emisor del oxímetro de pulso de una longitud de onda parásita debida a la luz ambiental. La mayoría de los oxímetros de pulso solucionan este problema alternando las fuentes de luz de infrarrojo y rojo. Se enciende primero el fotodiodo rojo y el su detector produce una corriente que es el resultado del fotodiodo rojo y de la luz ambiental. A continuación se apaga el fotodiodo rojo y se enciende el infrarrojo. Entonces, la señal representa el fotodiodo infrarrojo y la luz ambiental. Para finalizar, se apagan ambos fotodiodos y el detector genera una señal que procede sólo de la luz ambiental. Esta secuencia se produce cientos de veces por segundo con el fin de eliminar la interferencia de la luz ambiental. Las alteraciones procedentes de la luz ambiental pueden minimizarse simplemente cubriendo el sensor con una protección opaca.

Perfusión baja. Cuando se detecta una señal de absorbancia pulsátil pequeña, el oxímetro de pulso amplifica la señal y estima la saturación desde la proporción de las absorbancias amplificadas, pero el ruido de fondo también se ve amplificado. Cuando se necesita una amplificación muy alta, algunos oxímetros de pulso pueden analizar esta señal de ruido y generar una señal a partir del mismo. Puesto que por lo general el ruido es igual en las señales rojas e infrarrojas, la proporción entre las dos suele estar cercana a 1,0, lo que produce una SpO₂ aparente de aproximadamente 82%.

Pulsaciones de la sangre venosa. El movimiento del paciente produce pulsaciones de la sangre venosa, con una relación entre la señal pulsátil y no pulsátil alta, puede ser el factor más difícil de eliminar. La aproximación más utilizada es aumentar el tiempo medio de la señal. Si el dispositivo hace la media de sus medidas durante un periodo de tiempo más largo, el efecto del movimiento es menor. Sin embargo, este periodo promediado más largo también retrasa el periodo de respuesta a cualquier cambio en la SpO₂. La mayoría de los oxímetros de pulso permiten al usuario seleccionar uno de los distintos modos de promedio de tiempo.

Modificación de la absorción. La absorción de la luz roja e infrarroja puede verse modificada por una pigmentación acentuada de la piel, la presencia de esmalte de uñas en el dedo del sensor de oximetría de pulso o por la existencia de hemoglobinas o sustancias anormales en la sangre.

La existencia de pigmentación acentuada de la piel puede producir una modificación en la absorción de la luz con un aumento de la imprecisión de la medida de SpO_2 . Por otra parte, la presencia de esmalte de uñas en el dedo del sensor de oximetría de pulso, sobre todo si es de color azul, produce una disminución falsa del valor de SpO_2 .

En las situaciones de intoxicación por monóxido de carbono y en los grandes fumadores donde los niveles de carboxihemoglobina están aumentados, la SpO_2 sobreestima la SaO_2 real, puesto que la carboxihemoglobina tiene casi el mismo espectro de absorción que la oxihemoglobina.

En caso de metahemoglobinemia, los valores de SpO_2 serán cercanos al 85%, puesto que la metahemoglobina tiene una relación de absorción rojo/infrarrojo igual a 1. Entonces se puede deducir que en situaciones de SaO_2 real por debajo de 85% la metahemoglobinemia dará un valor falsamente elevado de SpO_2 , y, por el contrario, en situaciones de SaO_2 real superior al 85% dará valores falsamente bajos de SpO_2 , en un factor proporcional a la concentración de metahemoglobina.

Los colorantes de uso clínico pueden ejercer cierto efecto sobre la pulsioximetría. Es el caso del azul de metileno o el índigo carmín, que pueden provocar caídas acentuadas de la SpO_2 sin modificar la SaO_2 . Este descenso es, por lo general, fugaz y corresponde al pico de concentración sanguínea del índice coloreado. El verde de indocianina también provoca falsas desaturaciones, pero en proporciones menores.

La hiperbilirrubinemia, asociada a un tinte amarillo de la piel, carece de efecto significativo sobre los valores de la oximetría de pulso.

1. 5. 2. Cooximetría de pulso

En el año 2005, Masimo introdujo la tecnología denominada *Masimo Rainbow SET Pulse CO-oximetry*, la primera y única tecnología que de forma continua y no invasiva es capaz de medir componentes sanguíneos, y que se basa en la tecnología *Masimo SET* (signal extraction technology)¹¹⁵.

La oximetría de pulso convencional asume que la sangre arterial es el único componente pulsátil en los sitios de medición. Cuando el paciente se mueve, la sangre venosa también se mueve y el oxímetro de pulso no puede distinguir la sangre arterial de la venosa, lo que produce una infraestimación en el valor de SpO₂. La tecnología de oximetría de pulso desarrollada por Masimo mide la SpO₂ en condiciones de movimiento y de perfusión baja. El procesamiento de señal *Masimo SET* identifica la señal de la sangre venosa, la aísla, y usando unos filtros adaptativos elimina el ruido y lo extrae de la señal arterial. Esto permite saber la SpO₂ real y la frecuencia de pulso¹¹⁶.

Los componentes sanguíneos medidos por la tecnología *Masimo Rainbow SET Pulse CO-Oximetry* son los siguientes: hemoglobina total (SpHb), contenido arterial de oxígeno, carboxihemoglobina (SpCO), metahemoglobina (SpMet), saturación periférica de oxígeno (SpO₂),

frecuencia de pulso, índice de perfusión (IP) y un índice de variabilidad de la onda de pulso (figura 13).



Figura 13. Monitor *Radical 7* con la tecnología *Masimo Rainbow SET Pulse CO-oximetry*. Se aprecia la SpO₂, frecuencia cardiaca, onda de pulso, índice de perfusión, índice de variabilidad de la onda de pulso, SpMet, contenido arterial de oxígeno y SpHb.

1. 5. 2. 1. Tecnología de medición

Basándose en los fundamentos de la tecnología *Masimo SET*, el fotodiodo emisor utiliza más de siete longitudes de onda para recoger datos sobre los componentes sanguíneos a partir la absorción de la luz (figura 14). Se utilizan al mismo tiempo diversos algoritmos de procesamiento de señal y filtros adaptativos con el fin de aislar, identificar y cuantificar los distintos tipos de hemoglobina.

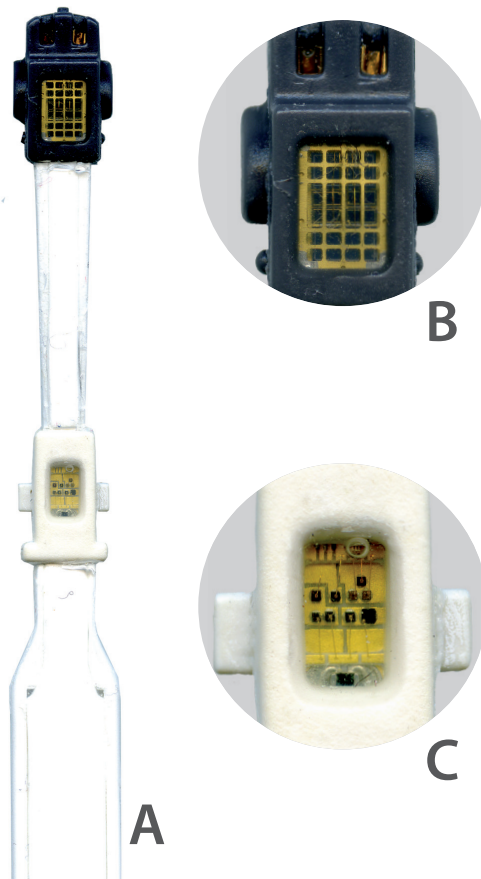


Figura 14. Sensor de pul-sicooximetría con la tecno-logía *Masimo Rainbow Set Pulse CO-oximetry* (A). Se aprecia el detalle del cabe-zal receptor (B) y del cabezal emisor (C).

1. 5. 2. 2. *Artefactos de la señal*

Para la optimización del cálculo de la SpHb y con el fin de proporcionar resultados estables, el software del monitor realiza una media móvil con los datos obtenidos por espectrofotometría de infrarrojos de un periodo de tiempo que puede ser elegido por el usuario, y que es de dos, tres y cinco minutos. El fabricante recomienda que se utilice la

media móvil de los tres minutos anteriores por considerar que presenta un equilibrio razonable entre rapidez de respuesta y exactitud de las mediciones. Así pues, la cifra mostrada en la pantalla del monitor y registrada en su propia memoria interna, se actualiza cada segundo con la media móvil establecida.

1. 5. 2. 3. Calibración in vivo

La calibración *in vivo* del dispositivo de medición continua y no invasiva de la hemoglobina total (SpHb) fue descrita por primera vez por nuestro grupo de trabajo en 2010 para disminuir el error sistemático de SpHb producido en cada paciente individual al compararlo con la medición de la hemoglobina en el laboratorio⁴⁴.

La calibración *in vivo* consiste en restar el valor de SpHb medido en un momento determinado al valor de hemoglobina total obtenido a partir de una muestra de sangre extraída del paciente en ese mismo momento. Se obtiene un número que hemos denominado factor de calibración y que puede ser positivo o negativo. Así, los siguientes valores de SpHb se corrigen con este factor de calibración obtenido.

Tras la descripción de la calibración *in vivo* de SpHb, *Masimo Corporation* implementó en los dispositivos de medición un software específico para poder realizar la calibración *in vivo* de SpO₂, SpHb, SpCO y SpMet en el monitor de medición y de este modo el dispositivo realiza la corrección de las mediciones de forma automática tras introducir el factor de calibración calculado¹¹⁷ (figura 15).



Figura 15. Calibración *in vivo*. **A:** Pantalla para la realización de la calibración *in vivo* del monitor Radical-7, donde se aprecia la introducción de un factor de calibración de +0,4. **B:** Visualización de SpHb antes de realizar la calibración *in vivo*. **C:** Visualización de SpHb tras la calibración *in vivo* donde se muestra el factor de calibración introducido.

2. Hipótesis de trabajo y objetivos

2. 1. Hipótesis de trabajo

Se parte de la hipótesis de que tras la implementación en el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina de las últimas versiones de software y sensor disponibles, si se realiza la calibración mejora la exactitud y precisión de las mediciones de hemoglobina del dispositivo.

Igualmente, si se realiza la calibración del dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina con el método de referencia, las mediciones de hemoglobina obtenidas con el dispositivo se pueden utilizar en lugar de las del método de referencia para la práctica clínica habitual.

Por otra parte, la calibración de las mediciones de la concentración de hemoglobina obtenidas con el dispositivo de medición continua

y no invasiva de hemoglobina se debe realizar con el método de referencia y no con un analizador de gases validado para la medición de la hemoglobina pero que no es el método de referencia.

2. 2. Objetivos

2. 2. 1. Objetivo general

Evaluar la necesidad de calibración e intercambiabilidad del dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina calibrado con el método de medición de hemoglobina de referencia o calibrado con un método validado pero que no es de referencia y evaluar el impacto clínico de los errores de medición.

2. 2. 2. Objetivos específicos

2. 2. 2. 1. Concordancia y calibración de SpHb con el método de referencia

Evaluar la concordancia de las medidas de concentración de hemoglobina realizadas con el método de referencia frente a las medidas de concentración de hemoglobina determinadas con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina antes y después de su calibración con el método de referencia. Determinar la necesidad de calibración con el método de referencia.

2. 2. 2. 2. Concordancia y calibración de SpHb con un analizador de gases

Evaluar la concordancia de las medidas de concentración de hemoglobina realizadas con un analizador de gases frente a las medidas de concentración de hemoglobina determinadas con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina antes y después de su calibración con un analizador de gases. Determinar la necesidad de calibración con un analizador de gases.

2. 2. 2. 3. Intercambiabilidad entre los dispositivos de medición

Evaluar la intercambiabilidad entre los distintos dispositivos de medición de hemoglobina con el método de referencia.

2. 2. 2. 4. Error en la calibración de SpHb con un analizador de gases

Evaluar la exactitud, la precisión, la concordancia y la intercambiabilidad de las medidas de concentración de hemoglobina realizadas con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina calibrado con un analizador de gases con las medidas de hemoglobina realizadas con el método de referencia.

2. 2. 2. 5. Impacto clínico de los errores de medición

Evaluar el impacto clínico que tienen los errores cometidos por los diferentes métodos de medición comparados con el método de referencia.

3. Material y método

3. 1. Material

3. 1. 1. Pacientes

El presente estudio observacional analítico fue llevado a cabo en los quirófanos de cirugía programada del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.

Tras ser aprobado por el comité ético de investigación clínica del hospital (anexo I) y tras obtener el consentimiento informado por escrito (anexo II), se incluyeron pacientes programados para la realización de una intervención quirúrgica en régimen de ingreso hospitalario y con anestesia general.

El presente estudio ha sido incluido en el registro de estudios clínicos [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>) con el número NCT02399488.

3. 1. 2. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos mayores de 18 años de ambos sexos.
- Pacientes programados para una intervención quirúrgica bajo anestesia general y relajación neuromuscular.
- Necesidad, por la naturaleza de la intervención quirúrgica, de canalización de una vía arterial para la monitorización de la presión arterial de forma continua o para la monitorización seriada de las cifras de hemoglobina.
- Duración prevista de la cirugía superior a dos horas.

3. 1. 3. Criterios de exclusión

- Negativa del paciente.
- Imposibilidad de canalización de una vía arterial.
- Dificultad para la extracción de las muestras sanguíneas a través de la vía arterial canalizada.
- Dificultad para el acceso a los miembros superiores.
- Necesidad prevista de cambio de la posición de los miembros superiores durante la intervención quirúrgica.
- Existencia de enfermedades o situaciones que pudieran interferir en la determinación de la concentración de hemoglobina.
- Extracción de menos de ocho tomas de muestras por paciente.

3. 1. 4. Material técnico

- Monitor de medición continua y no invasiva de la concentración de hemoglobina, con la versión del software 7.8.0.1 (Radical 7 docking station[®], Masimo, Estados Unidos).
- Cable de conexión del sensor de cooximetría de pulso al monitor de medición continua y no invasiva de la concentración de hemoglobina (Rainbow RC-1[®], Masimo, Estados Unidos).
- Sensor digital adhesivo de cooximetría de pulso para adulto (Rainbow R2-25a[®], Masimo Corporation, Estados Unidos) en su versión F.
- Capuchón de protección digital opaco (Sensor Shield[®], Masimo Corporation, Estados Unidos).
- Protectores absorbentes de 60 x 90 cm (Sabanindas[®], INDAS, España).
- Jeringa de 10 mL (BD Discardit[®] II, [®], Becton Dickinson, España).
- Jeringa de 5 mL (BD Discardit[®] II [®], Becton Dickinson, España).
- Aguja de grueso calibre 18G, 1,2 mm x 40 mm (BD[®] Blunt Fill Needle, Becton Dickinson, España).
- Tubos para la determinación del hemograma, con K₃EDTA (BD Vacutainer[®] Plastic K₃EDTA Tube con Lavender BD Hemogard[®] Closure, Becton Dickinson, España).

- Jeringa de gasometría para extracción de sangre arterial (BD Preset®, Becton Dickinson, España).
- Analizador de gases (Radiometer ABL 700®, Radiometer, Dinamarca).
- Analizador hematológico automático Coulter (COULTER LH 750® Hematology Analyzer, Beckman Coulter, España).
- Ordenador personal PC compatible con sistema operativo Windows 7® (Microsoft Ibérica, España).
- Cable de transmisión de datos RS232.
- Programa de transferencia de datos (TrendCom Application versión 3.4.0.1, Masimo Corporation, Estados Unidos).
- Hoja de cálculo Microsoft Excel® 2003 (Microsoft, España).
- Paquete estadístico SPSS 19.0® (IBM SPSS statistics, España).
- Paquete estadístico MedCalc® versión 12.1.4 (MedCalc, Bélgica).

3. 2. Método

3. 2. 1. Protocolo anestésico

Tras entrar el paciente en el quirófano, se procedió a su monitorización estándar, con ECG de al menos 3 derivaciones y oximetría de pulso

continuos, determinación de la presión arterial no invasiva basal y a la canalización de una vía venosa periférica en el dorso de la mano no dominante iniciándose una perfusión de mantenimiento con solución cristaloides.

A continuación se procedió a la inducción de la anestesia general de acuerdo con las preferencias del anestesiólogo a cargo del paciente, administrándose un relajante neuromuscular tras la monitorización de la actividad muscular basal. Tras la relajación neuromuscular del paciente se procedió a la intubación endotraqueal y la conexión a una estación de anestesia en ventilación mecánica controlada. El mantenimiento anestésico se realizó también de acuerdo a las preferencias del anestesiólogo a cargo del paciente.

Tras la realización del test de Allen, se procedió a canalizar la arteria radial en el mismo brazo de la vía venosa periférica. Tras la calibración y comprobación de su correcto funcionamiento, se inició la monitorización continua de la presión arterial y se suspendió la determinación de la presión arterial no invasiva. El procedimiento se realizó de forma estandarizada, colocando una llave de tres pasos para la extracción de las muestras sanguíneas en situación proximal al catéter. En caso necesario, la canalización de la arteria se realizó antes de la inducción de la anestesia general, previa infiltración de la zona con anestésico local.

3. 2. 2. Protocolo de colocación del sensor

La colocación del sensor de medición continua y no invasiva de hemoglobina, se realizó de la misma manera en todos los pacientes.

Con el paciente situado en la posición quirúrgica, se colocó en el dedo índice o medio del brazo contralateral al catéter arterial el sensor digital adhesivo de cooximetría de pulso para adulto, siguiendo las recomendaciones del fabricante (figura 16). Una vez colocado, se cubrió el dedo con el capuchón de protección opaco con el fin de bloquear posibles interferencias lumínicas (figura 17) y el brazo se envolvió con protectores absorbentes para evitar el enfriamiento de la extremidad.

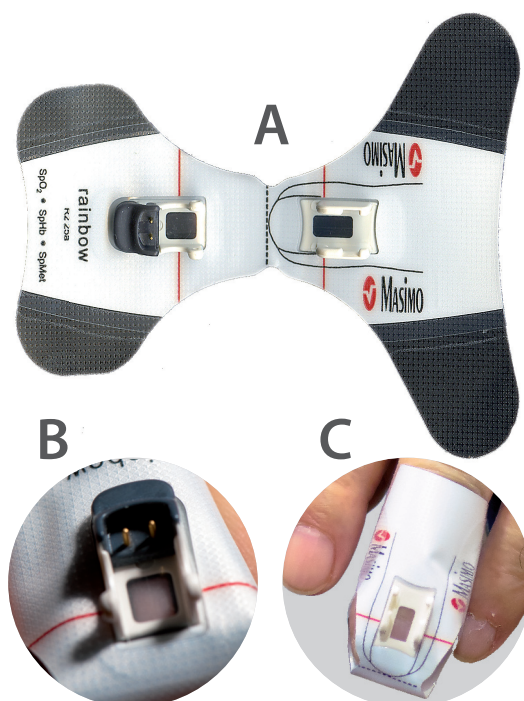


Figura 16. Detalle del adhesivo digital desechable para la colocación del sensor de cooximetría de pulso (A). Se observa el sitio de anclaje del cabezal receptor (B) y emisor (C).

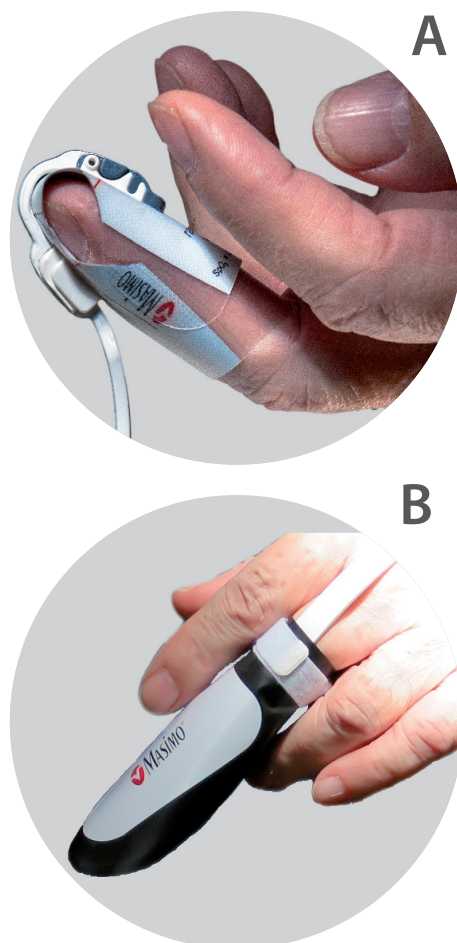


Figura 17. Detalle de la colocación del sensor de oximetría de pulso anclado en el adhesivo digital desechable sobre el tercer dedo de la mano de un paciente (A), y del capuchón de protección digital opaco colocado en el mismo paciente (B).

El sensor se conectó al monitor del dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina mediante su cable de conexión y tras confirmar que el brazo no se iba a mover o tocar durante todo el tiempo previsto de medición de la hemoglobina se encendió el monitor. Se eligió que la cifra de SpHb mostrada por el monitor fuera la correspondiente a la media móvil de los últimos 3 minutos.

3. 2. 3. Inicio de las mediciones de SpHb

Tras obtener la primera lectura de la concentración de hemoglobina en la pantalla del monitor de medición continua y no invasiva de hemoglobina, se dejaron transcurrir 20 minutos con el fin de que se estabilizara la señal de medición, siguiendo las recomendaciones del fabricante. Pasado este tiempo, se inició la toma de muestras.

3. 2. 4. Protocolo de recogida de las muestras

En cada una de las tomas de muestras, se extrajeron dos muestras de sangre arterial al mismo tiempo: una para la determinación de la concentración de hemoglobina en el laboratorio central del hospital y la otra para la determinación de la concentración de hemoglobina mediante el analizador de gases adyacente al área quirúrgica.

Antes de la extracción de las muestras arteriales en cada toma de muestras, se constató que el índice de perfusión mostrado en el monitor de medición no invasiva y continua de la hemoglobina era mayor de 0,5. En caso contrario, se retrasó la toma de muestras hasta la corrección del mismo.

Para garantizar la calidad de las muestras de sangre arterial, con una jeringa de 10 mL, se extrajeron 4 mL de sangre a través de la llave proximal del sistema arterial que se desecharon. A continuación, se procedió a la extracción de 2 mL de sangre arterial con una jeringa de 5 mL y de 1 mL de sangre arterial con una jeringa de gasometría y se

etiquetó. De inmediato, la sangre arterial contenida en la jeringa de 5 mL se introdujo con una aguja de grueso calibre dentro de un tubo con K₃EDTA para la determinación del hemograma y se etiquetó. El tiempo previsto para cada toma de muestras fue de menos de 30 segundos.

El momento de la extracción de las muestras de sangre arterial, se registró anotando el tiempo exacto (hora, minutos y segundos) que mostraba el monitor de medición continua y no invasiva de la concentración de hemoglobina. Tras la extracción de las muestras de sangre arterial, se purgó el sistema arterial.

Este mismo proceso de extracción de muestras se repitió cada 10 minutos hasta la finalización de la cirugía o hasta alcanzar un máximo de 20 tomas de muestras en el mismo paciente.

3. 2. 5. Transporte y análisis de las muestras

La muestra de sangre arterial contenida en el tubo con K₃EDTA fue llevada por uno de los investigadores al laboratorio central del hospital para la determinación de la concentración de hemoglobina con un analizador hematológico automatizado Coulter que utiliza el método de la cianmethemoglobina (LabHb) para la determinación de dicha concentración y que se considera el método de referencia o *gold standard* para la medición de la concentración de hemoglobina.

El tiempo máximo permitido entre la extracción de las muestras y su transporte al laboratorio central fue de una hora.

La determinación de la concentración de hemoglobina de la muestra de sangre arterial contenida en la jeringa de gases se realizó con un analizador de gases situado en las inmediaciones de los quirófanos centrales del hospital y que utiliza la cooximetría (COoxHb) para la determinación de la concentración de hemoglobina. El tiempo máximo permitido entre la extracción de las muestras y su transporte al analizador de gases fue de 30 minutos.

Para asegurar un correcto análisis de las muestras y la exactitud de las mediciones, cada mañana se realizó un control de calidad del analizador hematológico automático Coulter del laboratorio central, mediante su calibración y el uso de controles de referencia estables. También se procedió, cada mañana, a la calibración manual del analizador de gases y la autocalibración del dispositivo de acuerdo a las recomendaciones del fabricante.

Para minimizar posibles sesgos introducidos por un error en el procesamiento o análisis de las muestras, se decidió excluir del análisis estadístico aquellos resultados que arrojaran cifras de hemoglobina superiores a $3 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ respecto a la determinación previa, tanto del laboratorio central como del analizador de gases, en ausencia de justificación clínica.

3. 2. 6. Descarga de datos del monitor de medición de SpHb

Tras la finalización de la intervención quirúrgica, los datos registrados en la memoria interna del monitor de medición continua y no invasiva de hemoglobina fueron descargados a una hoja de cálculo en un ordenador personal. Éstos incluían la cifra de la concentración de hemoglobina, el índice de perfusión y el tiempo de su registro (hora, minutos y segundos). Como se conocía el momento exacto de la extracción de las muestras de sangre arterial puesto que el tiempo mostrado en el monitor había sido anotado con cada una de las tomas de muestras, se sabía la cifra de hemoglobina no invasiva correspondiente a ese momento en la hoja de cálculo.

Como resultado del proceso se obtuvieron, al mismo tiempo, tripletes de medidas de la concentración de hemoglobina: una medida, no invasiva, obtenida con el cooxímetro de pulso (SpHb); otra obtenida del análisis en el laboratorio central de una muestra de sangre arterial (LabHb); y la tercera obtenida del análisis de una muestra de sangre arterial con el analizador de gases adyacente al área quirúrgica (COoxHb).

3. 2. 7. Calibración *in vivo*

Se realizó la calibración *in vivo* con el laboratorio central y con el analizador de gases. La calibración *in vivo* consiste en obtener el denominado factor de calibración, que es la diferencia entre el valor de hemoglobina obtenido con uno de los métodos de medición de la misma y el obtenido con otro en un mismo momento al inicio de las

determinaciones de hemoglobina de un paciente determinado. Una vez obtenido este factor de calibración, se resta a todos los valores de un mismo paciente. Tiene por finalidad la reducción del error sistemático sin afectar al error aleatorio.

Para la calibración con el laboratorio central, se utilizó la primera determinación simultánea de SpHb y de LabHb. Se halló la diferencia entre el valor de SpHb y el valor correspondiente obtenido en el laboratorio central.

Para la calibración con el analizador de gases, se utilizó la primera determinación simultánea de SpHb y de COoxHb. Se halló la diferencia entre el valor de SpHb y el valor correspondiente obtenido con el analizador de gases.

3. 2. 8. Variables

Características demográficas. Se registró el sexo, la edad, la talla, el peso, el tipo de cirugía y la clasificación de la ASA.

Lado de posicionamiento del catéter arterial. Antebrazo en el que se colocó el catéter arterial para la monitorización de la presión arterial invasiva en cada uno de los pacientes.

Lado de posicionamiento del sensor de SpHb. Mano en la que se colocó el sensor de SpHb para la monitorización continua y no invasiva de la hemoglobina en cada uno de los pacientes.

Tiempo quirúrgico. Se definió como el tiempo total transcurrido desde el inicio de la monitorización continua y no invasiva de la hemoglobina hasta la finalización de la misma.

Sangrado estimado. Se calculó como la suma del sangrado total recogido por los sistemas de aspiración y la estimación de sangre contenida en el campo quirúrgico.

Número de tomas de muestra por paciente. Se definió como el número de muestras de sangre arterial válidas obtenidas por cada uno de los pacientes.

Intervalo entre tomas de muestras. Se definió como el tiempo transcurrido entre cada toma de muestra realizada en cada uno de los pacientes.

LabHb. Concentración de hemoglobina total de las muestras de sangre arterial medida con el analizador hematológico automatizado Coulter del laboratorio central, que se considera el método de referencia.

COoxHb. Concentración de hemoglobina total de las muestras de sangre arterial medida con el analizador de gases.

SpHb. Concentración de hemoglobina total medida con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina.

SpHbc₁. Concentración de hemoglobina total medida con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina tras su calibración *in vivo* con el laboratorio central.

SpHbc₂. Concentración de hemoglobina total medida con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina tras su calibración *in vivo* con el analizador de gases.

Factor de calibración. Número que se resta a los valores obtenidos de SpHb con el fin de proceder a su calibración *in vivo*.

Error sistemático. Calculado como la media de las diferencias entre pares de mediciones de cifras de hemoglobina.

Precisión. Calculado como la desviación estándar de la media de las diferencias entre pares de mediciones de cifras de hemoglobina.

Límite de concordancia superior. Calculado como la suma del error sistemático y 1,96 veces la precisión.

Límite de concordancia inferior. Calculado como la resta del error sistemático y 1,96 veces la precisión.

Intervalo de concordancia. Calculado como la suma de los valores absolutos de los límites de concordancia superior e inferior.

Distribución zonal de la cuadrícula de error. Se definió como el porcentaje de pares ordenados de dos métodos de medición de la hemoglobina en las zonas A, B o C dentro de la cuadrícula de error.

3. 2. 9. Método estadístico

3. 2. 9. 1. *Análisis de las variables*

Se comprobó la normalidad de las variables con el test de D'Agostino-Pearson o con gráficos Q-Q.

Para el análisis de las variables cuantitativas continuas de distribución normal se utilizó el análisis de varianza con la corrección post-hoc de Bonferroni o el test de la U de Mann Withney en caso de no seguir una distribución normal. El análisis de proporciones se realizó con el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher. La comparación de una proporción frente a una proporción teórica se realizó mediante la prueba z. La comparación de la precisión entre los métodos de medida de hemoglobina se realizó con el test F de Fisher.

Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con un error alfa menor del 1%.

3. 2. 9. 2. *Análisis de concordancia*

Para el análisis de la concordancia entre dos métodos de medición clínica de las cifras de hemoglobinas se utilizó el método descrito por

Bland y Altman^{118,119} para medidas repetidas cuando no se analiza una misma muestra varias veces. Con el fin de asegurar la repetibilidad de los datos obtenidos, se decidió la extracción de un mínimo de ocho muestras por paciente.

3. 2. 9. 3. Criterios de intercambiabilidad

Puesto que los criterios de intercambiabilidad para dispositivos de medición de hemoglobina no están establecidos de forma concreta, se consideró para la determinación de los mismos tomar la concordancia existente entre la medición de las cifras de hemoglobina con el método de referencia y un analizador de gases, que es un sistema muy extendido para la determinación de la hemoglobina de forma invasiva y que se considera intercambiable con el método de referencia. Para ello, se realizó el análisis de Bland y Altman, con el objetivo de calcular el error sistemático y la precisión entre ambos métodos de medición.

En caso de que el error sistemático y la precisión del dispositivo de medición de hemoglobina no invasiva comparado con el método de referencia fuera igual o menor al error sistemático y la precisión del analizador de gases, se podría considerar el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina como intercambiable con el método de referencia.

3. 2. 9. 4. Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó de acuerdo a las recomendaciones de Bland y Altman cuando se realizan múltiples medidas por paciente^{120,121}.

Con un objetivo de extraer un mínimo de ocho muestras por paciente y con una precisión del 95% del intervalo de confianza de los límites de concordancia de 0,1 desviaciones estándar, se obtuvo un tamaño muestral de 28 pacientes (figura 18). Con el objetivo de poder asumir la pérdida de hasta dos series de datos en el tratamiento posterior a la finalización del estudio, se decidió incluir un total de 30 pacientes en el mismo.

Por otra parte, con el fin de poder encontrar diferencias de al menos $0,3 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ en el error sistemático de la determinación de hemoglo-

$$\begin{aligned} n &= 1,96 \frac{S}{2Sw^2 (m-1)} \\ &= 1,96 \frac{1,96}{2 \cdot 0,1^2 \cdot (8-1)} \\ &= 27,4 \end{aligned}$$

Figura 18. Cálculo del tamaño muestral.

- S Desviación estándar establecida para una precisión del 95% del intervalo de confianza de los límites de concordancia.
- Sw Desviación estándar fijada de los límites de concordancia.
- n Número de sujetos.
- m Número de muestras por sujeto.

bina con un error alfa del 1% y una potencia del 99%, se calculó la necesidad de al menos 163 pares de determinaciones de hemoglobina al tener en cuenta una desviación estándar de un estudio previo de $0,6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ de las determinaciones de hemoglobina calibradas con el laboratorio central y una desviación estándar conocida de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ de las determinaciones de hemoglobina realizadas con el cooxímetro empleado. Puesto que se esperaba tener un mínimo de 8 determinaciones por paciente y un total de 30 pacientes, se esperaban 240 pares de determinaciones de hemoglobina, cifra superior a la prevista.

3. 2. 10. Cuadrícula de error

Con el fin de cuantificar el impacto clínico de los errores de medición del dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina, se procedió a la realización del análisis con la denominada cuadrícula de error propuesta por Morey *et al.*¹⁰⁸.

La cuadrícula de error fue ideada por Clarke *et al.*¹²² para comparar dispositivos que medían la glucosa en sangre. En ella se muestra el valor absoluto del nuevo test o dispositivo, el valor absoluto del método de referencia, la diferencia entre estos valores y el significado clínico de dicha diferencia.

La adaptación del método de Clarke realizada por Morey *et al.*¹⁰⁸ se utiliza para evaluar dispositivos que miden concentración de hemoglobina en la sangre. Consiste en el dibujo de una cuadrícula simétrica en

la que se muestra en el eje horizontal el valor de hemoglobina medido con el método de referencia y en el eje vertical el valor de hemoglobina medido con el método a estudio que se quiere comparar con el de referencia. Todas las mediciones de hemoglobina realizadas con el método de referencia y con el método a estudio se trazan en la cuadrícula como pares ordenados. La diagonal de la cuadrícula representa la concordancia perfecta entre los dos métodos de medición, en una supuesta situación ideal, mientras que los puntos trazados por encima y por debajo de esta línea se corresponden respectivamente a sobreestimaciones y subestimaciones de las cifras de hemoglobina del método a estudio. La interpretación clínica de la magnitud y la dirección de estas desviaciones nos permite establecer unas zonas de error basadas en las guías de práctica clínica¹²² y en la toma de decisiones habitual. Así en el análisis con la cuadrícula de error para la hemoglobina se establecen tres zonas de error: A, B y C (figura 19).

3. 2. 10. 1. Zona A

La zona A tiene una parte inferior para valores de hemoglobina menores a $6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$, un istmo y una amplia región superior para valores de hemoglobina superiores a $10 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$. La selección de estos valores concretos de hemoglobina se basa en las guías de práctica clínica transfusional desarrolladas por el grupo de trabajo de terapia transfusional y adyuvante perioperatoria de la Sociedad Americana de Anestesiología, y se fundamenta en que con valores inferiores a $6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ de hemoglobina la transfusión de concentrados de sangre está

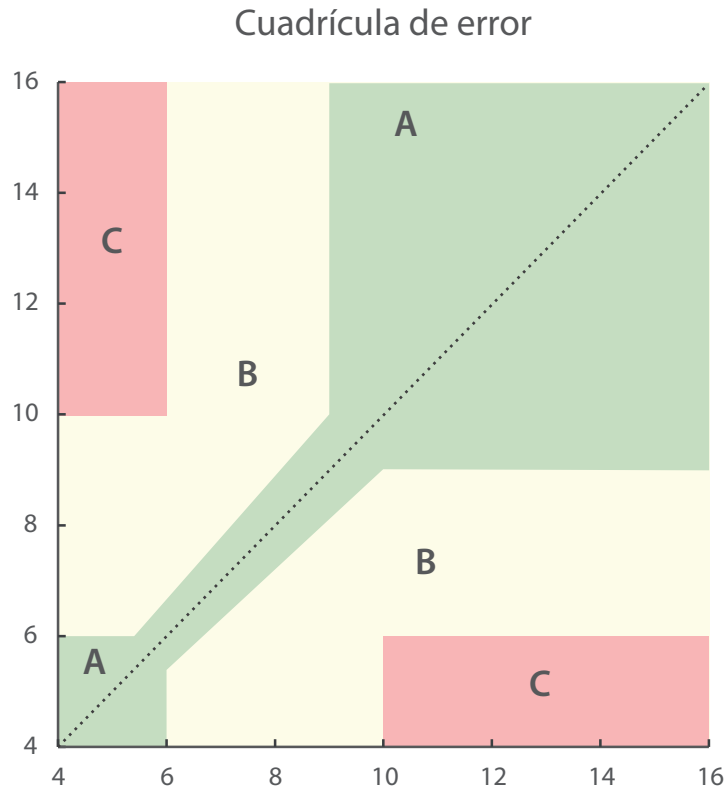


Figura 19. Análisis con cuadrícula de error. El eje de abscisas se corresponde al método de medición de referencia y el eje de ordenadas al método a estudio. La línea diagonal discontinua representa la concordancia perfecta entre ambos métodos. La **zona A** se define como el área entre las siguientes líneas: una línea inferior que tiene su origen en el punto cartesiano [6,0; 0,0], pasa por el punto [6,0; 5,4], [10,0; 9,0] y finaliza en [16,0; 9,0] y una línea superior que parte del punto cartesiano [0,0; 6,0], y pasa por los puntos [5,4; 6,0], [9,0; 10,0] y finaliza en el punto [9,0; 16,0]. La **zona B** está definida como el área entre las zonas A y C. La **zona C** comprende dos áreas diferentes, una superior y otra inferior. La zona C superior está definida por un rectángulo delimitado por los siguientes puntos cartesianos: [0,0; 10,0], [6,0; 10,0], [6,0; 16,0] y [0,0; 16,0]. La zona C inferior está definida por un rectángulo delimitado por los siguientes puntos cartesianos: [10,0; 0,0], [10,0; 6,0], [16,0; 6,0] y [16,0; 0,0].

recomendada, mientras que con valores de hemoglobina superiores a $10 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ probablemente no sea necesaria¹²³.

En la parte más alta de la zona A, cualquier error entre las dos mediciones no afectará al paciente de forma significativa, puesto que probablemente no se realice ninguna transfusión. En la parte más baja de la zona A, el paciente será probablemente transfundido independientemente del método usado para medir la hemoglobina. El istmo de la zona A es la sección más crítica y se corresponde con la región de toma de decisiones clínicas, donde la hemoglobina puede ser determinante para transfundir a un paciente. Esta región ístmica de la zona A es la sección más importante de toda la cuadrícula de error y es dónde el método de medición de referencia y el método a estudio deben de presentar una concordancia más estrecha. De este modo se sugiere que la mayoría de observaciones experimentales deberían de recaer sobre esta región ístmica, para que el error sistemático no se vea afectado en exceso por puntos que son de escaso interés clínico.

Para el supuesto de la hemoglobina es razonable una desviación del $\pm 10\%$ entre el método de referencia y el método a estudio en esta región ístmica de la zona A, conformando finalmente un área de utilidad que debería de incluir al menos el 95% de las determinaciones. Estas cifras de $\pm 10\%$ de desviación y 95% de ocupación son análogas a las establecidas por Clarke *et al.* y también las sugeridas por la FDA de los Estados Unidos de América para estimar la significación clínica del error sistemático resultante entre dos métodos de medición^{122,124}.

Además un $\pm 10\%$ de desviación supone $1 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ de hemoglobina en el la parte alta del rango considerado para las transfusiones ($10 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$)¹²³ y un concentrado de sangre, que es la cantidad mínima de riesgo potencial para un paciente transfundido, incrementará la concentración de hemoglobina aproximadamente en $1 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Por último, la cifra de 95% de puntos dentro de la zona A es consistente con el error tipo I aceptado de forma estándar en medicina.

3. 2. 10. 2. Zona B

Esta zona se define como la región comprendida entre la línea superior que delimita la zona A y la zona C superior y entre la línea inferior de la zona A y la zona C inferior. Esta área establece errores significativos en la medición de la hemoglobina, aunque la magnitud de estos errores no es tan significativa como los de la zona C. En la zona B de la cuadrícula de error deberían de encontrarse menos de un 5% de todos los puntos.

3. 2. 10. 3. Zona C

En esta zona pueden ocurrir errores terapéuticos mayores con un importante riesgo para los pacientes y sin ningún beneficio potencial. En la zona C superior, la hemoglobina medida por el método a estudio sobreestima la medición del método de referencia. Esto llevaría probablemente a no transfundir en casos en los que las cifras reales de hemoglobina indicarían probablemente una transfusión, con el consiguiente fallo en el diagnóstico y tratamiento de la anemia y el

potencial daño a los órganos del paciente. En la zona C inferior, la hemoglobina medida por el método a estudio subestima la del método de referencia y podría llevar, con mucha probabilidad, a la transfusión de concentrados sanguíneos de forma innecesaria, sin beneficio alguno para el paciente y con el riesgo potencial secundario.

No debería encontrarse ningún punto en la zona C superior ni en la inferior, debido al peligro potencial en la seguridad del paciente sin ningún beneficio posible.

3. 2. 11. Confidencialidad y protección de datos

Para la adquisición, tratamiento, almacenamiento y salvaguarda de los datos, se tuvo en cuenta la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, aplicándose las medidas de seguridad estipuladas en el Real Decreto 170/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 16/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, siguiendo las directrices de la Agencia de Protección de Datos para los datos de carácter personal usados en investigación.

4. Resultados

4. 1. Características generales

El presente estudio se realizó en los quirófanos centrales del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia entre febrero de 2012 y abril de 2014.

4. 1. 1. Reclutamiento de los pacientes

Para poder obtener 30 pacientes evaluables, se incluyeron 38 pacientes en el estudio. Se excluyeron un total de ocho pacientes.

Dos pacientes fueron excluidos debido a la dificultad para la obtención de las muestras de sangre arterial porque hubo que posicionar, de forma imprevista, el brazo en el que se encontraba el catéter arterial pegado al cuerpo.

Un paciente fue excluido debido a la imposibilidad de canalización de la arteria radial en el brazo ipsilateral a la vía venosa periférica.

Un paciente fue excluido debido a la imposibilidad del análisis a tiempo de las muestras obtenidas por un fallo en el funcionamiento del analizador hematológico Coulter del laboratorio central durante un periodo de dos horas.

Un paciente fue excluido por no llegar al número mínimo de tomas de muestra preestablecido debido a la finalización imprevista del procedimiento quirúrgico por un cambio intraoperatorio de la indicación terapéutica. El tiempo quirúrgico fue de 70 minutos.

Un paciente fue excluido por un incorrecto procesamiento de las muestras. El tiempo de transporte para el análisis de algunas de sus muestras fue superior a dos horas y hubo muestras coaguladas.

Por último, dos pacientes fueron excluidos debido a la mala calidad de la señal de medición continua no invasiva de hemoglobina durante la mayor parte del procedimiento quirúrgico, con un índice de perfusión menor de 0,5.

4. 1. 2. Características demográficas

Las características demográficas de los pacientes se muestran en la tabla I.

n	30
Sexo (V/M)	14/16
Edad (años)	64 ± 13
Talla (cm)	165 ± 10
Peso (kg)	74 ± 15
ASA (II/III/IV)	15/14/1

Tabla I. Características demográficas de los pacientes. Los datos se muestran como número o media ± DE.

Se obtuvieron datos de 30 pacientes. Se encontró una proporción similar de hombres y mujeres. La mayor parte de los pacientes incluidos fueron clasificados como ASA II y ASA III. No se incluyó ningún paciente clasificado como ASA I y se incluyó un paciente clasificado como ASA IV.

4. 1. 3. Tipo de actos quirúrgicos

El tipo de actos quirúrgicos se muestran en la tabla II y en la figura 20.

El 53% de las intervenciones quirúrgicas se corresponden con cirugía compleja de raquis, cirugía compleja de colon y cirugía ginecológica laparoscópica.

Por especialidades quirúrgicas, la distribución de los pacientes fue similar: 8 de cirugía ortopédica y traumatológica, 7 de cirugía general, 7 de urología, 5 de ginecología y 3 de cirugía vascular.

	n=30
Cirugía compleja de raquis	6
Cirugía compleja de colon	5
Cirugía ginecológica laparoscópica	5
Cistectomía radical	3
Cirugía abierta de aorta abdominal	3
Prostatectomía radical	2
Nefrectomía radical	2
Cirugía ortopédica compleja	2
Duodenopancreatectomía	1
Hepatectomía	1

Tabla II. Tipo de actos quirúrgicos. Se muestra el tipo de acto quirúrgico y su número.

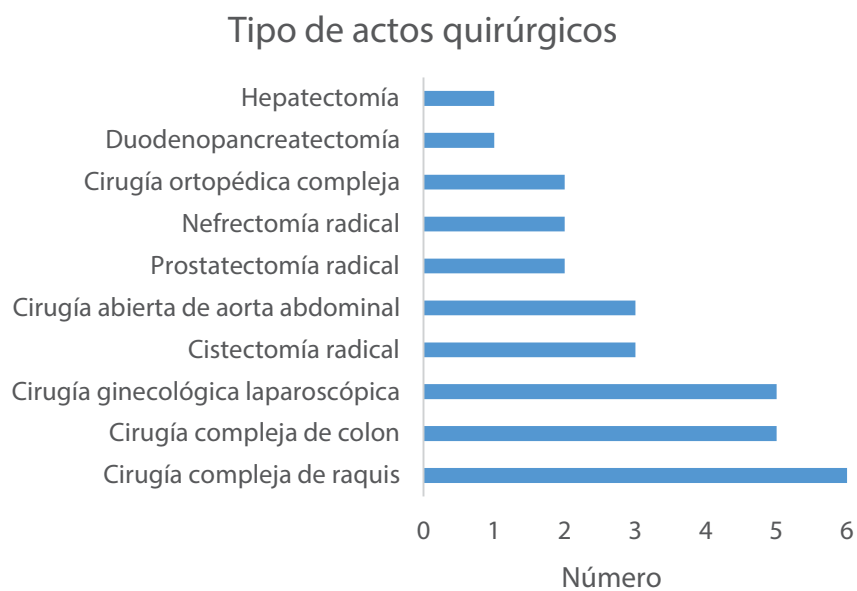


Figura 20. En la figura se muestra el tipo de actos quirúrgicos y su número.

4. 2. Características operatorias

Las características operatorias se muestran en la tabla III.

El máximo sangrado estimado fue de 800 mL y se produjo en el paciente número 10 del estudio, quien no requirió transfusión de concentrados de sangre. Los pacientes número 7 y 24 requirieron transfusión de dos concentrados de sangre durante el procedimiento.

En todos los pacientes analizados, el sensor de medición de SpHb se pudo colocar en el dedo índice o medio de la mano elegida.

Tiempo quirúrgico (h:min)	3:06 ± 1:01
Sangrado estimado (mL)	373 ± 209
Localización del sensor (izquierda/derecha)	13/17

Tabla III. Características operatorias de los pacientes. Los datos se muestran como número o media ± DE.

4. 3. Características de las tomas de muestras

Las características de las tomas de muestras se reflejan en la Tabla IV.

Se obtuvieron en total 397 tomas de muestras arteriales. En tres pacientes se realizaron 20 tomas de muestras, el número máximo permitido en el protocolo del estudio.

De las 397 muestras medidas con el analizador de gases, 47 fueron excluidas. De estas muestras, 16 se excluyeron del paciente número dieciocho debido a una avería en el analizador de gases que impidió realizar las mediciones durante varias horas y 31 de diversos pacientes debido a que había variaciones en la concentración de hemoglobina superiores a $3 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ en relación a la medición previa. No se excluyó ninguna muestra analizada en el laboratorio central.

Por tanto, se analizaron un total 397 determinaciones de hemoglobina en el laboratorio central (LabHb) y 350 determinaciones de hemoglobina con el analizador de gases (COoxHb). Igualmente se analizaron 397 determinaciones de hemoglobina con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina (SpHb).

Muestras por paciente (n)	13 ± 4
Intervalo entre muestras (min)	$10,2 \pm 2,1$

Tabla IV. Características operatorias de las tomas de muestra arteriales. Los datos se muestran como media \pm DE.

4. 4. Características de las determinaciones

Las características de las determinaciones analizadas en el estudio se muestran en la tabla V y en la figura 21.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tres medias de las determinaciones de hemoglobina (LabHb, COoxHb y SpHb).

Tabla V. Características de las determinaciones de hemoglobina. Valores medidos en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. NS: no significativo.

	LabHb	COoxHb	SpHb	p
Media \pm DE	10,5 \pm 1,6	11,0 \pm 1,8	11,0 \pm 1,9	NS
Rango	7,0 -14,3	7,3 - 15,3	6,3 - 16,6	

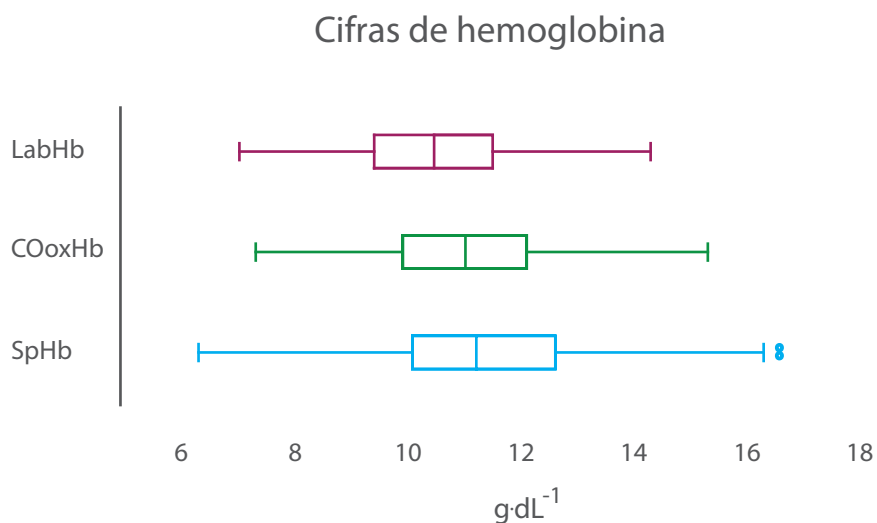


Figura 21. Representación gráfica de las características de las determinaciones de hemoglobina. En el diagrama se muestra la mediana, el percentil 50 central y el mínimo y máximo valor de hemoglobina alcanzados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

Hubo 145 determinaciones de LabHb por debajo de $10 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$, lo que se corresponde a un 36,5% del total.

4. 5. Concordancia y calibración de SpHb

4. 5. 1. Concordancia y calibración con el método de referencia

4. 5. 1. 1. Método de referencia vs SpHb

Los resultados del análisis de Bland y Altman entre las determinaciones de hemoglobina medidas en el laboratorio central (LabHb) y con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina (SpHb) se muestran en la tabla VI y en la figura 22.

	LabHb - SpHb
Pares	397
Error sistemático	-0,6 (-0,7 a -0,4)
Precisión	1,5
Límites de concordancia	
Superior	2,4 (2,1 a 2,6)
Inferior	-3,5 (-3,7 a -3,2)
Intervalo de concordancia	5,9 (5,3 a 6,3)

Tabla VI. Análisis de Bland y Altman entre LabHb y SpHb. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Los datos se muestran como número o media (IC 95%).

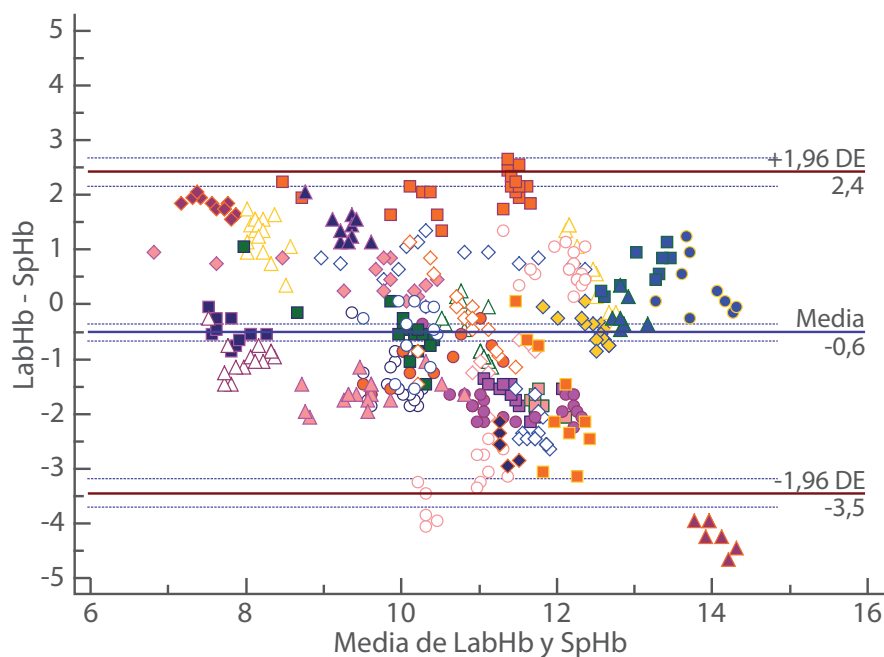


Figura 22. Análisis gráfico de Bland y Altman entre LabHb y SpHb. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Se muestra la media de las diferencias o error sistemático así como los límites de concordancia superior e inferior con sus intervalos de confianza del 95% correspondientes.

Se incluyeron 397 pares de medidas. El intervalo máximo obtenido entre los límites de concordancia superior e inferior junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95% fue de $6,3 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ de hemoglobina.

4. 5. 1. 2. Método de referencia vs SpHbc_1

Los resultados del análisis de Bland y Altman entre las determinaciones de hemoglobina medidas en el laboratorio central (LabHb) y con

el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina calibrado con el propio laboratorio central (SpHbc₁) se muestran en la tabla VII y en la figura 23. El factor de calibración medio fue de $-0,2 \pm 1,6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$.

Se incluyeron 397 pares de medidas. El intervalo máximo obtenido entre los límites de concordancia superior e inferior junto con sus

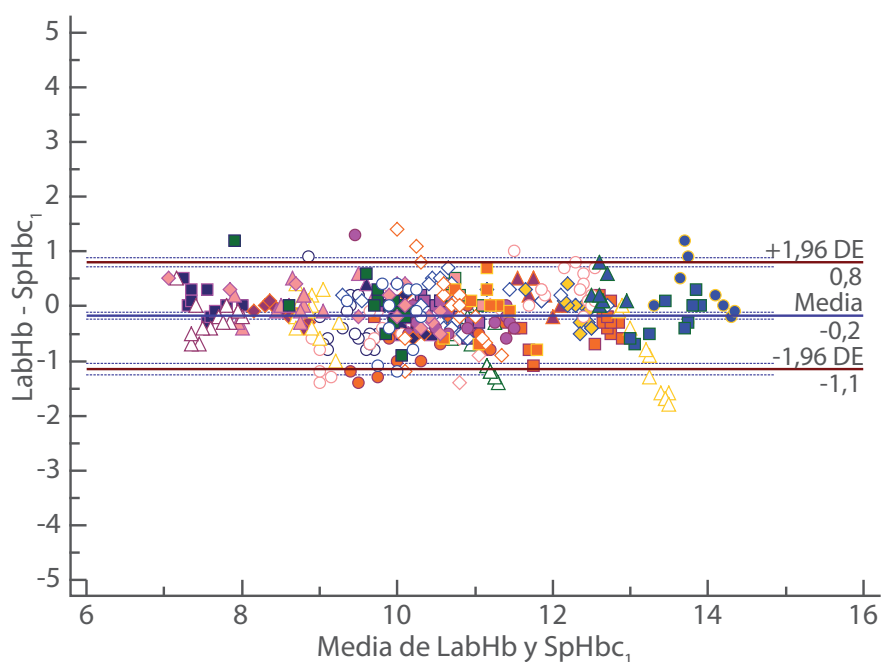


Figura 23. Análisis gráfico de Bland y Altman entre LabHb y SpHbc₁. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Se muestra la media de las diferencias o error sistemático así como los límites de concordancia superior e inferior con sus intervalos de confianza del 95% correspondientes.

	LabHb - SpHbc ₁
Pares	397
Error sistemático	-0,2 (-0,2 a -0,1)
Precisión	0,5
Límites de concordancia	
Superior	0,8 (0,7 a 0,9)
Inferior	-1,1 (-1,2 a -1,1)
Intervalo de concordancia	1,9 (1,8 a 2,1)

Tabla VII. Análisis de Bland y Altman entre LabHb y SpHbc₁. Las cifras de hemoglobina se expresan en g·dL⁻¹. Los datos se muestran como número o media (IC 95%).

respectivos intervalos de confianza del 95% fue de 2,1 g·dL⁻¹ de hemoglobina.

4. 5. 1. 3. Calibración con el método de referencia

La comparación entre el error sistemático y la precisión de las determinaciones de hemoglobina entre el laboratorio central (LabHb) y SpHb antes y después de su calibración *in vivo* con el propio laboratorio central se muestra en la tabla VIII.

Tras la calibración *in vivo* de SpHb con el laboratorio central, se encontró una mejora estadísticamente significativas en el error sistemático y la precisión.

Tabla VIII. Comparación del error sistemático y de la precisión de SpHb antes y después de la calibración *in vivo* con el laboratorio central. Las cifras de hemoglobina se expresan en g·dL⁻¹. Los datos se muestran como número o media (IC 95%).

	LabHb - SpHb	LabHb - SpHbc ₁	p
Pares	397	397	
Error sistemático	-0,6 (-0,7 a -0,4)	-0,2 (-0,2 a -0,1)	<0,001
Precisión	1,5	0,5	<0,001

4. 5. 2. Concordancia y calibración con el cooxímetro

4. 5. 2. 1. Cooxímetro vs SpHb

Los resultados del análisis de Bland y Altman entre las determinaciones de hemoglobina medidas con el analizador de gases (COoxHb) y con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina (SpHb) se muestran en la tabla IX y en la figura 24.

Se incluyeron 350 pares de medidas. El intervalo máximo obtenido entre los límites de concordancia superior e inferior junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95% fue de 7,0 g·dL⁻¹ de hemoglobina.

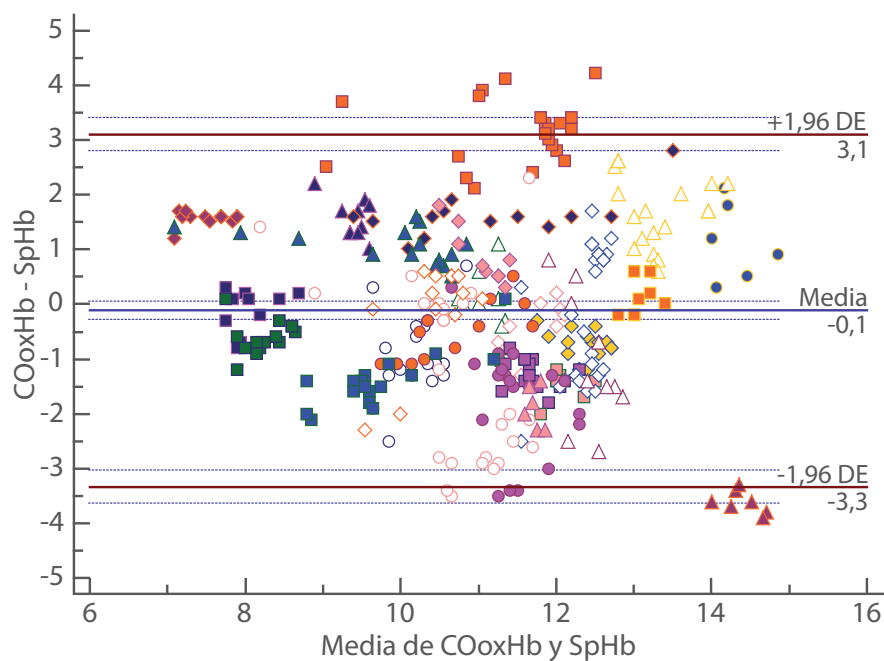


Figura 24. Análisis gráfico de Bland y Altman entre COxHb y SpHb. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Se muestra la media de las diferencias o error sistemático así como los límites de concordancia superior e inferior con sus intervalos de confianza del 95% correspondientes.

	COxHb - SpHb
Pares	350
Error sistemático	-0,1 (-0,3 a 0,1)
Precisión	1,6
Límites de concordancia	
Superior	3,1 (2,8 a 3,4)
Inferior	-3,3 (-3,6 a -3,0)
Intervalo de concordancia	6,4 (5,8 a 7,0)

Tabla IX. Análisis de Bland y Altman entre COxHb y SpHb. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Los datos se muestran como número o media (IC 95%).

4. 5. 2. 2. Cooxímetro vs SpHbc₂

Los resultados del análisis de Bland y Altman entre las determinaciones de hemoglobina medidas con el analizador de gases (COoxHb) y con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina calibrado con el propio analizador de gases (SpHbc₂) se muestran en la tabla X y en la figura 25. El factor de calibración medio fue de $0,1 \pm 1,7 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$.

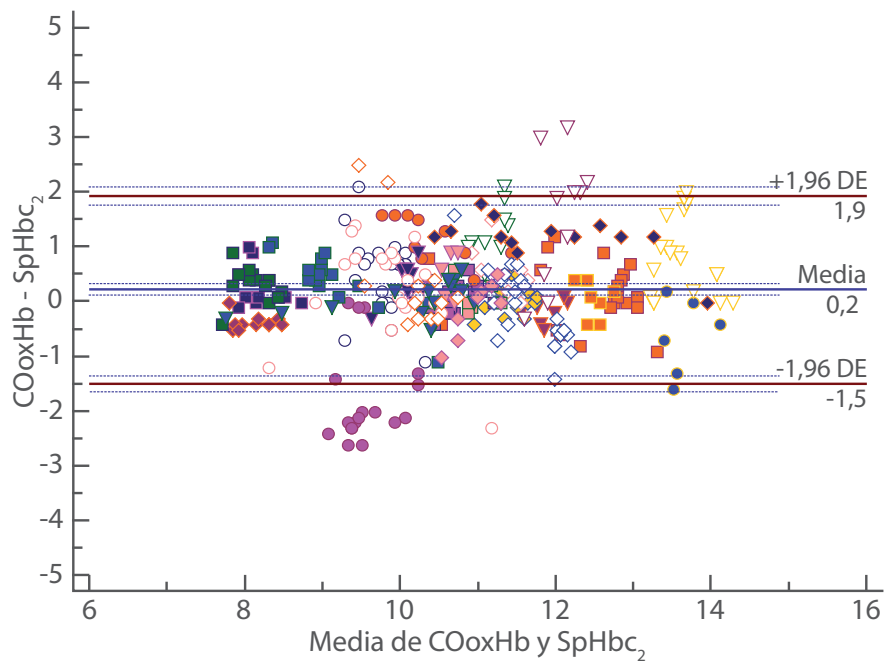


Figura 25. Análisis gráfico de Bland y Altman entre COoxHb y SpHbc₂. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Se muestra la media de las diferencias o error sistemático así como los límites de concordancia superior e inferior con sus intervalos de confianza del 95% correspondientes.

	COoxHb-SpHbc ₂
Pares	350
Error sistemático	0,2 (0,1 a 0,3)
Precisión	0,9 (0,7 a 1,0)
Límites de concordancia	
Superior	1,9
Inferior	-1,5 (-1,7 a -1,4)
Intervalo de concordancia	3,4 (3,2 a 3,8)

Tabla X. Análisis de Bland y Altman entre COoxHb y SpHbc₂. Las cifras de hemoglobina se expresan en g·dL⁻¹. Los datos se muestran como número o media (IC 95%).

Se incluyeron 350 pares de medidas. El intervalo máximo obtenido entre los límites de concordancia superior e inferior junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95% fue de 3,7 g·dL⁻¹ de hemoglobina.

4. 5. 2. 3. Calibración con el cooxímetro

La comparación entre el error sistemático y la precisión de las determinaciones de hemoglobina entre el analizador de gases (COoxHb) y SpHb antes y después de de su calibración *in vivo* con el propio analizador de gases se muestra en la tabla XI.

Tras la calibración *in vivo* de SpHb con el analizador de gases, se encontró una mejora estadísticamente significativa en el error sistemático y la precisión.

Tabla XI. Comparación del error sistemático y de la precisión de SpHb antes y después de la calibración *in vivo* con el analizador de gases. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Los datos se muestran como número o media (IC 95%).

	COoxHb - SpHb	COoxHb-SpHbc ₂	p
Pares	350	350	
Error sistemático	-0,1 (-0,3 a 0,1)	0,2 (0,1 a 0,3)	<0,001
Precisión	1,6	0,9	<0,001

4. 6. Intercambiabilidad entre métodos de medición

4. 6. 1. Criterios de intercambiabilidad

Para que dos métodos de medición sean considerados como intercambiables tanto el error sistemático como la precisión deben ser iguales o mejores a los obtenidos con el analizador de gases comparado con el laboratorio central. En el presente estudio, se consideró un método de medición de hemoglobina como intercambiable con otro en caso de obtener un error sistemático máximo de $0,6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y una precisión igual o mejor a $0,5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$, que se corresponden a los obtenidos con el analizador de gases comparado con el laboratorio central, tal como se muestra en la tabla XII y en la figura 26.

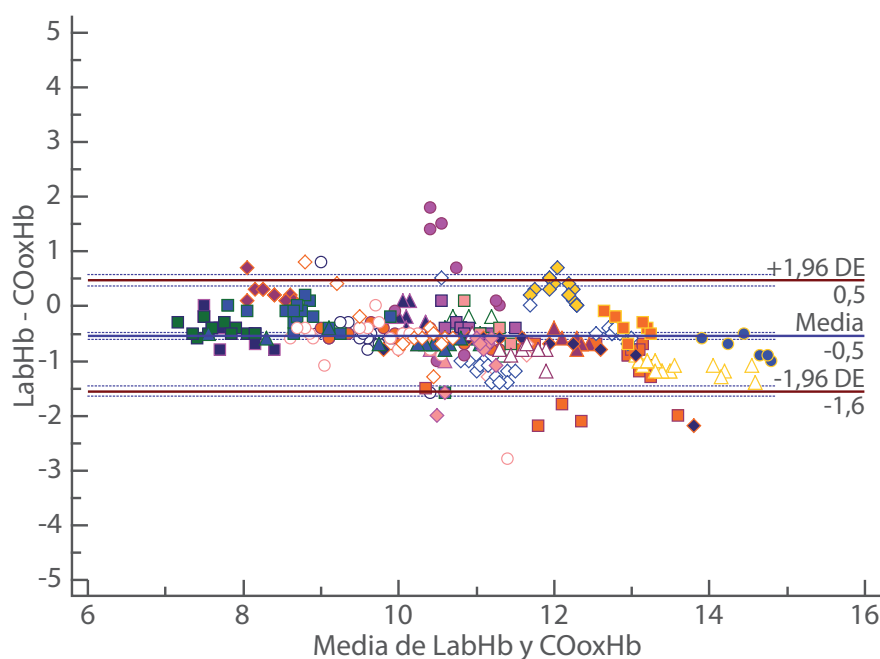


Figura 26. Análisis gráfico de Bland y Altman entre LabHb y COoxHb. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Se muestra la media de las diferencias o error sistemático así como los límites de concordancia superior e inferior con sus intervalos de confianza del 95% correspondientes.

	LabHb - COoxHb
Pares	350
Error sistemático	-0,5 (-0,6 a -0,5)
Precisión	0,5
Límites de concordancia	
Superior	0,5 (0,4 a 0,6)
Inferior	-1,6 (-1,7 a -1,5)
Intervalo de concordancia	2,1 (1,9 a 2,3)

Tabla XII. Análisis de Bland y Altman entre LabHb y COoxHb. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Los datos se muestran como número o media (IC 95%).

Se incluyeron 350 pares de medidas. El intervalo máximo obtenido entre los límites de concordancia superior e inferior junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95% fue de $2,3 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ de hemoglobina.

4. 6. 2. Intercambiabilidad entre métodos de medición

La intercambiabilidad entre los métodos de medición de hemoglobina se muestra en la tabla XIII.

Tabla XIII. Intercambiabilidad entre los diferentes métodos de medición de hemoglobina. Para que dos métodos de medición sean considerados como intercambiables tanto el error sistemático como la precisión deben ser iguales o mejores a los obtenidos con el analizador de gases comparado con el laboratorio central. El error sistemático representa la media de las diferencias entre las cifras de hemoglobina de dos métodos de medida y la precisión su desviación estándar. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. (*): $p < 0,001$ respecto al error sistemático o precisión del analizador de gases comparado con el laboratorio central. (†): diferencia estadísticamente no significativa respecto al error sistemático o precisión del analizador de gases comparado con el laboratorio central.

Intercambiabilidad		Error sistemático	Precisión	Intercambiable
LabHb	SpHb	-0,6 (†)	1,5 (*)	NO
LabHb	SpHbc ₁	-0,2 (*)	0,5 (†)	SI
COoxHb	SpHb	-0,1 (*)	1,6 (*)	NO
COoxHb	SpHbc ₂	0,2 (*)	0,9 (*)	NO

La medición continua no invasiva de la hemoglobina calibrada con el laboratorio central fue el único método que cumplió los criterios de intercambiabilidad.

4. 7. Error al calibrar SpHb con COoxHb

Para determinar el error producido al calibrar el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina (SpHb) con el analizador de gases, que es un método validado para su uso en la práctica clínica pero que no es el de referencia, se calculó el error sistemático y la precisión al comparar las determinaciones de hemoglobina realizadas con el método de referencia (LabHb) y las obtenidas con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina tras su calibración con el analizador de gases (SpHbc₂), así como su intercambiabilidad.

4. 7. 1. Comparación entre LabHb y SpHbc₂

Los resultados del análisis de Bland y Altman entre las determinaciones de hemoglobina medidas con el laboratorio central (LabHb) y con el dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina calibrado con el analizador de gases (SpHbc₂) se muestran en la tabla XIV y en la figura 27.

Se incluyeron 350 pares de medidas. El intervalo máximo obtenido entre los límites de concordancia superior e inferior junto con sus

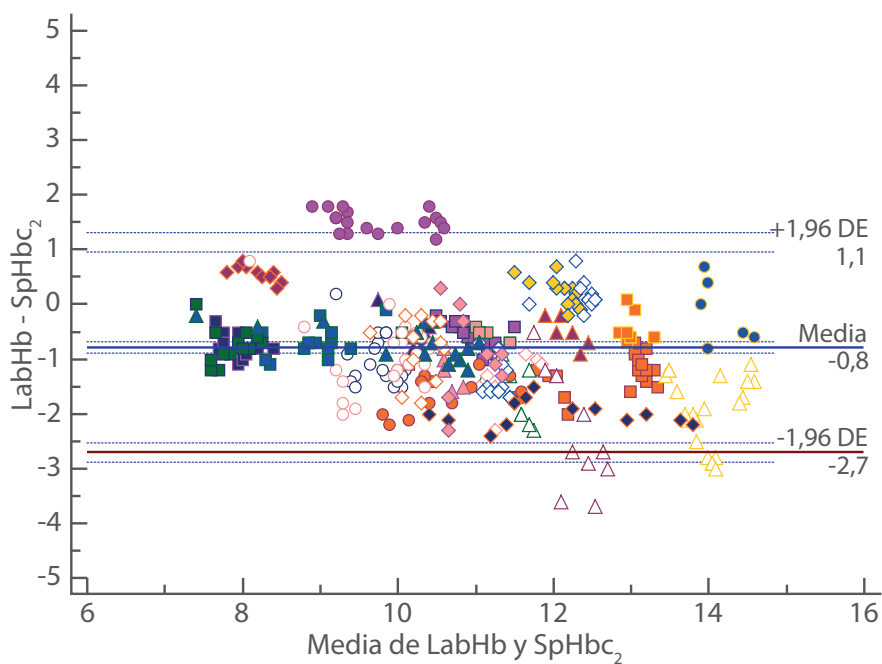


Figura 27. Análisis gráfico de Bland y Altman entre LabHb y SpHbc₂. Las cifras de hemoglobina se expresan en g·dL⁻¹. Se muestra la media de las diferencias o error sistemático así como los límites de concordancia superior e inferior con sus intervalos de confianza del 95% correspondientes.

	LabHb-SpHbc ₂
Pares	350
Error sistemático	-0,8 (-0,9 a -0,7)
Precisión	1,0
Límites de concordancia	
Superior	1,1 (1,0 a 1,3)
Inferior	-2,7 (-2,9 a -2,5)
Intervalo de concordancia	3,8 (3,5 a 4,2)

Tabla XIV. Análisis de Bland y Altman entre LabHb y SpHbc₂. Las cifras de hemoglobina se expresan en g·dL⁻¹. Los datos se muestran como número o media (IC 95%).

respectivos intervalos de confianza del 95% fue de $4,2 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ de hemoglobina.

4. 7. 2. Intercambiabilidad entre LabHb y SpHbc₂

La intercambiabilidad entre la medición continua y no invasiva de hemoglobina calibrada con el analizador de gases (SpHbc₂) y el laboratorio central se muestra en la tabla XV.

Tabla XV. Intercambiabilidad entre LabHb y SpHbc₂. Para que dos métodos de medición sean considerados como intercambiables tanto el error sistemático como la precisión deben ser iguales o mejores a los obtenidos con el analizador de gases comparado con el laboratorio central. El error sistemático representa la media de las diferencias entre las cifras de hemoglobina de dos métodos de medida y la precisión su desviación estándar. Las cifras de hemoglobina se expresan en $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$. (*): $p < 0,001$ respecto al error sistemático o precisión del analizador de gases comparado con el laboratorio central.

Intercambiabilidad		Error sistemático	Precisión	Intercambiable
LabHb	SpHbc ₂	-0,8 (*)	1,0 (*)	NO

4. 8. Impacto clínico de los errores de medición

Para evaluar el impacto clínico de los errores que tienen los diferentes métodos de medición de hemoglobina, comparados con el método de referencia, se realizó el análisis de la cuadrícula de error.

4. 8. 1. Cuadrícula de error entre LabHb y COoxHb

Los resultados del análisis con la cuadrícula de error entre LabHb y COoxHb se muestran en la tabla XVI y en la figura 28.

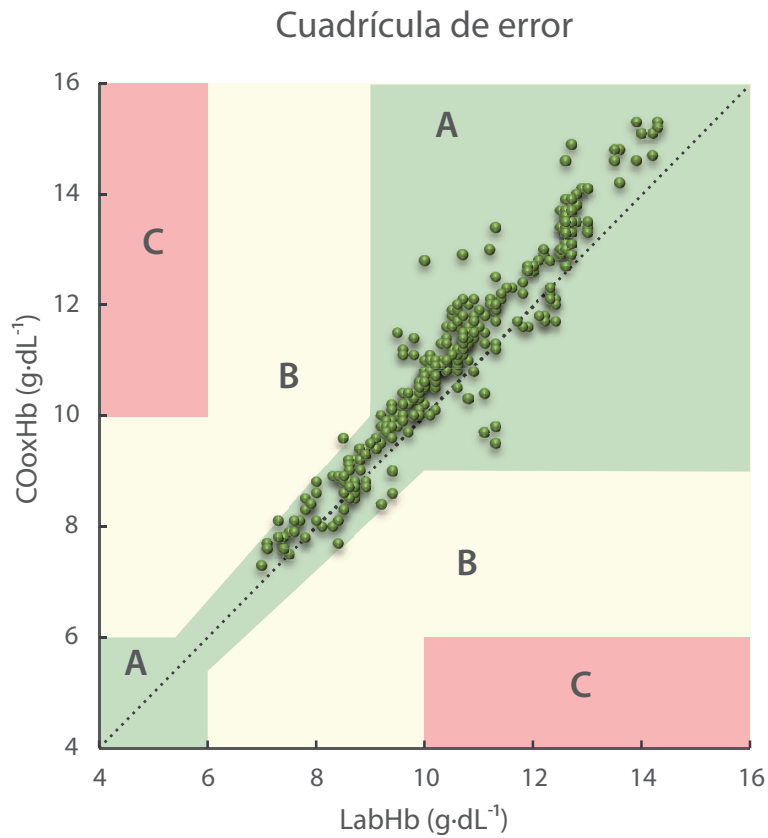


Figura 28. Análisis gráfico de la cuadrícula de error entre LabHb y COoxHb. Los puntos se corresponden con los pares ordenados de LabHb y COoxHb. En la zona B se encuentran menos de un 5% de los puntos. Ningún punto se encuentra en la zona C. Se muestran las distintas zonas de error. A: Zona A, B: Zona B, C: Zona C.

	Zona	n	%
LabHb - COoxHb	A	349	99,7 (99,4 a 100)
	B	1	0,3 (0 a 0,6)
	C	0	0,0

Tabla XVI. Análisis de la cuadrícula de error entre LabHb y COoxHb. Los datos muestran el número y el porcentaje de puntos por zona (IC 95%).

De los 350 pares de determinaciones uno de los puntos trazados se encontró en la zona B de la cuadrícula de error (0,3% de los puntos), mientras que el resto de puntos se trazaron en la zona A de la cuadrícula de error. No se encontró ningún punto en la zona C.

4. 8. 2. Cuadrícula de error entre LabHb y SpHb

Los resultados del análisis con la cuadrícula de error entre LabHb y SpHb se muestran en la tabla XVII y en la figura 29.

De los 397 pares de determinaciones, 63 de los puntos trazados se encontraron en la zona B de la cuadrícula de error (15,9% de los puntos). El resto de puntos se trazaron en la zona A de la cuadrícula de error. No se encontró ningún punto en la zona C.

	Zona	n	%
LabHb - SpHb	A	334	84,1 (82,3 a 86,0)
	B	63	15,9 (14,0 a 17,7)
	C	0	0,0

Tabla XVII. Análisis de la cuadrícula de error entre LabHb y SpHb. Los datos muestran el número y el porcentaje de puntos por zona (IC 95%).

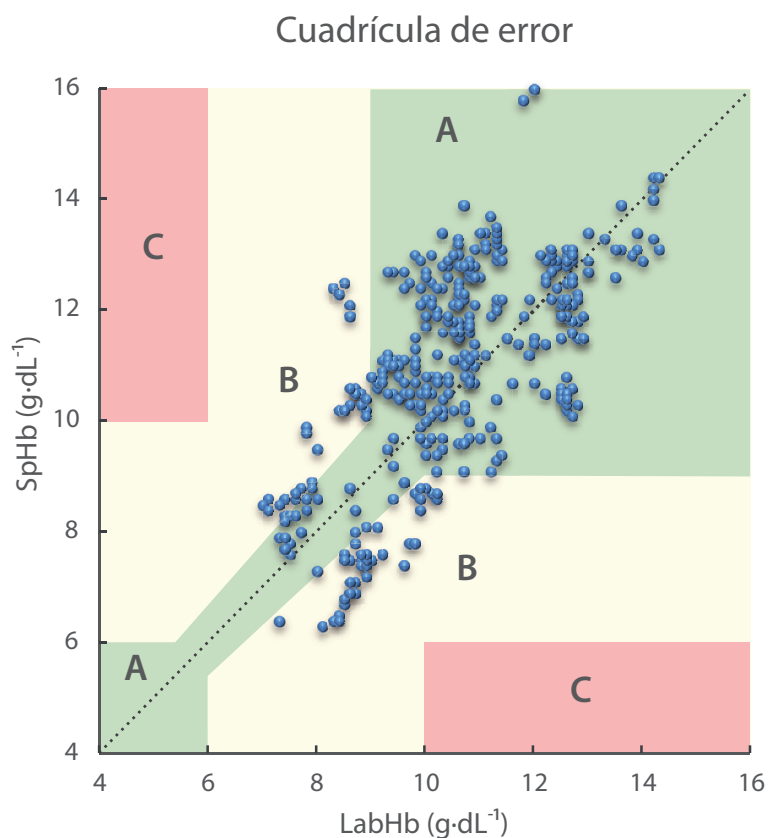


Figura 29. Análisis gráfico de la cuadrícula de error entre LabHb y SpHb. Los puntos se corresponden con los pares ordenados de LabHb y SpHb. En la zona B se encuentran más de un 5% de los puntos. Ningún punto se encuentra en la zona C. Se muestran las distintas zonas de error. A: Zona A, B: Zona B, C: Zona C.

4. 8. 3. Cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc₁

Los resultados del análisis con la cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc₁ se muestran en la tabla XVIII y en la figura 30.

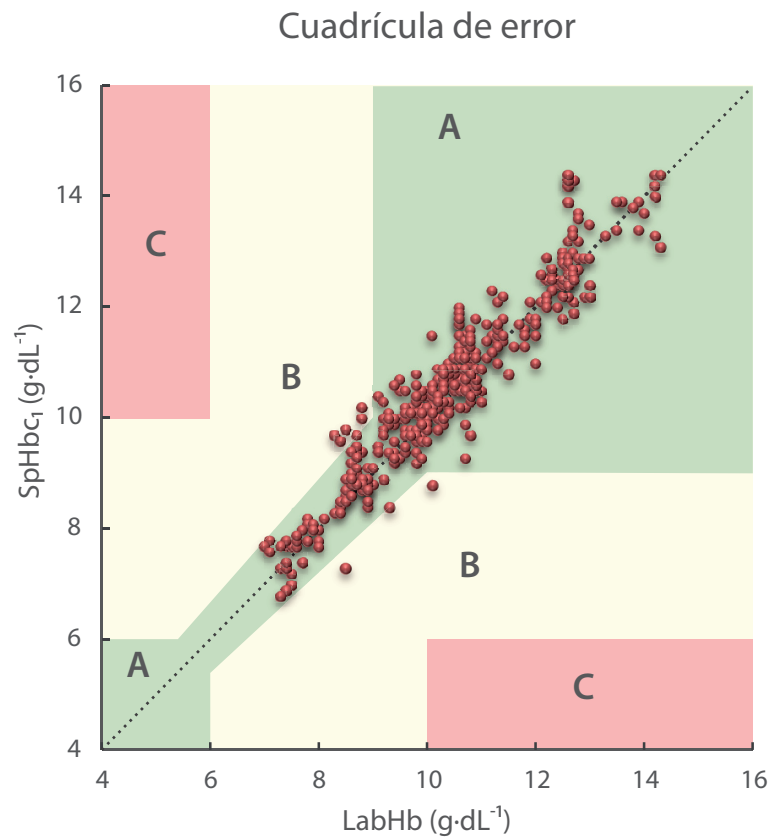


Figura 30. Análisis gráfico de la cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc₁. Los puntos se corresponden con los pares ordenados de LabHb y SpHbc₁. En la zona B se encuentran menos de un 5% de los puntos. No se encuentra ningún punto en la zona C. Se muestran las distintas zonas de error. A: Zona A, B: Zona B, C: Zona C.

	Zona	n	%
LabHb - SpHbc ₁	A	390	98,2 (97,6 a 98,9)
	B	7	1,8 (1,1 a 2,4)
	C	0	0,0

Tabla XVIII. Análisis de la cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc₁. Los datos muestran el número y el porcentaje de puntos por zona (IC 95%).

De los 397 pares de determinaciones, 7 de los puntos trazados se encontraron en la zona B de la cuadrícula de error (1,8% de los puntos) mientras que el resto de puntos se trazaron en la zona A de la cuadrícula de error. No se encontró ningún punto en la zona C.

4. 8. 4. Cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc₂

Los resultados del análisis con la cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc₂ se muestran en la tabla XIX y en la figura 31.

De los 350 pares de determinaciones, 29 de los puntos trazados se encontraron en la zona B de la cuadrícula de error (8,3% de los puntos). El resto de puntos se trazaron en la zona A de la cuadrícula de error. No se encontró ningún punto en la zona C.

	Zona	n	%
LabHb - SpHbc ₂	A	321	91,7 (90,2 a 93,2)
	B	29	8,3 (6,8 a 9,8)
	C	0	0,0

Tabla XIX. Análisis de la cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc₂. Los datos muestran el número y el porcentaje de puntos por zona (IC 95%).

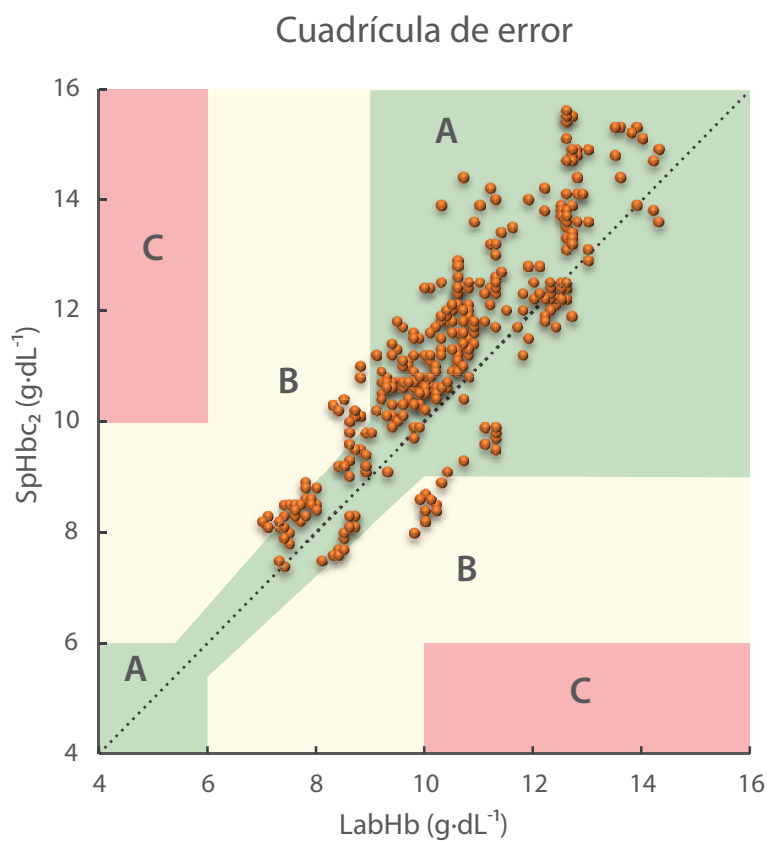


Figura 31. Análisis gráfico de la cuadrícula de error entre LabHb y SpHbc₂. Los puntos se corresponden con los pares ordenados de LabHb y SpHbc₂. En la zona B se encuentran más de un 5% de los puntos. No se encuentra ningún punto en la zona C. Se muestran las distintas zonas de error. A: Zona A, B: Zona B, C: Zona C.

4. 8. 5. Comparación entre las cuadrículas de error

La comparación de los resultados de las distintas cuadrículas de error con los criterios de aceptabilidad clínica se muestra en la tabla XX.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de puntos trazados en las zonas A y B de todas las cuadrículas de error. No se encontró ningún punto trazado en la zona C.

Cumplieron los criterios de aceptabilidad clínica con un error clínicamente aceptable COoxHb y SpHbc₁. No cumplieron los criterios de aceptabilidad clínica SpHb y SpHbc₂.

Tabla XX. Comparación de los resultados de las cuadrículas de error con los criterios de aceptabilidad clínica para los métodos de medición de hemoglobina (más de un 95% de puntos trazados en la zona A, menos de un 5% en la zona B y ninguno en la zona C). (*) $p < 0,01$.

	Zona	n	%	Cumple criterio	Error asumible
LabHb - COoxHb	A	349	99,7 (*)	SI	SI
	B	1	0,3 (*)	SI	
	C	0	0,0	SI	
LabHb - SpHb	A	334	84,1 (*)	NO	NO
	B	63	15,9 (*)	NO	
	C	0	0,0	SI	
LabHb - SpHbc ₁	A	390	98,2 (*)	SI	SI
	B	7	1,8 (*)	SI	
	C	0	0,0	SI	
LabHb-SpHbc ₂	A	321	91,7 (*)	NO	NO
	B	29	8,3 (*)	NO	
	C	0	0,0	SI	

5. Discusión

5. 1. Características demográficas y tipos de actos quirúrgicos

Para el estudio, los pacientes fueron seleccionados a partir de la lista quirúrgica de adultos programados para intervenciones quirúrgicas con una previsión de duración mínima de dos horas y con la previsión de canalización arterial para la monitorización continua e invasiva de la presión arterial durante la intervención quirúrgica.

Los pacientes incluidos en el presente estudio son representativos de la población de pacientes adscrita al Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia dado que se incluyeron de forma secuencial.

El porcentaje de los tipos de intervenciones realizadas a los pacientes incluidos en el estudio se corresponde con la casuística habitual de intervenciones quirúrgicas realizadas en el Hospital Universitario Doctor Peset.

5. 2. Características operatorias

El tiempo quirúrgico medio fue de 3 horas y el sangrado medio estimado fue de 373 mL. En general, el sangrado fue escaso en los pacientes analizados y los requerimientos transfusionales durante las intervenciones quirúrgicas fueron muy bajos, requiriéndose transfusión de concentrados de sangre en sólo dos casos.

La ausencia de sangrado importante y el bajo requerimiento transfusional se debió, posiblemente, a la ausencia de complicaciones quirúrgicas y al bajo riesgo de sangrado masivo de las intervenciones quirúrgicas realizadas.

5. 3. Características de las tomas de muestras

Se tomó una media de 13 muestras por paciente, con un tiempo medio en los intervalos entre las tomas de muestras de 10 minutos. Dada la regularidad de los intervalos entre las tomas de muestras, consideramos que son representativas de la evolución de las cifras de hemoglobina durante la intervención quirúrgica.

Se excluyeron un total de 47 muestras procesadas con el analizador de gases, 31 de ellas debido a diferencias en la medición de concentración de hemoglobina entre muestras sucesivas mayores a $3 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Estas diferencias pudieron ser debidas a errores en el tratamiento de

las muestras con la presencia de coágulos en las mismas o a un funcionamiento anómalo del analizador de gases.

5. 4. Características de las determinaciones

Las determinaciones de hemoglobina realizadas con el analizador hematológico automatizado Coulter (LabHb) se encontraron en un rango entre 7 y 14,3 g·dL⁻¹.

Un 36,5% de las determinaciones se encontraban entre 7 g·dL⁻¹ y 10 g·dL⁻¹ de hemoglobina. Rice *et al.*¹²⁵ recomiendan que, en los estudios realizados para la evaluación de la medición no invasiva de la hemoglobina, un porcentaje importante de las determinaciones debería encontrarse entre las cifras de 10 g·dL⁻¹ y 6 g·dL⁻¹ considerado como el rango de decisión clínica para la práctica transfusional.

5. 5. Concordancia y calibración de SpHb

El análisis de la concordancia entre los distintos métodos de medición de hemoglobina se realizó mediante el análisis de Bland y Altman. El método de Bland y Altman es el que está reconocido como técnica estadística adecuada para el análisis de concordancia entre métodos de medición continuos de parámetros biológicos en los que su verdadero valor varía con el tiempo¹²⁶. En este sentido, el análisis de correlación,

utilizado por muchos estudios, es posible que deba ser abandonado de forma definitiva¹²⁷.

En los estudios existentes en la literatura científica hay una variabilidad muy importante en cuanto al error sistemático y la precisión cuando se realiza el análisis de concordancia del dispositivo de medición continua y no invasiva de hemoglobina frente a los métodos de medición de hemoglobina invasivos. En el metaanálisis de 32 estudios realizado por Kim *et al.*¹²⁸ se encuentra un error sistemático de $0,1 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y una precisión de $1,37 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ con una gran heterogeneidad entre los diferentes estudios.

Esta heterogeneidad también está presente en los 17 estudios realizados en condiciones similares a este estudio^{42,129-144}, con un error sistemático que va desde $-0,02 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ hasta $-1,27 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y una precisión que va desde $0,8 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ hasta $1,92 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$. En el presente estudio, los resultados del análisis de concordancia entre el dispositivo de medición de SpHb frente a los métodos invasivos de medición de hemoglobina antes de la calibración *in vivo* son similares.

Tras la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb con el método de referencia se encontró una disminución en el error sistemático de $-0,6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $-0,2 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y una mejora en la precisión de $1,5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $0,5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$, mientras que tras la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb con el analizador de gases que se utiliza de forma habitual para realizar determinaciones de hemoglobina no hubo diferencias en el error sistemático, que pasó de $-0,1$

$\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $0,2 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y se observó una mejora en la precisión que pasó de $1,6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $0,9 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Estos resultados son coherentes con los resultados observados en otros trabajos de similares características a las del presente estudio, aunque con diferencias en la magnitud de la variación.

En el estudio de Patino *et al.*¹³⁹, tras realizar la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb con el método de referencia del laboratorio, el error sistemático disminuyó de $0,4 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $0,1 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y la precisión pasó de $1,3 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $1,2 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Entre los aspectos metodológicos que podrían explicar sus resultados diferentes a los de nuestro estudio encontramos, en primer lugar, la diversidad de pacientes incluidos en el estudio, con un rango de edad que va desde los 2 meses a los 17 años. Además, se emplearon diferentes tipos de sensor para la medición de SpHb y la localización de los mismos fue diferente dependiendo de los pacientes. Por último, el número de pacientes que se excluyeron del estudio tras su inclusión en el mismo, 24 pacientes de un total de 70 pacientes incluidos inicialmente, fue elevado.

En el estudio de Isosu *et al.*¹⁴⁰, tras realizar la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb con un analizador de gases, el error sistemático aumentó de $0,2 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $-0,7 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y la precisión mejoró de $1,5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $1,1 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Como inconvenientes, en este estudio no se especifica el cálculo del tamaño muestral y el número de pares de muestras analizadas para la realización de la calibración *in vivo*, con 71 pares de muestras, podría ser pequeño. Además, la calibración *in*

vivo se realizó tomando como estándar un analizador de gases, que no es el método de referencia para la medición invasiva de hemoglobina y, por tanto, cuenta con un error intrínseco y una imprecisión que dependen de diversas variables como el mantenimiento, la calibración del dispositivo o la correcta realización de las determinaciones y que afectan a la calibración *in vivo* de SpHb³⁶.

En el estudio de Giraud *et al.*¹⁴¹, al realizar la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb con el método de referencia del laboratorio, el error sistemático disminuyó de 1,0 g·dL⁻¹ a 0,4 g·dL⁻¹ y la precisión pasó de 1,2 g·dL⁻¹ a 1,0 g·dL⁻¹. Sin embargo en el trabajo realizado por estos autores encontramos aspectos metodológicos que podrían explicar las diferencias obtenidas con respecto al presente estudio. En primer lugar el cálculo del tamaño muestral no fue realizado con el propósito de evaluar la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb y ésta se realizó a partir de 42 pares de muestras, lo que parece un tamaño muestral pequeño. En segundo lugar, como describen los autores en su trabajo, con cada determinación de hemoglobina revisan y reajustan el sensor de cooximetría de pulso, incluso reposicionan el mismo y vuelven a reiniciar el monitor si el índice de perfusión era inferior a 1, lo que podría resultar en un aumento del error y la variabilidad de las mediciones de SpHb al no seguir las recomendaciones del fabricante. Esto último sucede también en otro estudio realizado por los mismos autores¹⁴², donde realizan la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb a partir de 173 determinaciones de hemoglobina realizadas con el método de

referencia. En este estudio el error sistemático pasó de $-0,4 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ antes de la calibración *in vivo* a $-0,3 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ tras la calibración *in vivo* y la precisión mejoró de $1,4 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $1,1 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ respectivamente.

En el estudio de Miyashita *et al.*¹⁴³, se realiza la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb a partir de las determinaciones de sangre arterial realizadas con un analizador de gases calibrado con el método de referencia y cuyo mantenimiento es llevado a cabo por el laboratorio central. Tras la misma, el error sistemático disminuyó de $0,6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $0,15 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y la precisión mejoró de $0,96 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $0,57 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Aunque las determinaciones de hemoglobina se realizaron con un analizador de gases que no es el método de referencia, éste estaba calibrado y el laboratorio central era el responsable del mantenimiento, lo que puede explicar la similitud en los resultados de este trabajo comparados con el presente estudio donde calibramos el dispositivo de medición de SpHb con el método de referencia. Además, el cálculo del tamaño muestral no se hizo para evaluar la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb, por lo que los 71 pares de muestras analizadas podrían ser insuficientes.

Por último, en el estudio de Baulig *et al.*¹⁴⁴, al realizar la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb a partir de las determinaciones de hemoglobina de sangre arterial obtenidas con un analizador de gases, el error sistemático de SpHb disminuyó de $-0,6 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $-0,1 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y la precisión pasó de $1,2 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ a $1,0 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$. Como en los anteriores estudios citados, la pobre mejoría obtenida en la pre-

cisión tras realizar la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb puede explicarse por el uso para ello de un método que no es el de referencia.

5. 6. Intercambiabilidad entre métodos de medición

Aunque se ha intentado establecer el error máximo para determinar la validez de un método de medición de hemoglobina¹²⁵, estos criterios no han sido establecidos de forma concreta y definitiva. En este sentido, no se ha encontrado ningún estudio en el que se haga referencia a la intercambiabilidad entre dispositivos de medición de hemoglobina, de ahí la dificultad para establecer unos criterios para la misma.

Dado que en la práctica clínica, los analizadores de gases se utilizan de forma habitual para la determinación de hemoglobina total en sangre y sus resultados sirven para la toma de decisiones, parece razonable que el error sistemático y la precisión de estos dispositivos comparados con el método de referencia para la determinación de la hemoglobina pueda ser considerado aceptable y por tanto este error sistemático y precisión pueden ser tomados como criterios para la intercambiabilidad de los dispositivos de medición de hemoglobina con el método de referencia. En el presente estudio se asume que si un dispositivo de medición de hemoglobina presenta un error sistemático y una precisión igual o mejor que nuestro analizador de gases, este método

puede considerarse intercambiable con el método de referencia del laboratorio.

Según los resultados de nuestro estudio, sólo el dispositivo de medición de SpHb calibrado con el método de referencia del laboratorio puede ser considerado como intercambiable con este último.

5. 7. Error en la calibración de SpHb con COoxHb

En la mayor parte de los trabajos de la literatura científica que están realizados en condiciones similares al nuestro y donde se lleva a cabo el análisis de concordancia entre SpHb y la medición de hemoglobina a partir de una muestra de sangre, el método utilizado para la determinación invasiva de la hemoglobina no es el considerado de referencia^{42,129-140,143,144} por el ICSH³¹. Lo mismo sucede en aquellos estudios de entre los anteriores donde se realiza además la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb a partir de las determinaciones de hemoglobina invasiva^{139,140,143,144}.

No es conveniente realizar la calibración de un dispositivo de medición a partir de otro dispositivo de medición que no es el de referencia, ya que este último posee un error sistemático y una imprecisión intrínseca que introducen un error en la calibración del dispositivo de medición en cuestión.

En nuestro trabajo se demuestra que no es adecuado realizar la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb a partir de las determinaciones de hemoglobina obtenidas con un método de medición distinto al de referencia, en nuestro caso un analizador de gases, aunque éste se utilice de forma habitual para determinaciones de hemoglobina en la práctica clínica. Para ello se realizó el análisis de concordancia entre las mediciones de hemoglobina obtenidas con el método de referencia y las mediciones de SpHb calibradas con el analizador de gases. El resultado fue que tanto el error sistemático como la precisión obtenidas fueron peores que las encontradas con SpHb calibrado con el método de referencia ($-0,8 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ vs $-0,2 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y $0,5 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ vs $1,0 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ respectivamente). Además, los resultados indican que la medición de SpHb calibrado con el analizador de gases no es un método intercambiable con el método de referencia.

5. 8. Impacto clínico de los errores de medición

El análisis mediante la cuadrícula de error propuesta por Morey *et al.*¹⁰⁸ del impacto clínico que tienen los errores de medición de hemoglobina dio como resultado que sólo la medición de hemoglobina con el analizador de gases y la medición de hemoglobina con el dispositivo de medición de SpHb calibrado con el método de referencia del laboratorio fueron aceptables desde el punto de vista clínico. El resto de métodos de medición de hemoglobina analizados en el presente estudio presentaron unos porcentajes de error con significación clíni-

ca que superaban los límites dentro de los criterios de aceptabilidad clínica para los métodos de medición de hemoglobina.

5. 9. Limitaciones

De las intervenciones quirúrgicas realizadas en los pacientes seleccionados e incluidos en el estudio, sólo una de ellas presentaba un riesgo elevado de sangrado agudo severo. Aunque se podría haber incluido un mayor número de intervenciones con riesgo alto de sangrado severo, así como intervenciones con alto riesgo asociado de inestabilidad hemodinámica, la inclusión sucesiva de pacientes en el estudio dio como resultado una casuística de intervenciones quirúrgicas que se asemeja a la casuística experimentada en el hospital. Por tanto, los resultados obtenidos en el presente estudio podrían no ser aplicables en situaciones de elevada inestabilidad hemodinámica o sangrado agudo severo.

Los pacientes analizados en el estudio permanecieron con las extremidades superiores en idéntica posición desde el inicio hasta el final de la toma de mediciones del estudio, así como en condiciones de anestesia general y con parálisis neuromuscular. No se ha estudiado el efecto que podría tener el cambio en la posición de las extremidades superiores dónde se realizaban las mediciones de SpHb o dónde se tomaban las muestras de sangre. Tampoco la repercusión del movimiento de los sujetos durante las mediciones, así como condiciones diferentes a la anestesia general de los pacientes.

No se ha estudiado la medición de hemoglobina con el dispositivo de medición de SpHb en pacientes con condiciones variables como la medición de hemoglobina antes y después de la inducción de la anestesia general. Existen estudios donde se han encontrado diferencias significativas en la medición de la hemoglobina y el hematocrito sanguíneos de pacientes tras la inducción de la anestesia general, debido con probabilidad a la hipotensión y a la inhibición simpática inducida por los agentes anestésicos que se utilizan de forma habitual¹⁴⁵.

Los resultados obtenidos en el presente estudio podrían no ser aplicables en situaciones en las que se produzca el enfriamiento de la extremidad donde se localice el sensor de SpHb, en situaciones donde el sensor esté posicionado en una extremidad por la que se esté administrando fluidoterapia o tenga colocado un catéter de medición invasiva de la presión arterial o en casos en los que no se realice de forma adecuada el aislamiento del sensor de SpHb frente a las interferencias lumínicas.

Es posible que los resultados derivados de las mediciones realizadas con el analizador de gases sean mejores que en la realidad, dado el extremo cuidado que se ha tenido tanto en el procesamiento como en la evaluación de los resultados obtenidos con el mismo.

En el presente estudio, el analizador de gases fue calibrado según las recomendaciones del fabricante. En caso de que se hubiera realizado la calibración del mismo con el patrón de referencia es posible que los resultados del estudio hubieran sido distintos.

No se ha podido estudiar la medición de SpHb en pacientes con concentraciones de hemoglobina medidas con el método de referencia inferiores a $7 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ por las limitaciones éticas del estudio, por lo que los resultados obtenidos en el estudio podrían no ser aplicables a pacientes con concentraciones de hemoglobina inferiores a esta cifra.

5. 10. Validez externa

Los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes quirúrgicos con una duración mínima prevista de intervención de dos horas y con necesidad de canalización arterial para la monitorización continua e invasiva de la presión arterial durante la intervención quirúrgica, dadas las características del estudio y los criterios de selección de los pacientes. No obstante, es posible que esta selección de pacientes no tenga influencia alguna sobre las determinaciones, tanto invasivas como no invasivas, de la hemoglobina.

Los pacientes del estudio se clasificaron en su mayor parte como ASA II y ASA III. La inclusión de un solo paciente clasificado como ASA IV, podría ser insuficiente para poder generalizar los resultados obtenidos en el estudio a pacientes con importante comorbilidad asociada. Aunque no se clasificó ningún paciente como ASA I, es posible que en este grupo de pacientes puedan ser extrapolables los resultados del estudio, dada la ausencia de comorbilidad asociada en este tipo de pacientes.

Dada la escasa incidencia de sangrado intraoperatorio importante, no se ha podido estudiar el efecto de los cambios rápidos e importantes en la concentración de hemoglobina en un mismo paciente, sobre las mediciones de la misma. Tampoco se ha podido estudiar el efecto de las transfusiones de concentrados de sangre sobre las determinaciones de hemoglobina. Por tanto, los resultados obtenidos en el presente estudio podrían no ser aplicables a aquellos pacientes en los que se produzcan variaciones rápidas e importantes en la concentración de hemoglobina, bien sea por sangrado agudo, por hemodilución o por cualquier otra circunstancia intraoperatoria o en casos en los que se requiera la transfusión de concentrados de sangre.

Los criterios de intercambiabilidad entre los dispositivos de medición de hemoglobina no están definidos y se han establecido teniendo en cuenta los criterios utilizados en nuestra práctica clínica habitual, donde las determinaciones de hemoglobina realizadas con un analizador de gases se consideran igual de válidas que las obtenidas con el método de referencia del laboratorio central. En otros escenarios, con situaciones de práctica clínica diferentes y con otros criterios de intercambiabilidad, los resultados en cuanto a la intercambiabilidad entre los dispositivos de medición de hemoglobina podrían ser diferentes.

La calibración y el mantenimiento tanto del analizador de gases utilizado en el estudio como del analizador hematológico automatizado del laboratorio, se realizaba cada día de forma minuciosa y según las recomendaciones del fabricante. Los resultados en caso de un mante-

nimiento o una calibración inadecuada de estos dispositivos podrían ser diferentes en otros estudios.

Los criterios de aceptabilidad clínica para los métodos de medición de hemoglobina han sido tomados a partir de la cuadrícula de error descrita por Morey *et al.*¹⁰⁸ dado que el impacto clínico de los errores considerados en la misma es coherente con el de nuestra práctica clínica habitual. No obstante, estos criterios de aceptabilidad clínica no están generalizados y dependen, en cierto modo, de los umbrales de hemoglobina considerados para la transfusión de concentrados de sangre. Por tanto, otros autores podrían considerar adecuados otros criterios de aceptabilidad clínica diferentes a los utilizados en el presente estudio.

5. 11. Aplicación a la práctica clínica

Una proporción importante de las cifras de hemoglobina analizadas en el estudio se encuentran en el rango de decisión clínica para la práctica transfusional, es decir entre $7 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ y $10 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ de hemoglobina. Así, los resultados del estudio reflejan el comportamiento del dispositivo de medición de SpHb en situaciones clínicas donde las cifras de hemoglobina obtenidas llevan a la decisión de transfundir o no y, por tanto, los resultados en cuanto a exactitud y precisión pueden ser tenidos en cuenta en estas situaciones clínicas.

El análisis mediante la cuadrícula de error propuesto por Morey *et al.*¹⁰⁸ constituye otro método de evaluación de dispositivos de medición de hemoglobina con el método de medición de hemoglobina de referencia. Este análisis es independiente al propuesto por Bland y Altman^{118,119} para la determinación del error sistemático y la precisión de los dispositivos de medición. Ante la limitación de no existir en la literatura científica un error sistemático y una precisión concretos y aceptados para la intercambiabilidad entre los dispositivos de medición de hemoglobina con el método de medición de referencia, los criterios de aceptabilidad clínica podrían ser tenidos en cuenta para tal fin.

6. Conclusiones

1. Al realizar la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb con el método de referencia, la concordancia del dispositivo de medición de SpHb mejora.
2. Al realizar la calibración *in vivo* del dispositivo de medición de SpHb con el analizador de gases, la concordancia del dispositivo de medición de SpHb mejora.
3. Sólo el dispositivo de medición de SpHb calibrado con el método de referencia es intercambiable con el propio método de referencia.
4. La concordancia del dispositivo de medición de SpHb es peor cuando se realiza la calibración *in vivo* con el analizador de gases en lugar del método de referencia. El dispositivo de medición de SpHb calibrado con el analizador de gases no es intercambiable con el método de referencia.

5. Sólo los errores de medición que se producen con el analizador de gases y el dispositivo de medición de SpHb calibrado con el método de referencia son aceptables desde el punto de vista clínico.

7. Bibliografía

1. Lewis SM, Osei-Bimpong A: Haemoglobinometry in general practice. *Clin Lab Haematol* 2003; 25: 343-6
2. Marino PL: El libro de la UCI, 3.^a edición. Barcelona, Wolters Kluwer Health España, S.A./ Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 19-20
3. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA, 2nd, Haan CK, Royston BD, Bridges CR, Higgins RS, Despotis G, Brown JR, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE, Body S: Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: S27-86
4. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, Hebert PC, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, Chiu WC, Cipolle MD, Clancy KD, Diebel L, Hoff WS, Hughes KM, Munshi I, Nayduch D, Sandhu R, Yelon JA: Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009; 37: 3124-57

5. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B: Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012; 157: 49-58
6. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF: Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet* 2013; 381: 1845-54
7. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, Allard S, Thomas D, Walsh T: Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013; 160: 445-64
8. Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM: Transfusion guidelines: when to transfuse. *ASH Education Program Book* 2013; 2013: 638-644
9. Lacroix J, Tucci M, Pont-Thibodeau GD: Red blood cell transfusion decision making in critically ill children. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 286-91
10. Roubinian NH, Murphy EL, Swain BE, Gardner MN, Liu V, Escobar GJ: Predicting red blood cell transfusion in hospitalized patients: role of hemoglobin level, comorbidities, and illness severity. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 213
11. Von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU: Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2630-9
12. Hebert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M, Pagliarello G, Sandham D, Schweitzer II, Boisvert D, Calder L: Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care* 1999; 3: 57-63
13. Shander A: Financial and clinical outcomes associated with surgical bleeding complications. *Surgery* 2007; 142: S20-5

14. Herwaldt LA, Swartzendruber SK, Zimmerman MB, Scholz DA, Franklin JA, Caldarone CA: Hemorrhage after coronary artery bypass graft procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 44-50
15. DeFrances CJ, Lucas CA, Buie VC, Golosinskiy A: 2006 National Hospital Discharge Survey. *Natl Health Stat Report* 2008: 1-20
16. Leal Noval S, Muñoz Gómez M, Campanario García A: Transfusión en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2004; 28: 464-9
17. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, Arnzen K, Cappadoro C, Fu M, Plisco MS, Sadaka FG, Veremakis C: Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 2302-8; quiz 2309
18. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH: Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006; 34: 1608-16
19. Reeves BC, Murphy GJ: Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 669-73
20. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB: Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 931-7, 937 e1-2; discussion 938-9
21. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, Ross CS, Sellke FW, Likosky DS, Marrin CA, Helm RE, Jr., Leavitt BJ, Morton JR, Charlesworth DC, Clough RA, Hernandez F, Frumiento C, Benak A, DioData C, O'Connor GT: The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2009; 108: 1741-6

22. Gutsche JT, Kornfield ZN, Speck RM, Patel PA, Atluri P, Augoustides JG: Impact of Guideline Implementation on Transfusion Practices in a Surgical Intensive Care Unit. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013; 27: 1189-1193
23. Darbá J, Restovic G, Arocho R: Coste de las transfusiones sanguíneas en España. Revisión de la literatura 2002—2007. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles* 2009; 6: 44-54
24. Goodnough LT, Soegiarso RW, Birkmeyer JD, Welch HG: Economic impact of inappropriate blood transfusions in coronary artery bypass graft surgery. *The American Journal of Medicine* 1993; 94: 509-514
25. Goodnough LT, Shah N: The next chapter in patient blood management: real-time clinical decision support. *Am J Clin Pathol* 2014; 142: 741-7
26. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ: The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32: 39-52
27. Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Margonis GA, Gupta R, Amini N, Frank SM, Pawlik TM: Impact of Blood Transfusions and Transfusion Practices on Long-Term Outcome Following Hepatopancreaticobiliary Surgery. *J Gastrointest Surg* 2015
28. Goodnough LT, Maggio P, Hadhazy E, Shieh L, Hernandez-Boussard T, Khari P, Shah N: Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes. *Transfusion* 2014; 54: 2753-9
29. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, Hickner A, Rogers MA: Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2014; 311: 1317-26
30. Xiaobo H, Yong L, Daming J, Lei X, Ying S, Jinfeng Z: External quality assessment of automated hematology analyzer performance using fresh human blood samples in Shanghai. *Lab Hematol* 2003; 9: 175-8

31. Zwart A, van Assendelft OW, Bull BS, England JM, Lewis SM, Zijlstra WG: Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1995) and specifications for international haemoglobinocyanide standard (4th edition). *J Clin Pathol* 1996; 49: 271-4
32. Gomez-Simon A, Navarro-Nunez L, Perez-Ceballos E, Lozano ML, Candela MJ, Cascales A, Martinez C, Corral J, Vicente V, Rivera J: Evaluation of four rapid methods for hemoglobin screening of whole blood donors in mobile collection settings. *Transfus Apher Sci* 2007; 36: 235-42
33. Van de Louw A, Lasserre N, Drouhin F, Thierry S, Lecuyer L, Caen D, Tenaillon A: Reliability of HemoCue in patients with gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med* 2007; 33: 355-8
34. Mimos O, Frasca D, Medard A, Soubiron L, Debaene B, Dahyot-Fizelier C: Reliability of the HemoCue(R) hemoglobinometer in critically ill patients: a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 979-85
35. Powers DM: Establishing and maintaining performance claims. A manufacturer's viewpoint. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 718-25
36. Gehring H, Duembgen L, Peterlein M, Hagelberg S, Dibbelt L: Hemoximetry as the «gold standard»? Error assessment based on differences among identical blood gas analyzer devices of five manufacturers. *Anesth Analg* 2007; 105: S24-30, tables of contents
37. Agarwal R, Heinz T: Bedside hemoglobinometry in hemodialysis patients: lessons from point-of-care testing. *ASAIO J* 2001; 47: 240-3
38. Patel KP, Hay GW, Cheteri MK, Holt DW: Hemoglobin test result variability and cost analysis of eight different analyzers during open heart surgery. *J Extra Corpor Technol* 2007; 39: 10-7
39. Yang ZW, Yang SH, Chen L, Qu J, Zhu J, Tang Z: Comparison of blood counts in venous, fingertip and arterial blood and their measurement variation. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 155-9

40. England JM, Lewis SM, Lloyd E, Rowan RM: Calibration and maintenance of semi-automated haematology equipment. Geneva, Health Laboratory Technology and Blood Safety Unit, World Health Organization, 1993, pp 1-77
41. Shamir MY, Avramovich A, Smaka T: The current status of continuous noninvasive measurement of total, carboxy, and methemoglobin concentration. *Anesth Analg* 2012; 114: 972-8
42. Berkow L, Rotolo S, Mirski E: Continuous noninvasive hemoglobin monitoring during complex spine surgery. *Anesth Analg* 2011; 113: 1396-402
43. Gayat E, Bodin A, Sportiello C, Boisson M, Dreyfus JF, Mathieu E, Fischler M: Performance evaluation of a noninvasive hemoglobin monitoring device. *Ann Emerg Med* 2011; 57: 330-3
44. Soliveres J, Balaguer J, Estruch M, Sánchez A, Sánchez J: Validation of Continuous and Noninvasive Hemoglobin Monitoring from Pulse CO-Oximetry during Surgery, 2010 Annual Meeting of the American Society Anesthesiologists. San Diego, California, Anesthesiology, 2010, pp A255
45. Beutler E: Estructura y función de la hemoglobina, *Williams Hematología*, 6ª edition. Edited by Marbán. Madrid, Marbán, 2005, pp 345-354
46. Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL: La hemoglobina: instantánea de una proteína en acción, *Bioquímica: con aplicaciones clínicas*, 7ª edition. Edited by Reverté. Barcelona, Reverté, 2013, pp 183-202
47. Perutz MF, Rossmann MG, Cullis AF, Muirhead H, Will G, North AC: Structure of haemoglobin: a three-dimensional Fourier synthesis at 5.5-Å resolution, obtained by X-ray analysis. *Nature* 1960; 185: 416-22
48. Perutz MF, Kendrew JC, Watson HC: Structure and function of haemoglobin: II. Some relations between polypeptide chain configuration and amino acid sequence. *Journal of Molecular Biology* 1965; 13: pp 669-678
49. Perutz MF, Muirhead H, Cox JM, Goaman LC: Three-dimensional Fourier synthesis of horse oxyhaemoglobin at 2.8 Å resolution: the atomic model. *Nature* 1968; 219: 131-9

50. Perutz MF: Molecular anatomy, physiology and pathology of hemoglobin, The molecular basis of blood diseases. Edited by Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P. Philadelphia, Saunders, 1987, pp 127-173
51. Berg JM, Stryer L, Tymoczko JL, Macarulla JM: Descripción de una proteína alostérica, Bioquímica, 6ª edición. Editado por Reverté. Barcelona, Reverté, 2007, pp 147-178
52. Mazzella FM, Schumacher HR: Hemoglobin, Clinical chemistry theory, analysis, correlations, 5 edition. Edited by Kaplan LA, Pesce AJ. St Louis, Mosby, 2010, pp 771-789
53. Rodak B, Fritsma GA, Keohane EM: Metabolismo de la hemoglobina, Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas, 4ª edition. Edited by Panamericana M. Madrid, Médica Panamericana, 2014, pp 132-143
54. Deacon AC, Whatley SD, Elder GH: Porphyrins and disorders of porphyrin metabolism, Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 4 edition. Edited by Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Philadelphia, Saunders, 2006, pp 1209-1235
55. Brandan N, Aguirre MV, Giménez CE: Hemoglobina. Corrientes, República Argentina, Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNNE, 2008, pp 1-10
56. Steinberg MH, Benz EJJ, Adewoye HA, Ebert BL: Pathobiology of the human erythrocyte and its hemoglobins, Hematology basic principles and practice, 5 edition. Edited by Hoffman R, Benz EJJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2009, pp 427-438
57. Hsia CCW: Respiratory Function of Hemoglobin. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 239-248
58. Telen MJ: The mature erythrocyte, Wintrobe's clinical hematology, 12 edition. Edited by Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RTJ. Philadelphia, Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins, 2009, pp 126-155

59. Benz EJJ, Ebert BL: Hemoglobin variants associated with hemolytic anemia, altered oxygen affinity, and methemoglobinemias, *Hematology basic principles and practice*, 5 edition. Edited by Hoffman R, Benz EJJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2009, pp 603-610
60. Beutler E: Methemoglobinemia and other causes of cyanosis, *Williams hematology*, 7 edition. Edited by Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. New York, McGraw-Hill Professional, 2006, pp 701-708
61. Steinberg MH: Hemoglobins with altered oxygen affinity, unstable hemoglobins, M-hemoglobins, and dyshemoglobinemias, *Wintrobe's clinical hematology*, 12 edition. Edited by Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RTJ. Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009, pp 1132-1142
62. Krenzelok EP, Roth R, Full R: Carbon monoxide ... the silent killer with an audible solution. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 484-6
63. Sunderman F: Historical review and assessment of clinical hemoglobinometry in the United States. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 1985; 15: 1-12
64. Farr AD: Some problems in the history of haemoglobinometry (1878–1931). *Medical History* 1978; 22: 151-160
65. Haemoglobinometry and the Haematocrit: M.R.C. Report. *Br Med J* 1943; 1: 209-12
66. Cannan RK: Proposal for a certified standard for use in hemoglobinometry. *Am J Clin Pathol* 1958; 30: 211-5 concl
67. Eilers RJ: Notification of final adoption of an international method and standard solution for hemoglobinometry specifications for preparation of standard solution. *Am J Clin Pathol* 1967; 47: 212-4
68. Tentori L, Salvati AM: [42] Hemoglobinometry in human blood, *Methods in Enzymology*. Edited by Eraldo Antonini LR-BEC, Academic Press, 1981, pp 707-715

69. Plummer DT, Barrera LA: Colorimetría y espectrofotometría, Bioquímica práctica, 1ª edición. McGraw-Hill Latinoamericana, 1981, pp 94-111
70. Stadie WC: A method for the determination of methemoglobin in blood. *Journal of Biological Chemistry* 1920; 41: 237-241
71. Drabkin DL, Austin JH: Spectrophotometric studies: I: Spectrophotometric constants for common hemoglobin derivatives in human, dog, and rabbit blood. *Journal of Biological Chemistry* 1932; 98: 719-733
72. Drabkin DL, Austin JH: Spectrophotometric studies: II. Preparations from washed blood cells; nitric oxide hemoglobin and sulfhemoglobin. *Journal of Biological Chemistry* 1935; 112: 51-65
73. Verwilghen RL: Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1986) and specifications for international haemoglobinocyanide reference preparation (3rd edition). *Clinical & Laboratory Haematology* 1987; 9: 73-79
74. Bull BS, National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood: Approved Standard, 3ª edición. Pennsylvania, NCCLS, 2000
75. Lewis SM, Garvey B, Manning R, Sharp SA, Wardle J: Lauryl sulphate haemoglobin: a non-hazardous substitute for HiCN in haemoglobinometry. *Clinical & Laboratory Haematology* 1991; 13: 279-290
76. Vanzetti G: An azide-methemoglobin method for hemoglobin determination in blood. *J Lab Clin Med* 1966; 67: 116-26
77. Kwant G, Oeseburg B, Zwart A, Zijlstra WG: Calibration of a practical haemoglobinometer. *Clinical & Laboratory Haematology* 1987; 9: 387-393
78. Bârzu O: Measurement of Oxygen Consumption by the Spectrophotometric Oxyhemoglobin Method, *Methods of Biochemical Analysis*. John Wiley & Sons, Inc., 2006, pp 227-267
79. Clegg JW, King EJ: Estimation of Haemoglobin by the Alkaline Haematin Method. *Br Med J* 1942; 2: 329-33

80. Radiometer Medical ApS: ABL700 series reference manual. Edited by Radiometer Medical ApS. Denmark, 2009, pp 1-234
81. Mathews PJ, Jr.: Co-oximetry. *Respir Care Clin N Am* 1995; 1: 47-68
82. Bain BJ: *Performing a Blood Count, Blood Cells*, 5th edition, John Wiley & Sons, Ltd, 2014, pp 17-66
83. Rosenthal RL, Tobias CW: Measurement of the electric resistance of human blood; use in coagulation studies and cell volume determinations. *J Lab Clin Med* 1948; 33: 1110-22
84. Geddes LA, Sadler C: The specific resistance of blood at body temperature. *Med Biol Eng* 1973; 11: 336-9
85. Stott RA, Hortin GL, Wilhite TR, Miller SB, Smith CH, Landt M: Analytical artifacts in hematocrit measurements by whole-blood chemistry analyzers. *Clin Chem* 1995; 41: 306-11
86. Myers GJ, Browne J: Point of care hematocrit and hemoglobin in cardiac surgery: a review. *Perfusion* 2007; 22: 179-83
87. Radler D, Wetschler M, Christensen M, Lipman GS: Improved Method for Increasing the Temperature of an i-STAT Analyzer and Cartridge in Cold Environments. *Wilderness & Environmental Medicine* 2015; 26: 280-282
88. Hopfer SM, Nadeau FL, Sundra M, Makowski GS: Effect of protein on hemoglobin and hematocrit assays with a conductivity-based point-of-care testing device: comparison with optical methods. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34: 75-82
89. Gotch F, Torres L, Evans M, Keen M, Metzner K, Westphal D, Polaschegg H: Comparison of conductivity measured hematocrit to microhematocrit. *ASAIO Trans* 1991; 37: M138-9
90. Cannan RK: Proposal for distribution of a hemoglobin standard. *Science* 1955; 122: 59-60
91. Hemoglobin standard. *Science* 1958; 127: 1376-8

92. International committee for standardization in haematology. Recommendations for haemoglobinometry in human blood. *Br J Haematol* 1967; 13: 71-5
93. Zijlstra WG, van Kampen EJ: Standardization of hemoglobinometry: I. the extinction coefficient of hemiglobincyanide at $\lambda = 540 \text{ m}\mu$: $\epsilon_{540\text{HiCN}}$. *Clinica Chimica Acta* 1960; 5: 719-726
94. van KE, Zijlstra WG: Standardization of hemoglobinometry. II. The hemiglobincyanide method. *Clin Chim Acta* 1961; 6: 538-44
95. Zijlstra WG, Van Kapen EJ: Standardization of hemoglobinometry: III. Preparation and use of a stable hemiglobin-cyanide standard. *Clinica Chimica Acta* 1962; 7: 96-99
96. Kampen EJv, Zijlstra WG: Determination of Hemoglobin and Its Derivatives, *Advances in Clinical Chemistry*. Edited by Harry S, Stewart CP, Elsevier, 1966, pp 141-187
97. Davis BH, Jungerius B, On behalf of International Council for the Standardization of H: International Council for Standardization in Haematology technical report 1-2009: new reference material for haemiglobincyanide for use in standardization of blood haemoglobin measurements. *International Journal of Laboratory Hematology* 2010; 32: 139-141
98. Zijlstra WG: Standardisation of haemoglobinometry: History and new challenges. *Comparative Haematology International* 1997; 7: 125-132
99. Rodak B, Fritsma GA, Keohane EM: Pruebas de rutina y análisis de diagnóstico inmediato en hematología: métodos manuales y semiautomatizados, *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas*, 4^a edition. Edited by Panamericana M. Madrid, Médica Panamericana, 2014, pp 199-218
100. van Kampen EJ, Zijlstra WG: Spectrophotometry of Hemoglobin and Hemoglobin Derivatives, *Advances in Clinical Chemistry*. Edited by Latner AL, Morton KS, Elsevier, 1983, pp 199-257
101. Mokken FC, van der Waart FJ, Henny CP, Goedhart PT, Gelb AW: Differences in peripheral arterial and venous hemorheologic parameters. *Ann Hematol* 1996; 73: 135-7

102. Morris SS, Ruel MT, Cohen RJ, Dewey KG, de la Briere B, Hassan MN: Precision, accuracy, and reliability of hemoglobin assessment with use of capillary blood. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1243-8
103. Boulton FE, Nightingale MJ, Reynolds W: Improved strategy for screening prospective blood donors for anaemia. *Transfus Med* 1994; 4: 221-5
104. Looker AC, Sempos CT, Liu KA, Johnson CL, Gunter EW: Within-person variance in biochemical indicators of iron status: effects on prevalence estimates. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 541-7
105. Gore CJ, Scroop GC, Marker JD, Catcheside PG: Plasma volume, osmolarity, total protein and electrolytes during treadmill running and cycle ergometer exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992; 65: 302-10
106. Daniel-Johnson JA, Yau YY, Bryant BJ, Gladden D, Leitman SF, Bolan CD: Fingertick hemoglobin varies markedly with changes in body position: Comparison to venous hemoglobin. *Transfusion* 2007; 47: 12A
107. Carson JL, Carless PA, Hebert PC: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: Cd002042
108. Morey TE, Gravenstein N, Rice MJ: Let's think clinically instead of mathematically about device accuracy. *Anesth Analg* 2011; 113: 89-91
109. Mantha S, Roizen MF, Fleisher LA, Thisted R, Foss J: Comparing methods of clinical measurement: reporting standards for bland and altman analysis. *Anesth Analg* 2000; 90: 593-602
110. McMorro RC, Mythen MG: Pulse oximetry. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 269-71
111. Tremper KK, Barker SJ: Pulse oximetry. *Anesthesiology* 1989; 70: 98-108
112. Szocik J, Barker SJ, Tremper KK: Principios fundamentales de los instrumentos de monitorización, Miller. *Anestesia*. Edited by Miller RD. Barcelona, Elsevier Health Sciences Spain, 2010, pp 963-993

113. Nitzan M, Romem A, Koppel R: Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices (Auckl)* 2014; 7: 231-9
114. Eskaros S, Papadakos PJ, Lachmann B: Monitorización respiratoria, Miller. Anestesia. Edited by Miller RD. Barcelona, Elsevier Health Sciences Spain, 2010, pp 1177-1207
115. Masimo - Rainbow SET Pulse Co-Oximetry, Masimo Corporation. California, Masimo Corporation, 2013-2015
116. Why Masimo? - The Difference, Masimo Corporation. California, Masimo Corporation, 2013-2015
117. In Vivo Adjustment Feature in the Masimo Radical-7™, Masimo Corporation. California, Masimo Corporation, 2013-2015
118. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10
119. Bland JM, Altman DG: Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat* 2007; 17: 571-82
120. Bland JM, Altman DG: Measurement error. *BMJ* 1996; 313: 744
121. Zou GY: Confidence interval estimation for the Bland-Altman limits of agreement with multiple observations per individual. *Stat Methods Med Res* 2013; 22: 630-42
122. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL: Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 622-8
123. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; 105: 198-208


124. Food and Drug Administration Clinical Chemistry and Toxicology Devices Branch, Division of Clinical Laboratory Devices, Office of Device Evaluation: Review criteria assessment of portable blood glucose monitoring in vitro diagnostic devices using glucose oxidase, dehydrogenase or hexokinase methodology. Silver Spring, MD, Food and Drug Administration, 1997
125. Rice MJ, Gravenstein N, Morey TE: Noninvasive hemoglobin monitoring: how accurate is enough? *Anesth Analg* 2013; 117: 902-7
126. Bland JM, Altman DG: Agreed statistics: measurement method comparison. *Anesthesiology* 2012; 116: 182-5
127. Riou B: Continuous measurement of hemoglobin: methodological approach and lessons for the future. *Anesthesiology* 2013; 118: 497-9
128. Kim SH, Lilot M, Murphy LS, Sidhu KS, Yu Z, Rinehart J, Cannesson M: Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2014; 119: 332-46
129. Applegate RL, 2nd, Barr SJ, Collier CE, Rook JL, Mangus DB, Allard MW: Evaluation of pulse cooximetry in patients undergoing abdominal or pelvic surgery. *Anesthesiology* 2012; 116: 65-72
130. Colquhoun DA, Forkin KT, Durieux ME, Thiele RH: Ability of the Masimo pulse CO-Oximeter to detect changes in hemoglobin. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 69-73
131. Dewhirst E, Naguib A, Winch P, Rice J, Galantowicz M, McConnell P, Tobias JD: Accuracy of Noninvasive and Continuous Hemoglobin Measurement by Pulse Co-Oximetry During Preoperative Phlebotomy. *J Intensive Care Med* 2013; 29: 238-242
132. Kim SH, Choi JM, Kim HJ, Choi SS, Choi IC: Continuous noninvasive hemoglobin measurement is useful in patients undergoing double-jaw surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1813-9


133. Lamhaut L, Apriotesei R, Combes X, Lejay M, Carli P, Vivien B: Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring by spectrophotometry (SpHb) and HemoCue(R) with automated laboratory hemoglobin measurement. *Anesthesiology* 2011; 115: 548-54
134. Marques NR, Kramer GC, Voigt RB, Salter MG, Kinsky MP: Trending, Accuracy, and Precision of Noninvasive Hemoglobin Monitoring During Human Hemorrhage and Fixed Crystalloid Bolus. *Shock* 2015; 44: S45-9
135. Miller RD, Ward TA, Shiboski SC, Cohen NH: A comparison of three methods of hemoglobin monitoring in patients undergoing spine surgery. *Anesth Analg* 2011; 112: 858-63
136. Park YH, Lee JH, Song HG, Byon HJ, Kim HS, Kim JT: The accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring using the radical-7 pulse CO-Oximeter in children undergoing neurosurgery. *Anesth Analg* 2012; 115: 1302-7
137. Saito J, Kitayama M, Oishi M, Kudo T, Sawada M, Hashimoto H, Hirota K: The accuracy of non-invasively continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-Oximetry undergoing acute normovolemic hemodilution and reinfusion of autologous blood. *J Anesth* 2015; 29: 29-34
138. Vos JJ, Kalmar AF, Struys MM, Porte RJ, Wietasch JK, Scheeren TW, Hendriks HG: Accuracy of non-invasive measurement of haemoglobin concentration by pulse co-oximetry during steady-state and dynamic conditions in liver surgery. *Br J Anaesth* 2012; 109: 522-8
139. Patino M, Schultz L, Hossain M, Moeller J, Mahmoud M, Gunter J, Kurth CD: Trending and accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring in pediatric perioperative patients. *Anesth Analg* 2014; 119: 920-5
140. Isosu T, Obara S, Hosono A, Ohashi S, Nakano Y, Imaizumi T, Mogami M, Murakawa M: Validation of continuous and noninvasive hemoglobin monitoring by pulse CO-oximetry in Japanese surgical patients. *J Clin Monit Comput* 2013; 27: 55-60
141. Giraud B, Frasca D, Debaene B, Mimos O: Comparison of haemoglobin measurement methods in the operating theatre. *Br J Anaesth* 2013; 111: 946-54

142. Frasca D, Mounios H, Giraud B, Boisson M, Debaene B, Mimoz O: Continuous monitoring of haemoglobin concentration after in-vivo adjustment in patients undergoing surgery with blood loss. *Anaesthesia* 2015
143. Miyashita R, Hirata N, Sugino S, Mimura M, Yamakage M: Improved non-invasive total haemoglobin measurements after in-vivo adjustment. *Anaesthesia* 2014; 69: 752-6
144. Baulig W, Seifert B, Spahn DR, Theusinger OM: Accuracy of non-invasive continuous total hemoglobin measurement by Pulse CO-Oximetry in severe traumatized and surgical bleeding patients. *J Clin Monit Comput* 2015
145. Damen T, Reinsfelt B, Redfors B, Nygren A: Pressure-dependent changes in haematocrit and plasma volume during anaesthesia, a randomised clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016

8. Anexos

8. 1. Aprobación del Comité Ético

 GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

 **AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT**
Departament de Salut València - Doctor Peset


A/A.: Dr. Josep Balaguer
Anestesia-Reanimación

Vicent Valentín Segura, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 30 de Junio de 2010 ha evaluado y **ha aprobado** el estudio titulado: Validación de la medición continúa no invasiva de la hemoglobina mediante la utilización de la co-oximetría de pulso
Proyecto de investigación
Código Ceic: 47/10

Valencia 6 de Julio de 2010



Fdo.: Vicent Valentín Segura
Presidente CEIC Hospital Universitario Dr. Peset

CS/1

Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia - Tel.:96 162 23 00 - Fax 96 162 25 01

8. 2. Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Hospital Universitario “Dr. Peset” (Valencia)

Servicio de Anestesiología y Reanimación

Proyecto:

Validación de la medición continua no invasiva de la hemoglobina mediante la utilización de la cooximetría de pulso.

Estimado Sr./ Sra.:

Los pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas, así como algunos con enfermedades graves, están expuestos al riesgo de sangrado y la consiguiente anemia (caída de la cifra de hemoglobina en la sangre), lo cual puede empeorar su estado y/o dificultar su curación. Entonces, las ventajas de la detección precoz de un sangrado inadvertido, hacen de la medición de la hemoglobina una herramienta fundamental.

Por otra parte, la administración de una transfusión de sangre, aunque fuera necesaria, no está exenta de la aparición de efectos secundarios que pueden ser graves (aumento del riesgo de infección, neumonías, lesiones relacionadas con la transfusión, etc.) y también puede comprometer la correcta evolución de los pacientes. Es por ello que en la actualidad los médicos tendemos a ser más restrictivos en la administración de transfusiones sanguíneas.

Los métodos tradicionales de laboratorio para la medición de la hemoglobina requieren de la punción de una vena o una arteria y la extracción de una muestra sanguínea, requieren un tiempo para su obtención del que en ocasiones no se dispone y sólo nos pueden proporcionar mediciones intermitentes en el tiempo. Aunque se ha intentado disminuir el tiempo de obtención de resultados con la aparición de dispositivos portátiles para la medición de la hemoglobina, éstos continúan siendo invasivos y además sus determinaciones son menos precisas y más inexactas.

En nuestro hospital, el Servicio de Anestesia ha introducido un aparato para la medición continua de la hemoglobina. Este dispositivo no requiere de muestra sanguínea para la determinación de la hemoglobina, y su medición se realiza a través de un sensor adhesivo que se coloca en uno de los dedos de la mano (completamente no invasivo y totalmente indoloro), similar a los que empleamos para la monitorización de la saturación de oxígeno que realizamos de forma rutinaria en todos los pacientes de quirófano y de cuidados críticos.

Una medición de la hemoglobina continua y no invasiva puede ofrecer muchas ventajas en la evaluación y el manejo de los pacientes: evitar transfusiones de sangre innecesarias, detectar un sangrado inadvertido de forma precoz y administrar la transfusión de sangre en el momento adecuado cuando sea necesaria.

Para poder decir que este nuevo dispositivo para la medición continua y no invasiva de la hemoglobina es válido, es necesario compararlo con los métodos tradicionales de medición y para ello estamos realizando un estudio donde se compara la medición que realiza este nuevo dispositivo con las determinaciones del laboratorio a partir de pequeñas muestras de sangre, obtenidas a través de un catéter arterial que, independientemente del estudio, se coloca por la necesidad de controlar la presión arterial de forma invasiva.

A usted se le va a colocar un catéter arterial, que forma parte del proceso habitual de monitorización en el interior del quirófano. Este catéter arterial se le va a colocar independientemente de que desee participar en este estudio o no, puesto que es necesario. La única intervención extraordinaria que se le va a hacer va a ser la colocación de un sensor no invasivo e indoloro en un dedo de la mano. También se le van a sacar varias determinaciones de sangre. Estas determinaciones se van a realizar con tubos muy pequeños, por lo que la repercusión que pueda tener sobre su salud es prácticamente nula.

Sus datos personales y clínicos se tratarán con arreglo a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de Octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, y a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1729/2007, de 21 de Diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La confidencialidad de los datos de cada paciente será respetada en todo momento. Los datos originales serán conservados en un fichero informatizado y solamente tendrán acceso los investigadores del estudio, las autoridades sanitarias competentes o del Comité Ético de Investigación Clínica. Cada paciente será identificado con un código.

Antes de iniciar el estudio, usted deberá firmar un consentimiento informado después de haberles explicado en detalle el objetivo del estudio y una vez se hayan resuelto todas las dudas en relación a éste. Además, este estudio se ajusta a las normas deontológicas establecidas sobre experimentación humana de Helsinki y sus actualizaciones posteriores y cuenta con la aprobación del Comité Ético del Hospital.

En todo momento podrá ponerse en contacto con el Dr. Josep Balaguer Doménech, con teléfono número 647609766 que le informará de todo lo que necesite saber.

8. 3. Consentimiento informado

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

He sido informado de modo claro y he comprendido el procedimiento que me va a ser realizado para el estudio denominado “**Validación de la medición continua no invasiva de la hemoglobina mediante la utilización de la cooximetría de pulso**”

Doy mi consentimiento para que me sea aplicada esta técnica y ser incluido en el estudio. He sido también informado de que puedo revocar el presente consentimiento en cualquier momento que lo desee sin mediar explicación alguna y sin que tenga repercusión alguna sobre el procedimiento quirúrgico que me va a ser realizado.

Nombre y apellidos del paciente

DNI.....

Médico investigador

Firma del paciente

Valencia, a de 2010