



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

MONITORIZACIÓN CONTINUA Y NO INVASIVA DE LA HEMOGLOBINA INTRAOPERATORIA: ¿EXACTITUD O INFORMACIÓN A TIEMPO REAL?

Tesis presentada por **Virginia Cegarra Sanmartin**
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Directores:

Dr. Viceç Artigas Raventòs

Dr. Alfonso Martínez López

Barcelona, Febrero 2016

INDICE

SUMARIO DE FIGURAS.....	3
SUMARIO DE TABLAS.....	5
ABREVIATURAS.....	6
1.RESUMEN.....	7
2.INTRODUCCIÓN.....	11
3.REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	15
3.1. Indicación transfusional y umbral transfusional.....	15
3.2. Riesgos y efectos adversos de la transfusión sanguínea.....	25
3.3. Terapia transfusional en cirugía oncológica.....	28
3.4. La hemoglobina.....	33
3.5. El Hematocrito.....	36
3.6. Introducción histórica a los métodos de medición hematométrica.....	36
3.7. Métodos actuales de medición de la hemoglobina.....	40
3.7.1. Espectrofotometría.....	40
3.7.2. Escala colorimétrica de hemoglobina.....	46
3.7.3. Pulsí CO-oximetría.....	47
3.8. Analizadores <i>Point of care testing</i> (POCT)	
3.8.1. GEMPremier 4000 (<i>Instrumental Laboratory, USA</i>).....	51
3.8.2. ABL 800 FLEX (<i>Radiometer, Denmark</i>).....	56
3.9. Analizador Sysmex®XE-5000 (<i>Roche Diagnostic, France</i>).....	60
3.10. Radical_7 Pulse CO-Oximeter (<i>Masimo Corp., CA, USA</i>).....	62
4. HIPÓTESIS.....	79
5. OBJETIVOS.....	83
6. MATERIAL Y MÉTODO.....	87
6.1. Tipo de estudio y variables. Fuentes de información.....	87
6.2. Manejo Clínico.....	88
6.3. Análisis estadístico.....	93
6.3.1. Cálculo del tamaño de la muestra.....	93
6.3.2. Medición de la reproducibilidad entre los analizadores POCT y el sistema de referencia.....	93
6.3.3. Medición del sesgo entre los analizadores y el sistema de referencia.....	95
6.3.4. Medición de los desacuerdos clínicamente relevantes entre los analizadores y el sistema de referencia.....	96
6.3.5. Validez del Radical_7 para identificar el umbral transfusional.....	96
6.3.6. Causas de la inexactitud del Radical_7.....	96
7. RESULTADOS.....	101
7.1. Análisis descriptivo.....	101
7.2. Comparación entre Radical_7 y el sistema de referencia.....	104
7.3. Comparación entre ABL 800 y el sistema de referencia.....	111
7.4. Comparación entre el GEM Premier 4000 y el sistema de referencia.....	115
7.5. Causas de la inexactitud del Radical_7.....	119
8. DISCUSIÓN.....	131
8.1. Diferencias entre el Radical_7 y el sistema de referencia.....	131
8.2. Factores que afectan a la medición del Radical_7.....	133
8.3. Diferencias entre los analizadores POCT y el sistema de referencia.....	136
8.4. Valoración global de los resultados.....	140
8.5. Limitaciones y futuro.....	144
9. CONCLUSIONES.....	149
10. NOTA DE ACTUALIZACIÓN.....	151
11. BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS.....	153

SUMARIO DE FIGURAS

- Figura 1.** Molécula de hemoglobina con sus enlaces a las moléculas de oxígeno (O₂).
- Figura 2.** Curva de la saturación de la hemoglobina.
- Figura 3.** Absorción de la intensidad de la luz.
- Figura 4.** Espectro de absorción a dos longitudes de onda diferentes.
- Figura 5.** Curva de calibrado para el análisis de la absorbancia de una sustancia.
- Figura 6.** Esquema de espectrofotómetro de luz UV-visible.
- Figura 7.** Escala colorimétrica de hemoglobina (según la OMS).
- Figura 8.** Espectro de absorción para la luz roja e infrarroja.
- Figura 9.** Esquema de funcionamiento de un pulsioxímetro.
- Figura 10.** Curvas de absorbancia características de cada derivado de la hemoglobina
- Figura 11.** GEM® Premier™ 4000.
- Figura 12.** ABL 800 FLEX.
- Figura 13.** Sysmex XE-5000.
- Figura 14.** *Radical_7* Pulse CO-Oximeter y sus sensores.
- Figura 15.** Sensor R2-25r de un solo uso que se coloca en el dedo de la mano.
- Figura 16.** Curvas de absorbancia de cada derivado de la hemoglobina.
- Figura 17.** Ejemplo de funcionamiento del pulsioxímetro del *Radical_7*
- Figura 18.** Cable R2-25r: Conecta el sensor del dedo (R2-25a) con el cable del monitor. Cable adaptador: conecta el cable R2-25r al monitor *Radical_7*.
- Figura 19.** Montaje final de los sensores R2-25 a, R2-25r y cable conector.
- Figura 20.** Resumen del funcionamiento de la pulsi CO-oximetría.
- Figura 21.** Primer supuesto: cirugía sin signos de sangrado.
- Figura 22.** Segundo supuesto: cirugía con signos de sangrado.
- Figura 23.** Rectas de regresión de Passing-Bablok para las versiones E, F, G y K.
- Figura 24.** Gráficos de Bland-Altman para las versiones E, F, G y K.
- Figura 25.** Desacuerdos clínicamente relevantes entre SYSMEX XE-5000 y *Radical_7*.
- Figura 26.** Comparación entre los valores de hemoglobina obtenidos por el ABL 800 y el Sysmex XE-5000.
- Figura 27.** Comparación entre los valores de hemoglobina obtenidos por el GP 4000 y el Sysmex XE-5000.
- Figura 28.** Histograma de frecuencias para las variables continuas independientes.
- Figura 29.** Curva ROC para la temperatura central e IP.
- Figura 30.** Gráfico de Bland-Altman para diferencias de hemoglobina entre el laboratorio central y el ABL 8000 y el GEM Premier 3000.
- Figura 31.** Proporción de desacuerdos clínicamente relevantes entre los niveles de hemoglobina calculados por tres aparatos POCT.
- Figura 32.** Proporción de desacuerdos clínicamente relevantes entre los niveles de hematocrito calculados el GP 3000n y la máquina de referencia.

Figura 33. Gráfico de Bland-Altman para diferencias de hemoglobina entre diferentes analizadores POCT y la máquina de referencia.

Figura 34. Cuadro de análisis del error de hemoglobina para los datos publicados por Morey.

Figura 35. Cuadro de análisis del error de la hemoglobina para las 4 versiones del sensor Radical_7.

Figura 36. Cuadro de análisis del error de la hemoglobina para los analizadores ABL 800 y GP 4000.

SUMARIO DE TABLAS

- Tabla 1.** Criterios para la transfusión apropiada de concentración de hemátíes.
- Tabla 2.** Signos hemodinámicos y físicos durante una hemorragia.
- Tabla 3.** Riesgos infecciosos relacionados con la transfusión sanguínea.
- Tabla 4.** Parámetros medidos y calculados en el GEM® Premier™ 4000.
- Tabla 5.** Sustancias que causan interferencias en las mediciones del GEM® Premier™ 4000.
- Tabla 6.** Ventajas y desventajas del GEM® Premier™ 4000.
- Tabla 7.** Parámetros medidos en el ABL 800 FLEX.
- Tabla 8.** Factores que presentan interferencias en las mediciones del ABL 800 FLEX.
- Tabla 9.** Parámetros medidos en el Sysmex XE-5000.
- Tabla 10.** Estudios publicados del *Radical_7*.
- Tabla 11.** Definición y unidades de medida de las variables recogidas.
- Tabla 12.** Características de los pacientes.
- Tabla 13.** Valores de hemoglobina obtenidos con cada aparato y agrupados en función de la versión del sensor *Radical_7*.
- Tabla 14.** Media de las diferencia entre el *Radical_7* y Sysmex XE-5000.
- Tabla 15.** Resumen de los resultados hallados al comparar el *Radical_7* con el Sysmex XE-5000.
- Tabla 16.** Estudio de las variables independientes para integrar el modelo de RLM.
- Tabla 17.** Criterios de preselección de variables para ser incluidas en la ecuación de regresión lineal múltiple (coeficiente de correlación de Pearson).
- Tabla 18.** Estimación del modelo para predecir el IP.
- Tabla 19.** Resumen del modelo con las variables PAm y NO-uso de vasoconstrictores.
- Tabla 20.** Nivel de significación y ROC para las versiones F, G y el conjunto de datos de todas las versiones.
- Tabla 21.** Correlaciones entre las características de los pacientes y el grado de exactitud del *Radical_7*.
- Tabla 22.** Correlaciones entre las variables independientes y la exactitud del *Radical_7* según la versión utilizada.
- Tabla 23.** T-test para muestras independientes en relación a la diferencia de medias de hemoglobina (g/dl) entre *Radical_7* y Sysmex XE-5000.
- Tabla 24.** T-test para muestras independientes en relación a la diferencia de medias de hemoglobinas (g/dl) entre el *Radical_7* y el Sysmex XE-5000, según la versión del *Radical_7* utilizada.

ABREVIATURAS

ABL 800: ABL 800 FLEX (*Radiometer, Denmark*)

ASA: American Society of Anesthesiology

CCla: coeficiente de correlación intraclase para el acuerdo

CCic: coeficiente de correlación intraclase para la consistencia

cHb: hemoglobina medida por los POCT

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

DPC: duodenopancreatectomía

GP4000: GEM® Premier™ 4000 (*Instrumentation Laboratory*)

Hb: hemoglobina

HTA: hipertensión arterial

Hto: hematocrito

IA 95%: intervalo de acuerdo del 95%

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

INR: international normalized ratio

IMC: Índice de masa corporal

IP: índice de perfusión

PAm: presión arterial media

POCT: point-of-care testing

PVI: índice de variabilidad pletismográfica

Radical_7: Radical_7 Pulse CO-Oximeter (*Masimo Corp., CA, USA*)

SIQ: indicador de la señal de calidad

Sysmex: SYSMEX XE-5000 (*Roche Diagnostics, S.L.*)

SpCO: carboxihemoglobina medida por el Radical_7

SpHb: hemoglobina medida por el Radical_7

SpMet: metahemoglobina medida por el Radical_7

SpOC: contenido de oxígeno arterial medida por el Radical_7

tHb: hemoglobina medida por el Sysmex XE-5000

1. RESUMEN

La anemia y el sangrado son complicaciones frecuentes durante la cirugía mayor oncológica. La determinación de la hemoglobina es una de las mediciones de laboratorio más frecuentes en el transcurso de la cirugía para guiar la terapia transfusional. Varios estudios han mostrado una asociación entre morbi-mortalidad y transfusión en los pacientes quirúrgicos oncológicos, por lo que se necesitan aparatos de laboratorio que proporcionen medidas rápidas y exactas para reducir las transfusiones innecesarias. Los analizadores GEM® Premier™ 4000 y ABL 800 FLEX son del tipo *point-of-care-testing* (POCT), o *de cabecera del paciente*. Están ubicados en el área quirúrgica, precisan una muestra de 2 ml de sangre y ofrecen los resultados en 2 minutos. El sistema *Radical_7*, comercializado desde el año 2007, ofrece la ventaja de medir la hemoglobina de forma continua y sin necesidad de extraer sangre, a través de un pulsioxímetro colocado en el dedo.

Los objetivos del estudio fueron: (1) conocer la exactitud y precisión del *Radical_7* y de los analizadores POCT con respecto al sistema de referencia; (2) conocer qué variables afectan al sistema de medición del *Radical_7*.

Para la comparación se obtuvieron muestras sanguíneas de 115 pacientes de cirugía hepática, pancreática y biliar que se midieron simultáneamente en los diferentes analizadores.

Los resultados mostraron que el analizador ABL 800 presentó la mejor exactitud y correlación con respecto al sistema de referencia (sesgo = -0,35 g/dl, IA 95%: -1,27 a 0,56 g/dl), y sería el más indicado para guiar la transfusión intraoperatoria.

En relación a la exactitud del *Radical_7*, ninguno de los factores individuales estudiados influyó de forma significativa. Sólo la temperatura fue capaz de explicar un índice de perfusión óptimo del dedo, aunque con un valor predictivo muy bajo (ROC = 0,58). No descartamos la existencia de otros factores no estudiados capaces de influir en la exactitud del aparato.

2. Introducción

2. INTRODUCCIÓN

En el transcurso de una cirugía mayor, pueden ocurrir hemorragias que precisan transfusión sanguínea; por ello se utilizan sistemas que analizan la concentración de hemoglobina y/o hematocrito de forma rápida y exacta. Estos valores, junto con la saturación de oxígeno y la estimación de la volemia, son necesarios para decidir cuándo y cuánto transfundir, con el fin de prevenir los efectos deletéreos derivados de la hipoxia tisular que ocasiona la anemia aguda.

La transfusión de sangre alogénica (TSA) tiene por objetivo optimizar el transporte de oxígeno a los tejidos. Esta práctica está sujeta a complicaciones que conllevan riesgos para el paciente como la transmisión de agentes infecciosos y las alteraciones inmunitarias¹. Con el objetivo de prevenir estas complicaciones, existen guías elaboradas por especialistas de distintas áreas relacionadas con la TSA, con recomendaciones para el uso correcto de los recursos hematológicos.

Sin embargo, aún no existe acuerdo unánime para definir cuál es el mejor *trigger* para indicar la TSA, ni el valor umbral del mismo. De esta forma, la decisión final ha de tomarse individualizando a cada paciente. En lo que sí existe acuerdo, es que la estrategia restrictiva de TSA es al menos tan efectiva, e incluso superior, que la estrategia liberal².

Clásicamente se ha definido la concentración de hemoglobina y/o de hematocrito, como el principal parámetro para guiar la transfusión de concentrados de glóbulos rojos. Para conocer su valor, es necesario enviar una muestra de sangre al laboratorio central, lo que puede demorar hasta 30 minutos en proporcionar los resultados. Con el fin de disminuir este tiempo de espera, se han desarrollado analizadores hematológicos que están presentes en las áreas de quirófano y de UCI, llamados analizadores *point-of-care testing (POCT) o de cabecera del paciente*. Presentan la ventaja de que precisan un pequeño volumen de sangre para ser analizados y los resultados se obtienen en menos de dos minutos. Sin embargo, la monitorización es intermitente, debiendo extraer una muestra sanguínea cada vez que queramos conocer el valor de la hemoglobina, que en situaciones de hemorragia aguda, puede llegar a ser muy frecuente.

En los últimos años, se ha desarrollado una nueva tecnología por medio de la pulsi-CO-oximetría, que permite conocer de forma continua y no invasiva la concentración de la hemoglobina. Con este método se evita la necesidad de extraer frecuentemente muestras de sangre, y además, ofrece una información continua o “a tiempo real”, de la concentración de hemoglobina. Esta tecnología se aplica en el monitor *Radical_7*, que es de pequeño tamaño, transportable y se encuentra dentro de quirófano.

La comparación de la exactitud y aplicación clínica de este nuevo monitor con respecto los métodos clásicos de medición de hemoglobina, definirá el rol de la pulsi CO-oximetría como guía de las decisiones referidas a transfusión a lo largo del periodo perioperatorio.

En este trabajo hemos revisado la situación actual de la terapia transfusional en relación a indicaciones, complicaciones y estrategias de optimización de los recursos. Hemos realizado una revisión histórica de la evolución de las técnicas de hematimetría y su aplicación clínica. Finalmente, hemos comparado los diferentes analizadores de hemoglobina disponibles en el área quirúrgica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en relación a su exactitud, precisión y utilidad práctica.

3. Revisión Bibliográfica

3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1. Indicación transfusional y umbral transfusional

3.1.1. Introducción histórica de la transfusión sanguínea

El primer intento histórico de transfusión de sangre fue descrito en 1492. Por aquel entonces, el Papa Inocencio VIII cayó gravemente enfermo y con el fin de recuperar su vitalidad, el médico Abraham Meyre prometió curarlo administrándole por vía oral la sangre de tres niños de diez años. Esta creencia procedía de una leyenda heredada desde la antigua Roma, cuando se pensaba que en la sangre residían las virtudes de la vida y que si se bebía la sangre de los gladiadores muertos en la arena, se adquiría su fuerza. Sin embargo, ni el Papa ni los niños lograron sobrevivir a esta actuación³.

A partir de los trabajos de Wiliam Harvey (1578-1657) *Exercitatio Anatomica De Motus Cordis et Sanguinis in Animalibus*, se profundizó el conocimiento sobre la circulación sanguínea, y el funcionamiento del corazón, y sirvieron de base, junto con los trabajos de Marcello Malphigi sobre la conexión capilar de las arterias con las venas, para experimentar con las transfusiones. De forma que los médicos que se habían dedicado hasta entonces a hacer sangrar a sus pacientes, pudieron empezar a pensar en reponerla³.

La primera transfusión de la historia la realizó Richart Lower en 1665. Fue realizada entre dos perros, uno pequeño y otro de tamaño mediano con aspecto moribundo. Al primero le extrajo varias onzas de sangre (1 onza equivalía aproximadamente a 30ml) desde su vena yugular –“*tantas como fue posible sin que se muriera*”- y por medio de una cánula se hizo un puente con una de las arterias carótidas del perro mayor, de modo, que al cabo de unos minutos, el animal moribundo parecía recobrar su energía, al tiempo que el otro se dormía lentamente. Otras prácticas similares entre animales, fueron frecuentes en esta época y alentaron a los médicos a intensificar los esfuerzos en este campo³.

Poco después tuvo lugar la primera transfusión sanguínea a un ser humano. Se realizó en Paris en 1667 y el autor fue el doctor Jean-Baptiste Denis (1620-1704) médico eminente del rey Luis XIV, que transfundió sangre directamente desde la arteria carótida de una oveja a un joven con fiebre. –“*Se transfunde sangre suave y loable de animal, menos contaminada de vicios y pasiones*”-. El niño sobrevivió a la transfusión lo que le impulsó a seguir experimentando en este campo.

Sin embargo, uno de sus pacientes sufrió la primera reacción transfusional documentada de la historia. Aunque el paciente no murió inmediatamente, sí que lo hizo posteriormente

tras otra transfusión, de manera que tuvo que intervenir la justicia para prohibir dichas prácticas que cayeron en descrédito durante más de 100 años.



Hubo que esperar hasta el siglo XIX para que se realizara la primera transfusión sanguínea entre humanos. Fue a manos del doctor James Blundell, obstetra británico, que había visto morir a muchas mujeres por hemorragia en el postparto. Propuso que la transfusión sanguínea podía ayudar a tratar estas hemorragias. Aunque existe conflicto en cuanto a la fecha exacta de la primera transfusión exitosa, parece que fue en 1829. Blundell extrajo con ayuda de una jeringa, cuatro onzas de sangre del brazo del marido de una de las pacientes, y las transfundió a la mujer con un resultado satisfactorio⁴. Durante los siguientes cinco años, realizó hasta 10 transfusiones documentadas, 5 de las cuales fueron beneficiosas para las pacientes. Su éxito se debió por un lado a su contribución en la mejoría de los instrumentos y técnicas para la transfusión, pero también, a su insistencia en el uso exclusivo de sangre humana.

El conocimiento científico de la transfusión sanguínea comienza a principio del año 1900. Samuel Shattock y el bacteriólogo austriaco Karl Landsteiner se interesaron por el hecho de que al realizar transfusiones sanguíneas de hombre a hombre, el receptor presentaba a veces una serie de efectos clínicos graves que podían causarle la muerte, mientras que en otras ocasiones, la transfusión ocurría sin incidencias. En 1901, Landsteiner estudió la sangre de 22 pacientes y halló un concepto revelador: en el suero de los pacientes con reacciones transfusionales graves, se encontraban sustancias especiales que bloqueaban o destruían los glóbulos rojos. A éste fenómeno lo llamó de hemólisis y aglutinación. Según la diferente distribución de estas sustancias y las reacciones de aglutinación que producían al exponer la sangre de diferentes individuos entre sí, pudo clasificar la sangre en tres grupos: A, B, C. De esta forma, Landsteiner publicó el que sería uno de los

conocimientos más importantes para la práctica de la transfusión, el sistema ABC y este descubrimiento le valió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1930⁵.

En 1902, dos de sus colaboradores analizaron 155 muestras (de 121 pacientes y 34 controles sanos) y descubrieron un cuarto grupo que lo llamaron “grupo de los sueros sin identificar” que no poseía poder aglutinante.

La denominación cambió en 1910 a propuesta de Emil Freiherr von Dungern y Ludwik Hirszfild, cuando el grupo C pasó a llamarse grupo 0 o grupo de los donantes universales, y el “grupo de los sueros sin identificar” pasó a llamarse grupo AB⁶.

Otro gran descubrimiento que mejoró las prácticas transfusionales, fueron los compuestos que permitían almacenar la sangre durante varios días, permitiendo diferir las transfusiones sanguíneas. En 1890, Nicolas Maurice Arthus, fisiólogo e inmunólogo francés, describió el efecto anticoagulante de las sales sódicas de los ácidos oxálico y cítrico, comprobando que la sangre se podía conservar líquida durante varias semanas⁷. Fue en 1915, cuando Richard Lewisohn del Hospital Monte Sinaí de Nueva York, establece la proporción de citrato mejor tolerada por el receptor, el 0,2%⁸.

Posteriormente, en 1916, Rous y Turner pudieron reducir la hemólisis de la sangre conservada cuando se le añadía glucosa y sacarosa⁹.

De esta forma, añadiendo ambos componentes a la sangre conservada, ésta podía durar entre 10 y 14 días. Este hallazgo supuso el mayor avance médico durante la Primera Guerra Mundial, cuando se realizaron cientos de transfusiones de forma “casi directa”: se extraía sangre del donante en citrato, e inmediatamente se transfundía al receptor.

Los primeros intentos de conservar la sangre se realizaron en Rusia. En 1930, el médico Serger Yudin comenzó a utilizar sangre de cadáver para transfundir¹⁰, creando un pequeño depósito con sangre citrada que conservaba a 4°C.

De forma casi simultánea, se crearon los primeros Bancos de Sangre en Chicago y Barcelona. El primero corrió a cargo del doctor Bernard Fantus en 1937¹¹, que se dedicó a recoger donaciones de sangre y almacenarlas en frío tras su análisis.

En Barcelona, el encargado fue Frederic Durán i Jordá (1905-1957)¹², médico británico de origen español, que creó el primer servicio de transfusión diseñado para recolectar sangre, conservarla y transportarla para ser transfundida a distancia.

Por aquella época, el doctor Vives Mañé publicó en 1938 que se habían realizado 130 transfusiones en el Servicio de Transfusión Sanguínea del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona¹³. Eran transfusiones directas de brazo a brazo, pero con el estallido de

la Guerra Civil Española se hicieron necesarias las transfusiones indirectas a través de jeringas, para atender a los heridos militares y civiles en el frente de batalla. De esta forma, Durán i Jordá, preocupado por la elevada mortalidad de los heridos por falta de sangre, creó el primer Banco de Sangre, un sistema que permitía almacenar la sangre y hacerla llegar a la primera línea del combate. El Servicio de Transfusiones llegó a recoger más de 20.000 donaciones y preparó 9.000 litros de sangre para transfundir sin grandes complicaciones.

3.1.2. Principios de la práctica transfusional

Existen tres situaciones principales en las que está indicada la terapia transfusional:

1. Mantener o restaurar el volumen de sangre circulante con el fin de prevenir el shock hipovolémico.
2. Mantener y restaurar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.
3. Reponer los componentes específicos de la sangre, como las proteínas plasmáticas o los elementos formes (glóbulos rojos, plaquetas).

La forma más eficaz de evaluar esta necesidad consiste en la combinación de datos: por un lado, la concentración de hemoglobina (Hb) y/o hematocrito (Hto); por otro lado, los *signos clínicos* como la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistémica, que reflejan la respuesta cardiovascular a la anemia y los *datos de laboratorio* como la saturación venosa de oxígeno y el ácido láctico, que informan del equilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno de los tejidos. De esta forma, se obtiene una información global de la capacidad de adaptación del organismo a la anemia.

El principal problema al que se enfrentan los clínicos responsables de la transfusión sanguínea es valorar el riesgo/beneficio a la hora de decidir cuándo y cuánto transfundir ya que se conocen los riesgos asociados a la TSA¹⁴.

Existe un número creciente de guías y de recomendaciones para la transfusión de sangre y sus componentes^{15,16}, que consideran que el valor más objetivo para guiar la transfusión es la concentración de hemoglobina, aunque no existe consenso sobre su valor umbral. Por ello se recomienda valorar individualmente cada paciente, incluyendo su comorbilidad, las pérdidas sanguíneas estimadas y la adaptación hemodinámica de su organismo a la anemia. Lo que sí se ha demostrado, es que el uso de guías en la práctica transfusional disminuye el número de unidades transfundidas, favorece la transfusión del componente más apropiado y mejora la supervivencia del paciente.

Las guías recomiendan valorar cada paciente por separado, incluyendo su comorbilidad,

las pérdidas sanguíneas estimadas y la adaptación hemodinámica de su organismo a la anemia.

Tabla 1. Criterios para la transfusión apropiada de concentración de hematíes¹⁷.

Indicador (Hb)*	Cumplimiento esperado (%)	Excepciones
> 10 g/dl	0	1. Sangrado activo 2. Pacientes hematológicos en régimen de quimioterapia o enfermedad relacionada con fracaso medular.
< 7 g/dl	100	
Entre 7,0 y 9,9 g/dl	0	1. Pacientes mayores de 70 años 2. Cardiopatía isquémica 3. Enfermedad respiratoria 4. Síndrome anémico (angor, disnea, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) 5. Pacientes hematológicos en régimen de quimioterapia o enfermedad relacionada con fracaso medular.
Entre 8 y 9 g/dl	100	Pacientes mayores de 70 años Cardiopatía isquémica en insuficiencia cardíaca Enfermedad respiratoria

* La cifra de Hb no es el único factor decisivo. Deben considerarse factores del paciente, signos y síntomas de hipoxia, sangrado activo importante y riesgo asociado a la anemia.

Consideraciones	
< 7 g/dl	Umbral transfusional inferior puede ser aceptable en pacientes sin síntomas y/o cuando no se dispone de tratamiento alternativo específico.
7-10 g/dl	Apropiada durante la cirugía asociada a pérdidas hemáticas mayores, si existen signos y síntomas de alteraciones en el transporte de oxígeno.
> 8 g/dl	Apropiada para controlar los síntomas relacionados con la anemia en pacientes en régimen de soporte transfusional crónico o durante tratamientos mielosupresores.
> 10 g/dl	Raramente apropiada. Únicamente en indicaciones clínicas específicas.

3.1.3. Determinación del umbral transfusional

A mediados del siglo XX, Adams y Lundy¹⁸ definieron el concepto de umbral transfusional. Establecieron la regla de los “10/30”, indicando que para asegurar un aporte de oxígeno a los tejidos es necesario como mínimo un valor de hemoglobina de 10 g/dl y un hematocrito de 30%. Esta teoría, que se ha mantenido durante casi 6 décadas, ha ido en declive en los últimos años, debido a los riesgos y efectos adversos asociados a la transfusión.

En el ámbito quirúrgico, es difícil cuantificar con exactitud las pérdidas sanguíneas, y la decisión de transfundir basada en la estimación visual de las mismas, suele conducir a transfusiones innecesarias.

La discusión actual en las guías de práctica clínica es la definición del umbral o *trigger* transfusional. Se habla de *trigger clínico* al referirse a los signos y síntomas clínicos sobre la tolerancia del organismo a la anemia, y de *trigger fisiológico* al que expresa la tolerancia de los tejidos a la anemia e hipoxia¹⁹. De esta forma, la decisión de transfundir no se basa únicamente en el valor de la hemoglobina, sino que se recomienda tener en cuenta los valores de saturación venosa de oxígeno y lacticoacidemia, así como la comorbilidad del paciente, y su capacidad de tolerancia a la anemia.

3.1.3.a. Pérdidas sanguíneas estimadas

La cuantificación del sangrado intraoperatorio es un reto clínico. Durante una intervención quirúrgica, una parte de las pérdidas sanguíneas es absorbida por las gasas y tallas presente en el campo quirúrgico, que frecuentemente se coagulan, dificultando la estimación volumétrica de las pérdidas sanguíneas. Pero además, existen otras pérdidas sanguíneas no cuantificadas, que quedan en los guantes del cirujano, el campo quirúrgico y en el instrumental quirúrgico.

La estimación visual hecha por cirujanos y/o anestesiólogos es inexacta, como se ha demostrado en estudios en pacientes con parto vaginal o cesáreas²⁰ o de cirugía ortopédica²¹ dónde además existen pérdidas sanguíneas “invisibles” atribuibles a la hemólisis intraoperatoria y a la extravasación a los tejidos blandos. En modelos experimentales²² se ha visto que los profesionales más familiarizados con el manejo de volúmenes y fluidos, suelen hacer una estimación más aproximada de las pérdidas sanguíneas que otros especialistas, aunque tengan menos años de experiencia en la profesión.

En la literatura médica se han propuesto diferentes métodos para calcular las pérdidas sanguíneas intraoperatorias, aunque ninguno de ellos ha podido demostrar ser una herramienta válida y fiable capaz de valorar objetivamente la sangre perdida tras una intervención.

-Los *métodos matemáticos*, basados en la comparación entre la hemoglobina y/o hematocrito preoperatorio y postoperatorio²³, permiten realizar un modelo de regresión lineal para obtener una fórmula que predice los cambios en hemoglobina durante la cirugía. La fórmula incluye las pérdidas sanguíneas estimadas y la cantidad de líquidos intravenosos utilizados. No ha sido validado prospectivamente.

-Los *métodos gravimétricos*, basados en el peso de las gasas, también han sido estudiados. Lee²⁴ comparó el método gravimétrico con el laboratorio para cuantificar las pérdidas sanguíneas durante la cirugía en un modelo animal. Se cuantificó el líquido de irrigación y el peso de las gasas quirúrgicas. Las pérdidas sanguíneas fueron calculadas como la diferencia de peso entre la solución salina y el de las gasas pre y postoperatorias. Se encontró una alta correlación entre el laboratorio y el método propuesto, concluyendo que el uso del peso podría ser una herramienta útil y fiable. A nivel general, se considera que una gasa de 10x10cm completamente saturada contiene unos 60ml de sangre, mientras que las de 45x45cm son capaces de absorber hasta 350ml. Sin embargo, no deja de ser un método de aproximación, puesto que la sangre contenida en ellas, se coagula fácilmente, falseando la apreciación visual.

Por otro lado, existen otros métodos basados en la presencia de signos físicos presentes durante una hemorragia, válidos sólo para el adulto (Tabla 2).

Sin embargo, estos signos clínicos son útiles en el ámbito de urgencias pero no en el quirófano, ya que en el paciente anestesiado, el estado mental no es valorable, los cambios en presión arterial, frecuencia cardíaca son camuflados por el efecto de los fármacos anestésicos, y la frecuencia respiratoria es controlada mecánicamente a través del respirador.

Tabla 2. Signos hemodinámicos y físicos durante una hemorragia²⁵

ESTIMATED FLUID AND BLOOD LOSS ON PATIENT'S INITIAL PRESENTATION*				
	Class I	Class II	Class III	Class IV
Blood Loss (mL)	Up to 750	750 – 1500	1500 – 2000	>2000
Blood Loss (% of Blood Volume)	Up to 15%	15 –30%	30 – 40%	> 40%
Pulse Rate	< 100	> 100	> 120	> 140
Blood Pressure	Normal	Normal	Decreased	Decreased
Pulse Pressure (mm Hg)	Normal or Increased	Decreased	Decreased	Decreased
Respiratory Rate	14 – 20	20 – 30	30 – 40	> 35
Urine Output (mL/hr)	> 30	20 – 30	5 – 15	Negligible
CNS and Mental Status	Slightly Anxious	Mildly Anxious	Anxious, Confused	Confused, Lethargic
Fluid Replacement (3:1 Rule)	Crystalloid	Crystalloid	Crystalloid and Blood	Crystalloid and Blood

Source: From the ACS Committee on Trauma, *Advanced Trauma Life Support Instructor's Manual*, 1993 edition. By permission of the American College of Surgeons.

* For a 70-kg male

En conclusión, podemos decir que actualmente no existe ningún método que permita medir de forma exacta y fiable las pérdidas sanguíneas intraoperatorias.

3.1.3.b. Nivel crítico de hemoglobina

La finalidad de la transfusión de hematíes es asegurar un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos, y la hemoglobina es el principal transportador. La transfusión está casi siempre indicada cuando la hemoglobina es inferior a 6 g/dl, y casi nunca lo está, cuando es superior a 10 g/dl¹⁶. En el intervalo entre 6 y 10g/dl, la decisión de transfundir está basada en el riesgo de cada paciente a presentar complicaciones relacionadas con el déficit de oxígeno a los tejidos. Este riesgo está definido por la presencia de patología cardíaca, respiratoria, o en caso de una hemorragia masiva.

La relación de la hemoglobina con el aporte de oxígeno a los tejidos se explica por la siguiente fórmula:

$$DO_2 = GC \times CaO_2$$

Dónde DO_2 es el aporte a los tejidos (*delivery oxygen*) y su valor oscila entre 640 – 1400 ml/min.

GC es el gasto cardíaco expresado en ml/min.

CaO_2 , es el contenido arterial de oxígeno en la sangre, que a su vez, se calcula:

$$CaO_2 = 1,34 \times Hb \times SaO_2 + (Pa O_2 \times 0,003) = 20,3 \text{ ml/dl}$$

A efectos prácticos se intenta conseguir un equilibrio entre el aporte de oxígeno (DO_2) y el consumo de oxígeno máximo ($VO_{2 \text{ max}}$, *volumen oxygen*), que se expresa por la siguiente fórmula:

$$VO_2 = GC (CaO_2 - CvO_2) = GC \times 1,34 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2)$$

Dónde SaO_2 es la saturación arterial de oxígeno, y SvO_2 es la saturación venosa mixta de oxígeno. Los valores normales para el VO_2 son de 180-280 ml/min.

Cuando el DO_2 desciende, el VO_2 se mantiene inicialmente, gracias a un aumento del *coeficiente de extracción hística* (EO_2), que interrelaciona ambos valores según la fórmula:

$$EO_2 = VO_2 / DO_2.$$

Que aplicando las fórmulas ya vistas anteriormente para VO_2 y DO_2 , podemos definir el coeficiente de extracción hística como: $EO_2 = 100 - SvO_2$.

Los valores de normalidad de EO_2 son de 25%, e indican que en condiciones normales, el aporte de oxígeno a los tejidos supera las necesidades de consumo de oxígeno.

Cuando el DO_2 disminuye por debajo de cierto nivel, se produce un descenso del VO_2 . Este punto, conocido como *DO_2 crítico*, se define como el mínimo valor de DO_2 que permite mantener el metabolismo aerobio. Con valores de DO_2 inferiores al crítico, el metabolismo se vuelve anaerobio, y se desarrolla hipoxia hística (*disoxia*) que se expresa con ascenso de lácticos, consumo de bases y estado de shock. En humanos, la disoxia está presente cuando la SvO_2 desciende por debajo de 40-50% (*SvO_2 crítica*).

A este nivel *DO_2 crítico*, el VO_2 se vuelve dependiente del flujo sanguíneo.

Por lo tanto, dado que la SvO_2 integra diferentes valores hemodinámicos y de oxigenación arterial (Hb , GC , VO_2 y SaO_2), se convierte en una herramienta útil para obtener información del equilibrio DO_2/VO_2 y de la tolerancia hística a la anemia²⁶.

Con el cálculo de valores oximétricos, se ha podido determinar el valor mínimo de hemoglobina –*hemoglobina crítica*- que es el valor dónde el consumo de oxígeno depende de la disponibilidad de éste. En estudios experimentales en animales se ha demostrado que la hemoglobina crítica es de alrededor de 4 g/dl y en voluntarios sanos, se ha situado en 5g/dl²⁷. Estos valores permiten mantener una oxigenación hística adecuada gracias a la adaptación fisiológica del GC y la EO_2 . Sin embargo, en casos de pacientes con patología respiratoria o cardíaca, o cuando la anemia se establece de forma aguda por una hemorragia, este valor de *hemoglobina crítica* es superior²⁸.

3.1.3.c. *Trigger fisiológico o tolerancia hística a la hipoxia*

El parámetro de SvO_2 es una herramienta útil para la decisión transfusional puesto que integra la relación VO_2/DO_2 . Su medición se realiza en la arteria pulmonar, a través de un catéter situado en la misma. Su valor normal es de 70-75%, y se puede medir de forma intermitente extrayendo muestras de sangre desde su extremo, o bien, de forma continua en aquellos que incorporan un canal de fibra óptica que da una lectura continua de la hemoglobina saturada de oxígeno²⁹.

La optimización de la $SvO_2 > 70\%$ como estrategia para guiar la terapia transfusional ha sido estudiada en los últimos años³⁰. En el estudio de Rivers³¹ se incluyeron pacientes con shock séptico que fueron aleatorizados en dos grupos según si la estrategia terapéutica fue la estándar (PVC entre 8-12 mmHg, débito urinario $> 0,5\text{ml/kg/h}$) o estrategia guiada por objetivos ($SvO_2 > 70\%$). En este segundo grupo, los resultados en cuanto a mortalidad y fallo múltiple de órganos fue significativamente inferior que en el primero. Sin embargo, la tasa de TSA fue mayor (64,1 vs 18,5%), sugiriendo que la terapia por objetivos induce a una mayor transfusión cuando se ha optimizado el resto de tratamientos destinados a mejorar la oxigenación tisular (fluidos, vasopresores e inotrópicos).

En el entorno quirúrgico, existe unanimidad entre las diversas Guías para la Transfusión^{32,33} de las asociaciones profesionales médicas, de que en caso de hemorragia aguda, los factores a tener en cuenta para guiar la transfusión son: la Hb previa a la pérdida sanguínea, la cantidad de pérdidas sanguíneas, y la presencia de las condiciones médicas del paciente que pueden afectar de forma adversa a la tolerancia de la anemia. Basados en estas consideraciones, la mayoría de transfusiones están indicadas cuando la $Hb < 6\text{ g/dl}$, y raramente lo están cuando la $Hb > 10\text{ g/dl}$. En los valores entre 6 – 10 g/dl, la decisión depende de la cantidad de la pérdida sanguínea, la existencia de enfermedades cardíacas y del estado general global. En cuanto a las pérdidas sanguíneas, raramente, los

pacientes sanos necesitan transfusión cuando éstas son inferiores al 30-40% del total de su volumen sanguíneo.

3.2. Riesgos y efectos adversos de la transfusión sanguínea

Se considera “efecto adverso de la transfusión” a cualquier suceso indeseable o inesperado que ocurre durante o después de la transfusión y que está relacionado con la administración de la misma³⁴.

Las reacciones adversas se clasifican en infecciosas y no infecciosas.

-Aunque la transfusión sanguínea es cada vez más segura y existe un control continuado por parte de programas sanitarios de hemovigilancia³⁵, no puede dejar de considerarse como un producto biológicamente activo que puede transmitir numerosas enfermedades víricas. (Tabla 3). El listado de riesgos infecciosos es extenso, y en los últimos 30 años, además de los virus expuestos, se han identificado nuevos agentes vectorizados: el prión causante de la variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (vECJ), el virus del Nilo Occidental, el virus de Chikungunya, la enfermedad de Chagas y la gripe A (H1N1)³⁶.

Tabla 3. Riesgos infecciosos relacionados con la transfusión sanguínea		
RIESGOS INFECCIOSOS	Incidencia transfusional por unidad transfundida	
	Países con índices de desarrollo elevado	Países con índices de desarrollo bajos
Virus		
VIH	1:2.100.000* El periodo ventana es de 9,1 días. Los antígenos VIH pueden estar presentes en la sangre del donante sin la existencia de anticuerpos	1:50 – 1:2.578**
VHB	1:205.000* El periodo ventana es de 38 días. Un 5% se convierten en portadores crónicos. De ellos, del 15 al 25% desarrollarán algún tipo de enfermedad hepática varias décadas después.	1:74-1:1.000**
VHC	1:1.955.000* El periodo ventana es de 7,4 días. El 75% de los casos son anictéricos. Al menos el 50% desarrollan una hepatitis crónica, y de ellos, entre 10-20% desarrollan cirrosis.	1:2.578**
VHLT I-II	1:2.993.000 Producen respectivamente leucemia y linfoma	¿?

VIH 1-2. Virus de la inmunodeficiencia humana, tipo 1 y tipo 2. VHB: virus de la hepatitis B. VHC: virus de la hepatitis C. VHLT I-II: virus de la leucemia de las células-T humanas, tipo I y tipo II.

* extraído de Dodd RY³⁷.

Entre las complicaciones no infecciosas, la causa más frecuente de mortalidad es la incompatibilidad del grupo ABO. Otros riesgos son las reacciones hemolíticas post-transfusionales, respuestas inmunes en pacientes inmunodeprimidos, empeoramiento del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), complicaciones neumológicas como la lesión pulmonar aguda por transfusión (TRALI por sus siglas en inglés) o toxicidad por citrato o hierro contenido en cada bolsa de hematíes.

-La incidencia de TRALI se estima en 1 de cada 5.000 pacientes transfundidos³⁸, en 1 de cada 432 pacientes que reciben plaquetas³⁹ o en 1 de cada 557.000 pacientes que reciben hematíes⁴⁰. La etiopatogenia de TRALI no está aclarada, aunque se relaciona con agentes inmunológicos que alteran la micro-circulación pulmonar, provocando alteraciones transitorias en membranas alveolo-capilares⁴¹.

-Las Reacciones Hemolíticas Postransfusionales pueden ser *agudas* (debidas a incompatibilidades del grupo ABO) o *tardías*, que aparecen entre los 2 y 20 días de la transfusión, debidos a antígenos contra el sistema Rh o antígenos de los sistemas Kell, Duffy o Kidd¹⁴. La patogenia es una reacción hemolítica y la gravedad de la reacción depende de la cantidad de la sangre administrada pero también de la velocidad de infusión. Se manifiesta por fiebre, escalofríos, dolor lumbar e hipotensión. La principal causa de las reacciones agudas es un error de administración, y la mortalidad asociada a estas complicaciones es de 1 por cada 1,4 millones de componentes sanguíneos⁴⁰.

-La Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) es una enfermedad que aparece de 3 a 30 días tras la transfusión y causa la mortalidad hasta en el 90% de los casos. La etiopatogenia se debe a linfocitos-T presentes en la sangre transfundida que proliferan y desencadenan una respuesta inmune contra el huésped. Los pacientes inmunodeprimidos presentan un riesgo mayor de desarrollar EICH que el resto de la población, por lo que se propone la irradiación de la sangre del donante antes de transfundirla, con el fin de desleucocitarla.

- El Edema Pulmonar por Sobrecarga de Volumen ocurre en pacientes con función miocárdica deprimida en los que la administración rápida de componentes sanguíneos puede desencadenar un edema pulmonar por sobrecarga circulatoria. Representa la cuarta causa de mortalidad relacionada a la transfusión¹⁴.

-La Anafilaxis es una reacción potencialmente mortal que ocurre en 1 de cada 20.000 – 50.000 unidades⁴². La respuesta está desencadenada por proteínas presentes en el plasma del donante y la causa más frecuente es el déficit congénito de IgA en el receptor.

-La sobrecarga de citrato suele ocurrir en pacientes con insuficiencia hepática o en transfusiones masivas, en las que no le da tiempo al hígado a metabolizar el citrato. Se manifiesta en forma de temblor, prolongación del ST y disfunción ventricular⁴¹. Se corrige con la administración de calcio.

-La sobrecarga de hierro se produce en situaciones de transfusiones masivas, ya que una unidad de eritrocitos contiene aproximadamente 250 mg, siendo la excreción diaria de hierro de 1-2 mg. Se manifiesta como alteraciones miocárdicas y/o endocrinas tardías.

El interés por conocer si la transfusión sanguínea aumenta la morbi-mortalidad a corto y largo plazo, debido a alteraciones de la inmuno-modulación, ha dado lugar a un gran número de artículos de revisión y ensayos clínicos en la literatura médica especializada.

En 1999 Hérbert demostró el beneficio de establecer un umbral restrictivo para la transfusión sanguínea⁴³. A través de un ensayo clínico randomizado con 838 pacientes críticos (estudio TRICC: *Transfusion Requirements In Critical Care Trial*), comparó la estrategia transfusional liberal (umbral transfusional 10 g/dl, rango: 10-12 g/dl) frente a una estrategia transfusional restrictiva (umbral transfusional 7 g/dl, rango: 7-9 g/dl) en términos de morbi-mortalidad. Se comprobó una reducción del 54% de transfusiones (2,6

vs 5,6 concentrados de hematíes por paciente) así como un descenso en la mortalidad en el subgrupo de pacientes pertenecientes a la estrategia restrictiva

Posteriormente el grupo de Bernad⁴⁴ publicó el resultado de un estudio en el que analizaron 125.223 pacientes intervenidos de cirugía general entre los años 2005 y 2006. Compararon la mortalidad a los 30 días, así como la morbilidad en términos de neumonías y/o estados de sepsis o shock, en el grupo de pacientes transfundidos con respecto a los no transfundidos. La transfusión de 1 concentrado de hematíes aumentó el riesgo de mortalidad a los 30 días con una OR 1.32, la morbilidad (OR 1,23), neumonía (OR 1,24) y sepsis/shock (OR 1,29) de forma significativa ($p < 0,05$). Cuando, en vez de 1 concentrado de hematíes transfundido, fueron 2, el riesgo aumentó para todas estas variables: OR 1,38, 1,40, 1,25 y 1,53 respectivamente, además de incrementar el riesgo de infección de la herida quirúrgica (OR 1,25). Otros autores^{45,46} han coincidido en encontrar una mayor mortalidad intrahospitalaria, complicaciones pulmonares, renales y un aumento de las infecciones postoperatorias en los pacientes transfundidos frente a los no transfundidos, aunque fuera de una sola unidad de eritrocitos.

Poniendo de manifiesto que no se puede subestimar los efectos adversos de la transfusión sanguínea, cobran cada vez mayor importancia las estrategias para el manejo idóneo de la sangre en el momento perioperatorio.

El programa *Patient Blood Management*, consiste en guías multidisciplinares, que incluyen especialistas de medicina transfusional, cirujanos, anestesiólogos y especialistas de cuidados críticos, que promueven estrategias destinadas a prevenir la anemia⁴⁷ reducir las pérdidas sanguíneas iatrogénicas (derivadas de procedimientos diagnósticos)⁴⁸, optimizar la hemostasia (medios farmacológicos y monitorización de la misma mediante point-of-care testing) y establecer umbrales para guiar de forma apropiada la terapia transfusional⁴⁹.

3.3. Terapia transfusional en cirugía general oncológica

3.3.1. Transfusión sanguínea en cirugía oncológica

Existe evidencia de que la transfusión intraoperatoria de sangre alogénica está relacionada con peores resultados clínicos, incluyendo la tasa de supervivencia⁵⁰. La importancia de la TSA como factor pronóstico y predictivo en cirugía de tumores de colon, pulmón, cérvix, osteosarcomas, mama, renal y páncreas ha sido estudiada desde hace décadas. La mayoría de los estudios coinciden con una menor supervivencia en aquellos

pacientes transfundidos frente a los no transfundidos, y dentro del primer grupo, unos peores resultados en aquellos pacientes transfundidos con 3 ó más concentrados de hematíes frente a los que sólo han recibido 1 ó 2 concentrados de hematíes.

Se estima que alrededor del 49% de los pacientes oncológicos que llegan a quirófano presentan anemia, especialmente los pacientes con cáncer de esófago, estómago, colon y recto, y que entre un 4,4 y un 19,9% de éstos necesitan transfusión sanguínea preoperatoria⁵¹. En un estudio multicéntrico sobre 38.926 pacientes intervenidos de tumores sólidos, identificaron la transfusión intraoperatoria de 1 ó 2 concentrados de hematíes como factor de riesgo independiente para mortalidad a 30 días, complicaciones mayores y estancia prolongada hospitalaria, incluso después de estratificar el análisis ajustado a edad, comorbilidad del paciente y ASA score. Los pacientes con edad inferior a 55 años transfundidos intraoperatoriamente tuvieron un mayor riesgo de mortalidad comparado con los no transfundidos (OR 6,6 para más de 3 unidades vs 0 unidades, $p < 0,001$)⁵².

Por otro lado, debido a las consideraciones éticas de los estudios realizados en humanos, no se ha podido determinar si la transfusión sanguínea perioperatoria es un factor independiente para la recurrencia tumoral por sí sola, ya que es posible que las circunstancias que generan esa necesidad de transfusión sean la causa de la recurrencia, más que la transfusión en sí misma. Lo que sí que se ha podido demostrar en modelos animales es que la transfusión de concentrados de hematíes sin depleción de leucocitos, o de hematíes deteriorados por un almacenamiento prolongado, aumenta el riesgo de progresión tumoral⁵⁰.

En el caso de las neoplasias digestivas, la TSA está relacionada con incrementos de la tasa de infección postoperatoria, estancia y gastos hospitalarios, así como recurrencia neoplásica y mortalidad. En el estudio de Sitges-Serra⁵³ se estudiaron 2.809 pacientes intervenidos de resecciones colorrectales, y confirmó la TSA como el factor de riesgo más relevante para el desarrollo de infección postoperatoria. Sin embargo, el número de estudios llevados a cabo en este tipo de pacientes es tan elevado, que se encuentran resultados contradictorios. Un estudio realizado en 56 pacientes con cáncer de esófago que recibieron quimioterapia, demostró que la transfusión sanguínea aumentó la supervivencia⁵⁴. El mecanismo de los efectos adversos de la TSA en la supervivencia de los pacientes es aún desconocida. Se propone el mecanismo inmunosupresor de la transfusión como el principal factor. El sistema inmune es importante para prevenir la aparición del tumor, de las metástasis y de la recurrencia de tumores sólidos, y cualquier manipulación que empeore la respuesta inmune puede, potencialmente, afectar la aparición de estos

tumores. Los estudios en animales⁵⁵ han demostrado que aquellos que fueron transfundidos presentaron una disminución significativa de la respuesta linfocítica a los mitógenos y de la citotoxicidad contra los *natural killer*. Estos déficits encontrados en la inmunidad celular se correlacionan con un crecimiento tumoral. También el efecto inflamatorio por la transfusión, se han relacionado con una inmunosupresión postoperatoria.

Por tanto, no se trata de un posible riesgo sino de una certeza inmunológica que fuerza a los cirujanos y anestesiólogos responsables del paciente a realizar una práctica transfusional perioperatoria muy ajustada en este tipo de pacientes, ya que cualquier unidad de sangre alogénica que pueda evitarse mediante un uso apropiado, genera un beneficio neto y directo para el paciente.

Por ello, cada vez cobran más relevancia las medidas terapéuticas destinadas a reducir el riesgo de sangrado intraoperatorio, como la evaluación de la función renal y hepática para detectar cualquier anomalía del estado de coagulación del paciente, así como el control sobre la medicación antiagregante o anticoagulante que deben ajustarse según las normas en vigor.

Por otro lado, se han desarrollado formas de ahorro de sangre como las técnicas de hemodilución normovolémica aguda (HNA) y los recuperadores de sangre intraoperatoria *cell saver*, que se presentan como alternativas a la transfusión alogénica.

-La HNA se presenta como una técnica sencilla y económica que permite abastecernos de sangre fresca para el paciente. Consiste en la extracción y anticoagulación de un volumen determinado de sangre y su sustitución simultánea por cristaloides y/o coloides para mantener la normovolemia, hasta alcanzar un hematocrito del 25-30%. Se utiliza en intervenciones de cirugía mayor con hemorragia moderada-grave y habitualmente se realiza después de la inducción anestésica y antes de la fase hemorrágica de la cirugía. De momento, su uso no está extendido ya que la mayoría de estudios no muestra una reducción significativa del riesgo de transfusión sanguínea alogénica y en la práctica se limita a casos de pacientes jóvenes, sin comorbilidad asociada y con cifras preoperatorias de Hb elevadas⁵⁶.

-Los recuperadores de sangre *cell saver* se utilizan con magníficos resultados en cirugía cardíaca y traumatológica. Sin embargo, su introducción en el campo de cirugía oncológica está aún sujeta a dudas sobre la posibilidad de recurrencia tumoral al reinfundir células tumorales⁵⁷. Aunque la sangre recuperada en el campo quirúrgico lleva un procesamiento y tratamiento específico antes de ser utilizada en el paciente donante-receptor (un doble

filtrado desleucocitador), idealmente, debería ser irradiada para asegurar la inactivación de las células neoplásicas. Existe experiencia con la utilización de este método en cirugía oncológica⁵⁸ pero su uso sigue siendo controvertido por la falta de estudios aleatorizados que aporten resultados positivos. La única contraindicación absoluta para la recuperación de sangre intraoperatoria en cualquier tipo de cirugía mayor es la existencia de un campo quirúrgico contaminado y séptico, y la cirugía sobre el tracto urinario (cistectomías y prostatectomías) al presentar una contaminación bacteriana elevada en la sangre recuperada.

3.3.2. Terapia transfusional en cirugía hepática, pancreática y de vía biliar

La cirugía oncológica de hígado, páncreas y vía biliar es uno de los escenarios con alto riesgo para transfusión de sangre, por las características propias de estos pacientes. Por un lado, se trata de una población que presenta un estado nutricional alterado puesto que son órganos integrados en el sistema digestivo. La hipoproteïnemia, y la anemia son hallazgos frecuentes. Por otro lado, el hígado es un órgano que actúa como reservorio sanguíneo y llega a recibir hasta el 29% del gasto cardíaco a través de la arteria hepática y la vena porta. Las intervenciones sobre él presentan un alto riesgo de sangrado, aunque en los últimos años, las técnicas quirúrgicas han presentado un avance muy favorable en este sentido.

La prevalencia de sangrado en cirugía de hígado, pancreática y de vía biliar, es variable, dependiendo de distintos factores, relacionados con la comorbilidad del paciente, la indicación quirúrgica, el tipo de resección y con el tiempo quirúrgico prolongado. En un estudio retrospectivo sobre 26.827 pacientes intervenidos de cirugía hepático-pancreática, seleccionados a través del American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program⁵⁹, el 25,7% de los pacientes recibió transfusión sanguínea. La tasa de transfusión varió dependiendo del tipo de cirugía, pero también de factores propios del paciente, como un hematocrito preoperatorio < 36% (RR 1,99), albúmina preoperatoria < 3 g/dl (RR 1,25), clasificación IV de la American Society Anesthesiologist (ASA) (RR 1,24) y alteración de la coagulación (RR 1,26).

La mortalidad y el riesgo para la recurrencia del carcinoma hepatocelular también se ha asociado a la transfusión sanguínea en esta población de pacientes^{44,60,61}.

La transfusión de sangre autóloga ha sido estudiada en cirugía hepática, como alternativa a la TSA. Shinozuka⁶² comparó dos grupos de pacientes sometidos a hepatectomía: 25 de ellos realizaron donación de sangre autóloga preoperatoriamente. Los resultados demostraron una reducción de la necesidad de sangre alógena en estos 25 pacientes con

respecto al grupo que no donaron (88% vs 38%) así como una reducción de la tasa de complicaciones postoperatorias.

La cirugía de páncreas también ha sido estudiada en relación a la tasa de transfusión y la recurrencia tumoral. El grupo de Kneuert⁶³ llevó a cabo un estudio en 220 pacientes intervenidos de duodenopancreatectomía por adenocarcinoma de páncreas, y analizaron la tasa de recurrencia tumoral temprana y la supervivencia, en relación con la transfusión de sangre alogénica. Del total, 147 pacientes (67%) recibieron transfusión sanguínea, de los cuales, 70 pacientes (32%) recibieron 1 o 2 unidades, mientras que 77 pacientes (35%) recibieron más de dos unidades. Los resultados concluyeron que los pacientes transfundidos 1-2 unidades, o > 2 unidades, redujeron su supervivencia total (16 vs 14 meses) comparados con los no transfundidos (20 meses) así como el periodo libre de recurrencia (14 vs 10 meses) frente a los 15 meses de los no transfundidos. Analizados por el momento de la transfusión, los pacientes que recibieron los concentrados de hematíes en el tiempo postoperatorio tuvieron una recurrencia de la enfermedad más temprana (8 vs 15 meses) y una reducción de la supervivencia (14 vs 18 meses) comparado con los no transfundidos, mientras que los transfundidos intraoperatoriamente, no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa ni en la recurrencia ni en la supervivencia.

Aunque el impacto de la TSA es intrínsecamente difícil de calcular debido al amplio número de factores potencialmente predisponentes (comorbilidad, pérdidas intraoperatorias, complicaciones postoperatorias, etc), los autores concluyen que existe una asociación entre la TSA y la recurrencia temprana y la supervivencia, recomendando las técnicas de ahorro y conservación de sangre para este tipo de pacientes.

En nuestro centro, durante el año 2012, la tasa de transfusión fue del 37,5% para la cirugía de resección hepática, del 33,3% para las lobectomías, y del 27,7% para las segmentectomías.

Con respecto a la cirugía pancreática, ningún paciente sometido a pancreatectomía distal fue transfundido. Sin embargo, el 71% de las duodenopancreatectomías cefálicas y el 75% de las pancreatectomías totales, fueron transfundidos.

En cuanto a la cirugía oncológica reparativa de la vía biliar, el 62,5% de los pacientes recibieron al menos 1 concentrado de hematíes.

Consecuentemente, los riesgos mencionados asociados a la disminución de los donantes de sangre, refuerzan la necesidad de mejorar las estrategias de ahorro transfusional.

3.4. La hemoglobina

La hemoglobina es el componente mayoritario y principal de los glóbulos rojos cuya función es la de transportar oxígeno y dióxido de carbono entre los pulmones y los tejidos. Los niveles de hemoglobina normal en sangre son de 13 g/dl para hombres y de 12 g/dl para mujeres. Por debajo de estos niveles, hablamos de anemia, que puede a su vez, ser clasificada en distintos niveles. Hablamos de anemia moderada un rango de Hb 7-10 g/dl y de anemia grave, cuando la Hb es inferior a 7 g/dl.

Estructura

La hemoglobina es una proteína conjugada cuaternaria que consta de cuatro cadenas polipeptídicas de globina. En función de los tipos de cadenas polipeptídicas tenemos las diferentes clases de hemoglobina. Hemoglobina adulta (Hb-A) compuesta por dos cadenas α y dos β ($\alpha_2\beta_2$). Otro tipo de hemoglobina adulta pero minoritaria, es la compuesta por dos cadenas α y dos cadenas δ ($\alpha_2\delta_2$). La hemoglobina fetal (Hb-F) está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas γ ($\alpha_2\gamma_2$).

En el feto humano no se sintetizan cadenas alfa ni beta, sino zeta (ζ) y épsilon (ξ) (hemoglobina Gower I). Al final del primer trimestre, comienza la síntesis de subunidad α que sustituye a las unidades ζ (hemoglobina Gower II), y las subunidades γ a los péptidos ξ , quedando finalmente la Hb-F.

Cada cadena polipeptídica de la hemoglobina contiene un grupo prostético, el grupo "hem", que es un tetrapirrol cíclico, que les proporciona el color rojo a los hematíes. Cada grupo "hem" contiene un átomo de hierro que se encuentra en estado ferroso o de oxidación (+2). Al estar localizado cerca de la superficie de la molécula, el grupo "hem" se combina de forma reversible con una molécula de oxígeno o de dióxido de carbono.

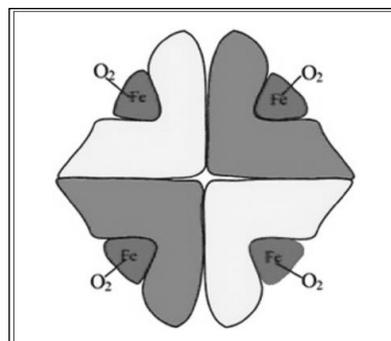


Figura 1. Molécula de hemoglobina con sus enlaces a las moléculas de oxígeno (O₂).

Transporte de oxígeno y dióxido de carbono

La molécula de oxígeno se combina de forma reversible con la porción “hem” de la hemoglobina. Cuando la presión parcial de oxígeno es elevada, como en los capilares pulmonares, el oxígeno se liga a la hemoglobina; en cambio, cuando la presión parcial de oxígeno es baja, como ocurre en los capilares tisulares, el oxígeno se libera de la hemoglobina. Esto constituye la base de casi todo el transporte de oxígeno a los tejidos⁶⁴. Por otro lado, el dióxido de carbono, también es transportado por la sangre hasta los pulmones, en parte unido a la hemoglobina, y en parte disuelto en el plasma. El lugar de unión del CO₂ a la hemoglobina es distinto de aquél en el que se une el oxígeno. El CO₂, induce un cambio conformacional de la molécula de hemoglobina cuando se une a ella, lo que facilita aún más la liberación de oxígeno.

Totalmente saturada, la hemoglobina contiene alrededor de 1,34 ml de oxígeno por gramo, lo que significa que en total se transportan 200 ml de O₂ por litro de sangre. La masa de eritrocitos de un adulto contiene 600 g de hemoglobina, capaz de transportar 800 ml de oxígeno. Esto es 87 veces más de lo que el plasma solo podría transportar. Sin un transportador de O₂ como la hemoglobina, la sangre tendría que circular 87 veces más rápido para satisfacer las necesidades corporales.

La relación entre la presión de O₂ y la saturación de la hemoglobina se explica mediante la curva de saturación de la oxihemoglobina.

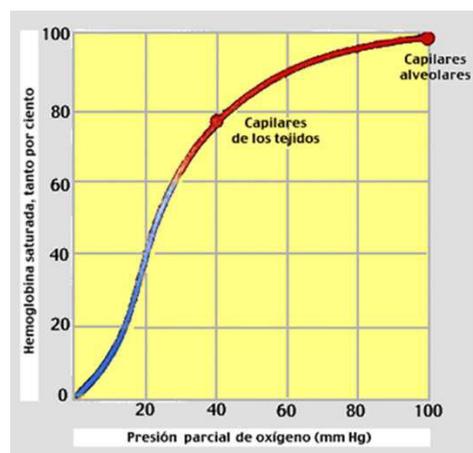


Figura 2. Curva de la saturación de la hemoglobina.

En los capilares pulmonares existe una presión de oxígeno de 100 mmHg, y el 95-98% de la hemoglobina se combina con el oxígeno. El O₂ se une en primer lugar a la cadena α . Esta reacción ocurre muy rápido (en 0,1 segundo). Esta unión provoca un cambio conformacional de la cadena β que produce rupturas de los puentes salinos que unen las

cuatro subunidades de la hemoglobina, haciendo que la fijación siguiente sea facilitada. Es el fenómeno de *cooperatividad positiva de la hemoglobina*, por el cual, la entrada de una molécula de O₂ ayuda a la entrada de los siguientes.

En los tejidos, la presión parcial del oxígeno desciende hasta 40-20 mmHg, de forma que el oxígeno unido a la hemoglobina se disocia fácilmente de ella para poder ser utilizado por las células tisulares. Los factores que ayudan a esta liberación de oxígeno a los tejidos son el aumento de concentración de dióxido de carbono, el aumento de temperatura de la sangre, el aumento del 2-3 difosfoglicerato (2-3 DPG) y la acidosis.

Compuestos de la hemoglobina

Cuando el grupo "hem" se combina con distintas moléculas, da lugar a los compuestos de hemoglobina que conocemos:

- la *oxihemoglobina* (O₂Hb): cuando se une una molécula de oxígeno, permaneciendo el ion hierro en estado ferroso. La sangre adopta un color rojo intenso.
- la *metahemoglobina* (MetHb): cuando el ion hierro pasa a estado férrico, perdiendo la capacidad de transportar oxígeno. Además, desvía la curva de disociación del oxígeno hacia la izquierda, aumentando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y entorpeciendo su liberación en los tejidos. La sangre con un alto porcentaje de Methb adopta color chocolate. Agentes reductores como el azul de metileno, pueden reconvertirla en oxihemoglobina.
- la *sulfohemoglobina* (SHb): cuando la hemoglobina oxidada reacciona con sulfuro de hidrógeno. No es capaz de transportar oxígeno, pero sí de combinarse con monóxido de carbono y formar carboxisulfohemoglobina. No existen agentes que la reduzcan a oxihemoglobina, y permanece en los eritrocitos hasta que se disgregan. En presencia de altos niveles, la sangre adopta un color malva.
- la *carboxihemoglobina* (COHb): cuando la hemoglobina se combina con monóxido de carbono (CO). La afinidad de la hemoglobina por el CO es 210 veces mayor que por el oxígeno. En altas concentraciones, la sangre adopta un color rojo cereza.
- la *deoxihemoglobina* (HHb): es la fracción de hemoglobina no unida a oxígeno, y donde el ion hierro permanece en estado ferroso.

La capacidad efectiva de transporte de oxígeno corresponde a la suma de *oxihemoglobina* y de *deoxihemoglobina*. La que tiene valor para garantizar la correcta oxigenación tisular es la oxihemoglobina.

3.5. El hematocrito

El hematocrito es el porcentaje de la sangre que corresponde a células sanguíneas. Sus valores no son iguales en todo el recorrido sanguíneo, quedando aumentado en las muestras de sangre capilar.

El hematocrito medio de los varones es del 42% mientras que el de las mujeres es aproximadamente del 38%¹⁵. Estos valores varían dependiendo de si la persona tiene o no anemia, el grado de actividad corporal y la altitud a la que resida.

Se encuentra aumentado en situaciones de deshidratación, policitemias, etc., y disminuido en hemorragias o anemias.

3.6. Introducción histórica a los métodos de medición hematométrica

Las primeras referencias que existen sobre conteo celular sanguíneo, se remontan al siglo XVII, cuando el investigador Van Leeuwenhoek realizó la primera medida de eritrocitos en sangre de pollo, con la ayuda de un rudimentario microscopio.

Pero el desarrollo de las *técnicas de conteo* de los componentes de la sangre se la debemos en primer lugar al Profesor Karl Vierordt (1818-1885) de la Universidad de Tübingen. Licenciado en la Universidad de Heidelberg, también estuvo presente en Berlín, Viena y Göttingen. Durante sus años de estudiante, estuvo al lado de grandes profesores que contribuyeron al desarrollo de diversas materias médicas. Trabajó como médico general en Karlsruhe, pero su pasión por la experimentación fisiológica le llevó a publicar en 1842 su primer trabajo sobre patología y tratamiento del estrabismo. Posteriormente, desarrolló sus estudios sobre la fisiología de la respiración, contribuyendo al conocimiento sobre el rol del dióxido de carbono en el control de la respiración⁶⁵.

A ésta época se remonta la aparición de los primeros *hemocitómetros*, cuyo objetivo era medir la riqueza de la sangre según su opacidad⁶⁶. Basándose en los estudios previos de Alfred Donné, que propuso la idea de que la concentración de grasa en la leche se debía a los glóbulos blanquecinos y opacos contenidos en ella, se postuló la teoría de que en la sangre ocurre algo similar: a mayor opacidad de la sangre, mayor contenido en glóbulos rojos. Esta teoría fue desarrollada por Paolo Mantegazza que en 1865 presentó su *globulímetro*, un instrumento muy similar al lactoscopio de Donné. La teoría consistía en que a menor cantidad de glóbulos rojos, mayor transparencia de la sangre, y por tanto, mayor número de vidrios azules eran necesarios en su globulímetro, para lograr una opacidad determinada que impidiera observar la llama de una vela situada a un metro del observador en una habitación a oscuras.

Estas teorías dieron paso al desarrollo de los contadores de células a finales del siglo XIX. Los trabajos de Karl Vierordt y Louis-Charles Malassez entre otros, comenzaron a idear los primeros hemocitómetros, que con ayuda de microscopios ópticos, permitían medir de forma muy aproximada la concentración de glóbulos rojos⁶⁷. Cramer introdujo en 1855 importantes mejoras en las técnicas de conteo celular. En ellas propuso usar un volumen determinado de una dilución conocida de la muestra sanguínea y utilizar una lente ocular graduada insertada en el microscopio para ayudar en el conteo de las células⁶⁸. Sin embargo, Cramer falleció antes de que pudiera ver completamente desarrollada su técnica, y no fue hasta 1869, cuando Potain y Malassez retomaron sus trabajos para publicar mejoras en las técnicas de conteo.

En los años siguientes, diversos autores como Hayem, Gowers, Thoma y Alferow fueron desarrollando distintos hemocitómetros compuestos por *cámaras de conteo*, donde se depositaba la muestra y permitía mejorar la técnica de dilución para el recuento de glóbulos rojos. Esta nueva técnica así como los avances en el equipamiento del aparato, fueron facilitando y mejorando la exactitud en las técnicas de medición.

Este método se mantuvo hasta los años 1950, como el método estándar para el conteo celular, cuando fue reemplazado por contadores automáticos.

También a mediados del siglo XIX, de forma casi paralela a los métodos de conteo celular, se desarrollan los métodos colorimétricos cuantitativos, destinados a dar un valor orientativo de la cantidad de glóbulos rojos presentes en la sangre. Hermann Welcker y Félix Hoppe desarrollaron técnicas casi similares, basadas en comparar muestras de sangre con una concentración de hemoglobina conocida (muestra "patrón"), frente a otra muestra de sangre cuyo contenido en hemoglobina era desconocido (muestra "problema"). Conociendo cuántas diluciones necesitaba la muestra patrón para igualar el color de la muestra problema, se podía hacer un cálculo estimado de la concentración de glóbulos rojos⁶⁹.

Por esta misma época, comienza el interés por la *espectroscopia* para el análisis hematológico. A partir de la Ley de Lambert-Beer, se describe la transmisión y absorción de la intensidad de la luz, cuando se le hace incidir sobre una muestra que contiene una concentración desconocida de un compuesto. En 1860, Wilhem Preyer es el primero en aplicar el análisis espectral para determinar la hemoglobina en sangre. Le siguieron diferentes autores que fabricaron espectroscopios destinados a conseguir de forma precisa y rápida la concentración de hemoglobina en sangre⁶⁹.

Posteriormente, apareció el método de la *turbidometría* para el conteo celular. Desarrollado en 1896 por George Oliver, se basó en el hecho de que cuando una llama es vista a través de un tubo que contiene agua, es posible ver una línea transversal brillante compuesta por diminutas imágenes de la llama producidas por ondulaciones minúsculas en el cristal. Si en vez de agua, se utiliza una dilución de sangre, resulta en una suspensión más o menos opaca y la línea brillante no se ve, salvo que se alcance una mayor dilución. De acuerdo con Oliver, la cantidad de dilución necesaria para observar la llama, es directamente proporcional al contenido en células rojas de la muestra, por lo que de este modo, se puede obtener una medida exacta del número de eritrocitos de la muestra. Sin embargo, los métodos turbidométricos tenían la limitación de que tanto el tamaño y forma de los eritrocitos, así como la cantidad de hemoglobina contenida en ellos, provocaba variaciones en la turbidez de la muestra, por lo que éste método nunca llegó a hacerse popular⁶⁷. Ya en el siglo XX, cuando los métodos fotoeléctricos habían alcanzado un éxito en el terreno de la microbiología, volvieron a retomarse los métodos turbidométricos. Con mayores conocimientos del comportamiento de la luz cuando atraviesa una muestra, se consiguieron subsanar los errores derivados de los diferentes tamaños celulares, y el primer electro-hematoscopio vio la luz de la mano de Loeschke and Wever⁶⁷.

Hasta 1930 no se hicieron las primeras mediciones del espectro de absorción en sangre sin diluir. A partir de 1950, se utilizó el espectrómetro de Beckman para medir la hemoglobina y sus derivados. Desde este momento, la espectrofotometría se convirtió en el método de análisis más utilizado en investigaciones biológicas, y continúa hasta nuestros días.

En la historia más reciente de la hematimetría, aparecen los diferentes aparatos destinados al conteo automatizado de las células sanguíneas. El fin que persiguen es eliminar el error humano involucrado en los conteos manuales, consiguiendo de esta forma, un conteo mucho más fiable y con mayor grado de reproducibilidad.

En 1949, Wallace Coulter, desarrolló un contador de partículas basándose en el principio de la resistencia eléctrica o impedancia, que continúa vigente en nuestros días en los analizadores de laboratorio para medición del hematocrito⁷⁰.

Simultáneamente, en 1950, se publicaba en la revista *Blood*⁷¹ una revisión sobre la conductividad eléctrica de la sangre y su relación con la concentración de glóbulos rojos. Era el nacimiento de la técnica de la *conductividad* para calcular el hematocrito, y comenzó a utilizarse a nivel clínico a partir del año 1960.

Desde entonces, se han ido desarrollando otros métodos de medición de partículas sanguíneas. En 1953, Parker y Horst describieron un analizador automático que utiliza el método de la *luz halógena*, para eritrocitos y leucocitos. En 1965, Katmentsky, introdujo dos nuevos principios para el análisis automático: *la espectrofotometría o medida de la absorción lumínica y la dispersión de luz o principio del fondo oscuro*.

En 1966 se introdujo el método de la radiofrecuencia y más recientemente, en 1980, se incorpora la medida de la dispersión de luz láser, transformándose en *citómetros de flujo*, cuya complejidad ha ido evolucionando, permitiendo la medición de otras propiedades de las células sanguíneas como tamaño y características del núcleo, así como su reacción ante el contacto con diferentes sustancias o marcadores. Otra de sus ventajas es la posibilidad de analizar un mayor número de células (de 10.000 a 50.000) de forma rápida y fiable.

Así, los analizadores hematológicos, utilizan una combinación de los principios de análisis descritos para poder obtener una información completa y precisa.

3.7. Métodos actuales de medición de la hemoglobina

3.7.1. Espectrofotometría

3.7.1.a.-Ley de Lambert-Beer

La espectrofotometría nace a partir del año 1600, pero alcanzó su mayor expresión en 1760 gracias a los estudios de Lambert, y fue continuada por Beer en 1852.

Se define *espectrofotometría* a la medición de la cantidad de energía radiante que absorbe un sistema químico en función de la longitud de onda de la radiación, y las características de la sustancia absorbente⁷².

Los experimentos de Lambert-Beer demostraron que al hacer incidir un haz de luz monocromática con una intensidad de radiación conocida sobre un compuesto, la intensidad de la luz transmitida siempre sería menor que la inicial, ya que el compuesto absorbe parte de la radiación monocromática.

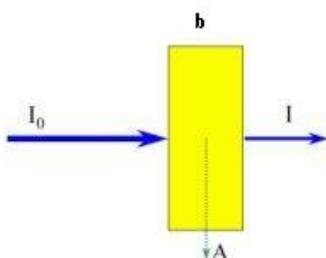


Figura 3. Absorción de la intensidad de la luz.

I_0 = intensidad de la luz incidente. I = intensidad de la luz transmitida. A = absorbancia del compuesto. b = sustancia

Como consecuencia de interacciones entre los fotones y las partículas absorbentes, la intensidad del haz de luz es atenuada. La *transmitancia* "T" de la solución es una fracción de la radiación incidente.

$$T (\%) = I / I_0 \cdot 100$$

En los siguientes experimentos, comprobaron que aumentando la concentración del compuesto, se producía un descenso exponencial de la energía transmitida. De forma que relacionaron la transmisión/absorción de la luz con una función logarítmica de la concentración de las moléculas que absorben en las soluciones.

$$A = -\log_{10} T = -\log_{10} (I / I_0) = \log (I_0 / I) = \varepsilon \cdot C \cdot L$$

Siendo:

A la *absorbancia* medida . No tiene unidades.

L la *longitud* atravesada por la luz (longitud de la cubeta dónde se deposita la muestra) que se expresa en cm.

C la *concentración* de las especies absorbentes y se expresa en mol/L.

ε es una constante conocida como *absortividad molar* o *coeficiente de absorción*.

El coeficiente de absorción es constante para cada sustancia, se expresa en L/(mol/cm) y es una propiedad fundamental en un solvente dado, a una temperatura, pH y presión particular. Su fórmula es:

$$\varepsilon = \frac{4\pi k_{\lambda}}{\lambda}$$

dónde k_{λ} es el coeficiente de extinción, y λ es la longitud de onda de la luz absorbida.

Cuando la luz incidente y transmitida son iguales ($I_0 = I$), la transmitancia es del 100% e indica que la muestra no absorbe luz a una determinada longitud de onda, por lo que la absorbancia sería 0 ($\log 1 = 0$).

Simplificando, podemos conocer la absorbancia de una sustancia estándar:

$$A = \varepsilon \cdot C \cdot L$$

De dónde la *absorbancia* (A) de una solución a una longitud de onda determinada, es directamente proporcional a su *concentración* (C) – a mayor número de moléculas, mayor interacción con la luz-, también es proporcional a la *distancia* que recorre la luz por la solución (L) – a igual concentración, cuanto mayor sea el recorrido, mayor número de moléculas se encontrará -, y del coeficiente de absorción (ε) – que es específico para cada sustancia.

Para poder aplicar la Ley de Lambert Beer, es preciso seleccionar una longitud de onda (λ) determinada, puesto que ε y A varían con ella. Para ello se obtiene previamente el espectro de absorción de la sustancia, que consiste en una representación de los valores de absorbancia frente a la longitud de onda expresada en nanómetros (nm). Del espectro

de la luz visible, puede seleccionarse el valor de la longitud de onda para el cual la absorbancia es máxima. La figura 4 muestra dos ejemplos de espectro de absorción.

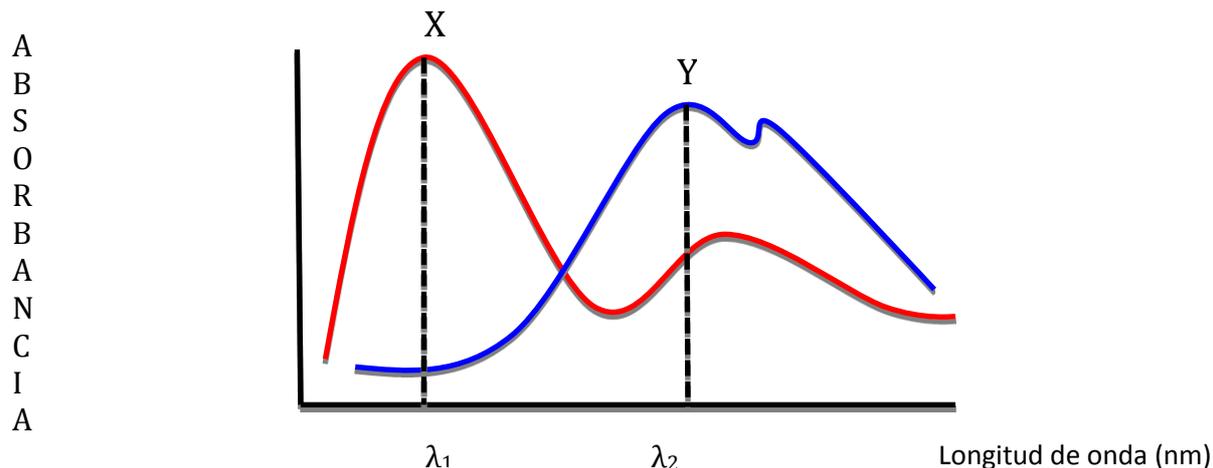


Figura 4. Espectro de absorción a dos longitudes de onda diferentes

La onda X presenta el pico de absorción a la longitud de onda λ_1 , mientras que la onda Y lo presenta a la longitud de onda λ_2 .

Una vez conocida la absorbancia de una sustancia, podemos averiguar su concentración y esto lo podemos hacer de dos formas:

1. Por comparación con una solución conocida:

Si tenemos 2 soluciones, una problema (P) y otra estándar (S), podemos establecer la siguiente relación matemática entre ellas:

$$A_S \times C_P \times V_P = A_P \times C_S \times V_S$$

Dónde A = absorbancia, C = concentración de la solución y V = volumen de la solución.

2. A través de una curva de calibración:

La medida de la concentración de una sustancia mediante un *método instrumental* se basa en la relación proporcional entre dicha concentración y la respuesta del instrumento.

Si la relación es lineal, se expresa mediante la fórmula $Y = a + bX$.

Para la determinación de la absorbancia de una disolución problema, la ecuación de la recta se obtiene mediante calibración con disoluciones patrón, con los pares de valores *concentración – absorbancia*.

Se construye una curva de calibración, colocando las concentraciones de cada solución patrón en el eje de abscisas, y las absorbancias obtenidas en el eje de ordenadas.

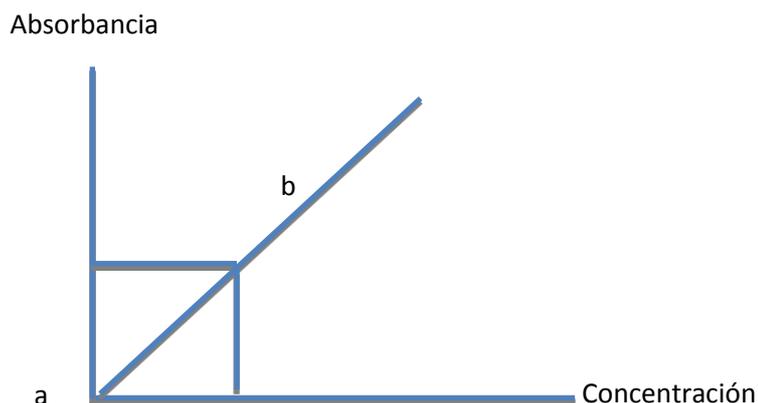


Figura 5. Curva de calibrado para el análisis de la absorbancia de una sustancia

Así se construye una recta, a la que se puede aplicar la fórmula expresada anteriormente, donde $Y =$ absorbancia problema, $a =$ ordenada en el origen, $b =$ pendiente de la recta, $X =$ concentración de la solución problema.

3.7.1.b.- Espectrofotómetro

Para medir los valores de absorbancia y transmitancia de una disolución, se utilizan los espectrofotómetros ultravioleta-visible (UV-vis) que se compone de cinco elementos principales⁷³:

- Una fuente de radiación que suele ser una lámpara de filamento de wolframio.
- Un monocromador que permite seleccionar una longitud de onda determinada originando un haz de luz monocromático.
- Un recipiente para contener la muestra denominado cubeta, y que está fabricado con un material que permite el paso de la radiación en la región del espectro de interés. Suelen ser de vidrio, plástico o cuarzo. El espesor de la cubeta más habitual es de 1 cm.
- Un detector que convierte la energía radiante en una señal eléctrica.
- Una pantalla de visualización.

Esquema de espectrofotómetro de luz UV-vis.

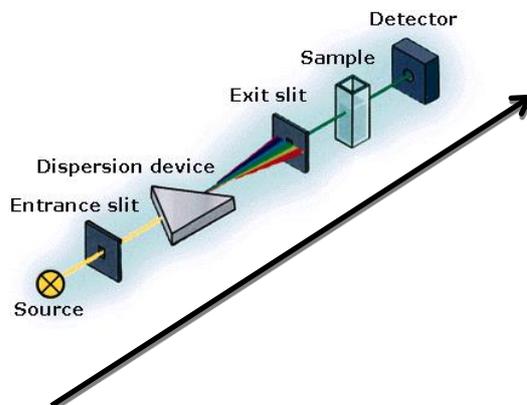


Figura 6. Esquema de espectrofotómetro de luz UV-visible.

3.7.1.c. Métodos de medición de la hemoglobina

Método de la cianometahemoglobina

A mediados del siglo XX se desarrolla la espectrofotometría para el estudio de la hemoglobina a partir de la determinación fotométrica de un compuesto estable de la hemoglobina (cianohemoglobina).

El método de la cianometahemoglobina (HiCN) fue propuesto en 1961 por Van Kampen y Zijlstra⁷⁴ como procedimiento para la estandarización de la hemoglobina. Posteriormente, en 1965, se propone el uso de una solución de referencia para HiCN como un método exacto y preciso⁷⁵. Finalmente es en 1967 cuando el Comité Internacional de Estandarización de Hematología (ICSH) recomienda el método de la HiCN y se procede a la elaboración de un patrón de HiCN de referencia⁷⁶. En 1982 el patrón HiCN de referencia fue considerado como “Patrón de Referencia Internacional” por la OMS, persistiendo esta recomendación hasta nuestros días.

Esta es la técnica más utilizada y forma parte de diferentes tecnologías, como los analizadores hematológicos automatizados, analizadores gasométricos, CO-oxímetros y sistemas point-of-care.

Una vez extraída la muestra sanguínea y colocada en el analizador, se aspira una parte de ella hacia una cámara donde se preparan para la medición. Un primer agente rompe la

membrana de los hematíes y libera la hemoglobina del interior. Posteriormente, se añade el reactivo de Drabkin (*ferrocianuro de potasio y cianuro de potasio*), para convertir la hemoglobina en cianometahemoglobina. El *ferrocianuro de potasio*, oxida el hierro ferroso a forma de hierro férrico, de forma que la hemoglobina se convierte en metahemoglobina. Con la unión posterior de *cianuro de potasio*, el compuesto se convierte en un complejo estable, coloreado. La absorbancia del complejo es directamente proporcional a la concentración de hemoglobina, y esta absorbancia se mide por medio de un fotómetro a una longitud de onda 540 nm, siguiendo la Ley de Lambert-Beer.

Presenta varias ventajas: (1) ofrece una buena exactitud ya que utiliza una solución estándar internacional que está validada por el ICSH, (2) a excepción de la sulfohemoglobina, el resto de las fracciones de la hemoglobina pueden ser determinadas. Pero por otro lado, las proteínas plasmáticas, el recuento de leucocitos, los lípidos y la bilirrubina puede producir turbidez en la muestra y alterar la medición por este método⁷⁷. Además, el reactivo cianuro es tóxico, y se ha considerado como un riesgo potencial.

Por eso, se han propuesto reactivos alternativos como la *azida sódica* y el *lauril sulfato sódico* que convierten la hemoglobina en azidahemoglobina y en sulfato de hemoglobina respectivamente⁷⁸ que son menos tóxicos.

Método Lauril-Sulfato sódico

El lauril sulfato sódico (LSL) es un compuesto que lisa la membrana de los hematíes. La reacción química comienza por una alteración de la globina y una oxidación del grupo hemo-. A continuación, los grupos hidrofílicos del SLS se pueden unir al grupo hemo- y formar un complejo estable, coloreado, llamado *lauril sulfato de sodio-metahemoglobina* (LSL-MetHb), que tiene un pico máximo de absorción de 555 nm⁷⁹. La detección de la concentración de la hemoglobina, se realiza aplicando un método fotométrico, basado igualmente en la ley de Lambert-Beer: un diodo emisor de luz (LED) envía un haz de luz monocromática que atraviesa el complejo, el cual absorbe parte de esa luz. La absorbancia es medida por un fotodiodo, y es proporcional a la concentración de la hemoglobina.

Se utiliza en analizadores hematológicos automáticos de cuarta generación, como los de la casa Sysmex®, ya que presenta unos niveles de exactitud y precisión similares al método de referencia, con la ventaja de ser menos tóxico y que sus valores no se afectan por niveles elevados de lípidos o leucocitos.

Sin embargo, es un complejo inestable a largo plazo, por lo que precisa calibración con sangre cuya hemoglobina haya sido medida con el método de referencia.

Método de la azida-metahemoglobina (azida-MetHb)

Se basa en la conversión de la hemoglobina en azida-MetHb, que es un compuesto estable y que presenta un espectro de absorción casi idéntico a la ciano-MetHb, con la diferencia de que es menos tóxico⁷⁹. Son necesarios tres reactivos que se encuentran en las cubetas: (1) el *desoxicolato de sodio* que se disuelve y lisa las paredes celulares de los glóbulos rojos, liberando la hemoglobina de su interior, (2) el *nitrate de sodio* (NaNO₂) que oxida el hierro ferroso a hierro férrico, convirtiendo la hemoglobina en metahemoglobina, y (3) *ázida de sodio* (NaN₃) que se une a la metahemoglobina formando azida-MetHb. Su uso en analizadores automatizados no está recomendado por el potencial explosivo de la azida sódica, pero sí que ha sido adaptado a sistemas portátiles, como el HemoCue® HB 201+ (Ängelholm, Sweden).

3.7.2. Escala Colorimétrica de Hemoglobina

La Organización Mundial de la Salud ha desarrollado un método colorimétrico para medir la concentración de hemoglobina: Escala Colorimétrica de Hemoglobina (ECH)⁸⁰. Esta prueba es de fácil realización, económica y ha sido señalada como potencialmente útil para el diagnóstico de anemia en países en desarrollo. La Escala Colorimétrica de Hemoglobina constituye una herramienta útil para la identificación de anemia cuando no se encuentran disponibles hemoglobinómetros digitales u otros métodos de laboratorio.

Para utilizar este método, se necesita una gota de sangre que se deposita en una tira de papel absorbente y su color se compara con los de la escala, que son seis tonalidades de rojo que representan las concentraciones de hemoglobina de 4, 6, 8, 10, 12 y 14 g/dl.

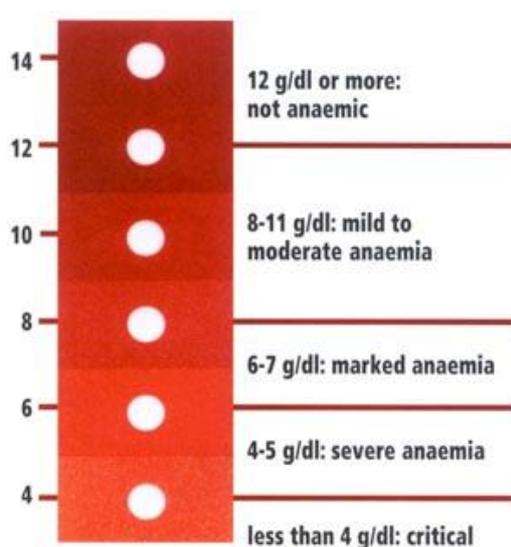


Figura 7. Escala colorimétrica de hemoglobina (según la OMS).

3.7.3. Pulsi CO- oximetría (método no invasivo)

La pulsión CO-oximetría se fundamenta en dos aspectos: la pulsioximetría y la CO-oximetría.

-La *pulsioximetría* es un método no invasivo que permite determinar el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina en sangre arterial de un paciente. Precisa de un sensor colocado en una parte del cuerpo relativamente translúcida y donde exista un flujo arterial (por el componente pulsátil), como ocurre en los dedos de la mano o en el lóbulo de la oreja. El sensor, llamado pulsioxímetro, posee un fotoemisor el cual emite un haz de luz de longitudes de onda conocida, y un fotorreceptor que mide la absorbancia de cada longitud de onda después de atravesar el lecho vascular arterial (excluye sangre venosa, piel, hueso, grasa).

Fundamento de la Pulsioximetría

El principio físico que permite al pulsioxímetro medir la saturación de oxígeno de la hemoglobina, es que la sangre, al igual que la hemoglobina, cambia de color dependiendo de sus uniones al oxígeno. Y esto se traduce en distintos picos de absorbancia a distintas longitudes de onda.

Como hay dos tipos de hemoglobinas relevantes para la oxigenación, la oxihemoglobina y la deoxihemoglobina, se necesitan como mínimo dos longitudes de onda: una roja y otra infrarroja.

Para aislar la señal arterial del resto de tejidos (piel, huesos, músculos, capilares) el oxímetro de pulso analiza solamente la parte pulsátil de la señal óptica, que corresponde a la sangre que circula por las arterias, cuyo principal componente es la oxihemoglobina.

La oxihemoglobina absorbe poca luz roja, y es la razón por la que la sangre arterial presenta un color rojo intenso. Pero conforme la saturación de oxígeno desciende y aumenta la concentración de deoxihemoglobina, se absorbe más luz roja, de forma que la sangre oscurece.

Para seleccionar estos dos tipos de hemoglobina, los pulsioxímetros utilizan dos longitudes de onda de 660 nm (roja) y 940 nm (infrarroja), que son específicos para ellas.

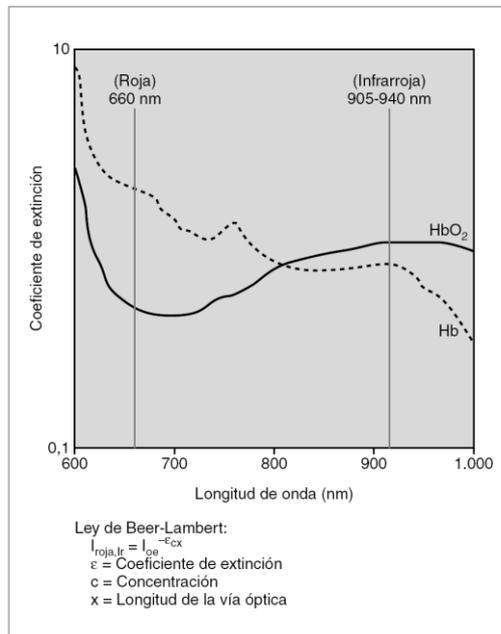


Figura 8. Espectro de absorción para la luz roja e infrarroja

Como se aprecia en la figura, en la región del rojo, la oxihemoglobina (HbO₂) presenta un coeficiente de extinción óptica inferior a la deoxihemoglobina (Hb).

Estas diferencias encontradas en los dos colores en los que varía la hemoglobina, permite que los cambios ópticos sean más fáciles de medir.

El pulsioxímetro se compone de un *emisor de luz* roja e infrarroja que atraviesa la zona donde existe un buen flujo de sangre, y un *fotorreceptor* que recibe la luz que ha atravesado dicha zona.

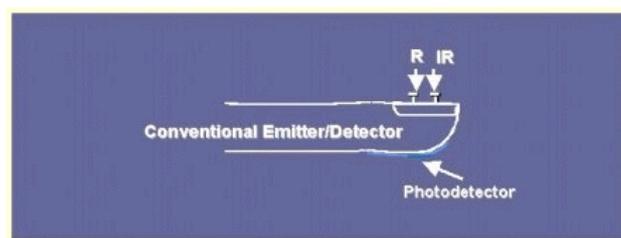


Figura 9. Esquema de funcionamiento de un pulsioxímetro

El fotorreceptor sensa la absorción de luz roja e infrarroja, y el ratio de luz pulsátil/no pulsátil en las longitudes de onda definidas. La información del ratio de luz roja/infrarroja se procesa y se envía como señal de saturación arterial de oxígeno. Habitualmente una ratio de 0,5 equivale a una saturación del 100%, una ratio de 1 equivale a una saturación del 82% y una ratio de 2 equivale a un 0% de saturación.

CO-Oximetría

Esta técnica está incorporada en la mayoría de los analizadores de gases sanguíneos, de forma, que además de darnos información del contenido de oxígeno, también informan cuantitativamente de los derivados de las hemoglobinas⁸⁷. Es una técnica espectrofotométrica, basada en el principio de que la hemoglobina total y de cada una de sus fracciones, presentan picos de absorbancia a diferentes longitudes de onda, y por tanto, presentan un espectro específico que sigue la Ley de Lambert-Beer. La medición comienza con un agente físico o químico que lisa la membrana de los hematíes, y libera la hemoglobina del interior⁷⁹. Un haz de luz de múltiples longitudes de onda mide la absorbancia de cada tipo de hemoglobina (O₂ Hb, H₂Hb, CO_Hb, Sulf_Hb, Met_Hb). El rango de absorción varía entre los 520-620nm.

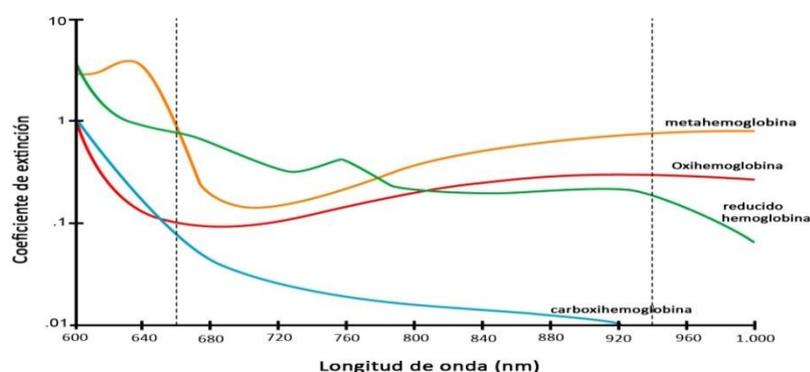


Figura 10. Curvas de absorbancia características de cada derivado de la hemoglobina

Es una técnica rápida, fácil de manejar, requiere un volumen muy pequeño de muestra y no se ve interferida por la existencia de un recuento elevado de leucocitos, aunque sí por la hiperlipidemia.

Sin embargo, también presenta sus desventajas: en el caso de la CO_Hb el análisis es satisfactorio con niveles superiores al rango de referencia (CO_Hb > 0,05%) pero no es capaz de detectar niveles inferiores, que en el caso de los recién nacidos prematuros podría ser tóxica. Por otro lado, las hemoglobinas diferentes a la A, como la hemoglobina fetal (Hb_F), hemoglobina Kansas y hemoglobina Yakima entre otras, presentan un espectro de absorbancia diferente a la hemoglobina A, que puede ocasionar errores de lectura, como una falsa elevación de CO_Hb o de Met_Hb en presencia de Hb_F.

Por otro lado, la administración de hidroxocobalamina o azul de metileno, produce interferencias en la determinación de los niveles de hemoglobina.

Para evitar alteraciones de la muestra, que puedan falsear los resultados, es importante tener en cuenta las siguientes medidas de precaución: (a) extraer la muestra en una

jeringa adaptada al CO-oxímetro, y que tenga la proporción adecuada para evitar que se diluya o que se coagule la sangre, (b) realizar una correcta homogeneización de la muestra una vez extraída, para que se distribuya correctamente el anticoagulante, (c) purgar la muestra para extraer las burbujas de aire que puedan quedar contenidas, y (d) procesarla en el menor tiempo posible, siendo el tiempo máximo de conservación a temperatura ambiente de 30 minutos.

Integrando las dos técnicas expuestas, pulsioximetría y CO-Oximetría, se obtiene la pulsioximetría más avanzada, capaz de emitir hasta doce longitudes de onda. La ventaja que presentan es que no es necesario extraer una muestra de sangre sino que es el dedo de la mano el que actúa como “cubeta”, y es la sangre que circula por él, la que es sometida al análisis espectrofotométrico.

3.8. Analizadores point-of-care testing (POCT)

3.8.1. GEM® Premier™ 4000 (*Instrumentation Laboratory*)

El analizador portátil GEM® Premier™ 4000 (GP 4000) es un sistema compacto (46 x 31 x 38 cm) y portátil (20Kg) capaz de realizar el análisis simultáneo de la medida de pH, pO₂, pCO₂, electrolitos (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺), glucosa, lactato, y CO-oximetría (hemoglobina total, carboxihemoglobina (COHb), metahemoglobina (MetHb), oxihemoglobina (O₂Hb), desoxihemoglobina (HHb) y hematocrito (Hct)) en sangre arterial, venosa o mixta⁸¹.

Por sus características físicas, está diseñado como sistema POCT, presente en áreas de urgencias y quirófanos, pero también en laboratorios.



Figura 11. GEM® Premier™ 4000

El sistema incluye dos componentes: el analizador en sí, y un cartucho válido para 30 días (GEM® Premier™ 4000 PAK). El cartucho, contienen todos los componentes necesarios para el análisis: 4 soluciones para el proceso de control (PC) o autocalibrado, sensores electroquímicos, reactantes, una célula óptica para las medidas de CO-oximetría, y contenedores de residuos. Por cada parámetro, los métodos analíticos y los rangos de valor se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Parámetros medidos y calculados en el GEM® Premier™ 4000

Parámetro medido	Método analítico	Rango
pH	Potenciometría	6,8 – 8,0
pCO₂	Potenciometría	0 – 150 mmHg
pO₂	Potenciometría	0 – 800 mmHg
Na⁺	Potenciometría	100 – 200 mM
K⁺	Potenciometría	0,1 – 20 mM
Cl⁻	Potenciometría	40 - 170 mM
Ca²⁺	Potenciometría	0,1 - 5,00 mM
Hct	Conductividad	15% - 75%
Glucosa	Amperometría	0,2 – 41,6 mM
Lactato	Amperometría	0,1 – 20 mM
tHb	CO-oximetría	50 – 230 g/L
O₂Hb	CO-oximetría	0% - 100%
COHb	CO-oximetría	0% - 100%
MetHb	CO-oximetría	0% - 100%
HHb	CO-oximetría	0% - 100%

Extraído De Béneau-Burnat B. GEM®Premier™ 4000: a compact blood gas CO-Oximeter and electrolyte analyzer for point-of-care and laboratory testing⁸².

Hasta otros 25 parámetros, son calculados a partir de estos valores. Los principales son: tCO₂ (mM), HCO₃⁻ (mM), SO₂ (%), EB (mmol/L), Ca⁺² a pH 7,40 (mM), p50 (mmHg),

Una vez instalado el analizador, se necesitan 40 minutos para que se equilibre la temperatura del sistema, y a continuación, 20 minutos más para el proceso de validación del cartucho.

Existen cartuchos con diferentes capacidades, de 75, 150, 300 y 450 análisis, y en el analizador se puede configurar qué tipo de análisis deseamos: desde los más amplios (gasometría, CO-oximetría, electrolitos, glucosa, lactato) hasta los más restrictivos (gasometría, CO-oximetría).

El usuario puede comprobar el estado del cartucho, en cuanto a los tipos de tests que se realizan y los números de análisis que quedan antes de que expire y necesite ser sustituido. En caso de que el cartucho esté vacío o caducado, aparece una alarma de aviso en la pantalla del analizador.

Los valores de las soluciones PC (A, B, C y D) están codificados en un chip en cada cartucho, el cual, lo lee el analizador tras la inserción del cartucho. Para validar cada cartucho, se necesitan dos validaciones de calibración externa. Una vez que éstas se han producido, el cartucho es válido para el análisis. A partir de este momento, el sistema de control iQM® asume el control del sistema analítico, con las soluciones PC. Cada una de las

soluciones A, B, C y D son chequeadas con una frecuencia determinada, que oscilan entre los 30 segundos y las 4 horas. Si en estos chequeos no se detectan cambios clínicos significativos, el sistema continúa autocalibrándose a intervalos regulares. Si se detecta algún cambio, el sistema de control iQM® diagnostica automáticamente el fallo e intenta corregir el error antes de realizar un nuevo análisis. En caso de que la acción correctora no se lleve con éxito, el sistema iQM® bloquea la medida de los analitos afectados, de forma que éstos no estarán disponibles en el análisis de las siguientes muestras.

Cada muestra sanguínea se recoge en una jeringa especial para el análisis, de 150 µl, que contienen una pequeña cantidad de heparina en su interior (en forma de heparina de litio, por su nula interacción con la determinación de iones en sangre). Antes de analizar la muestra, hay que mover la jeringa para homogeneizar la muestra con el anticoagulante, y expeler las burbujas de aire que puedan quedar contenidas en su interior.

Instrumentation Laboratory recomienda una concentración de heparina de 20 a 25 IU/ml de sangre total, para prevenir la formación de coágulos.

La muestra es introducida en el analizador por aspiración. Se tardan 95 segundos en medir todos los parámetros, lo que da lugar a 20 muestras por hora, teniendo también en cuenta las calibraciones automáticas del sistema iQM®. Este tiempo se reduce a 70 segundos si no se mide la CO-Oximetría.

Cuando el sistema detecta una muestra insuficiente, burbujas o coágulos en la jeringa, cancela la medición y dispara un mensaje de alarma.

El operador se comunica con el sistema a través de una pantalla táctil, en la cual aparecen las instrucciones, los datos de calibración, los resultados del análisis y un video de entrenamiento.

El sistema contiene además, una pequeña impresora para copiar los resultados en papel y se guardan en el disco duro del sistema.

Los resultados de las mediciones se pueden ver afectados por interferencias con otras sustancias (Tabla 5). Requieren especial mención a las causas de interferencia de la CO-oximetría: la turbidez, la hemólisis, la hiperbilirrubinemia, el azul de metileno y la hidroxicoalamina, debido a su fuerte absorbancia en el mismo rango de longitudes de onda que la hemoglobina y sus derivados.

Tabla 5. Sustancias que causan interferencias en las mediciones del GEM® Premier™ 4000			
Sustancia	Parámetro afectado	Concentración de la sustancia para producir interferencia	Concentración máxima esperada en un ser vivo
Benzalconio	Ca ⁺²	5 mg/L	10mg/L
Bromuro	Cl ⁻	10mmol/L	25mmol/L
Floruro	Cl ⁻ , lactato	500mg/dl	1000mg/dl
Acido glicolico	Lactato	1mmol/L	2,4 mmol/L
Hemopure®*	Hematocrito	3,2 g/dl	> 6,0 g/dl
Hidroxibalamina	CO-oximetría	0,5 g/dl	1 g/dL
Hidroxiurea	Glucosa, lactato	0,8 mg/dl	2 mg/dl
Yoduro	Cl ⁻	3mmol/L	3 mmol/L
Oxalato	Cl ⁻ , lactato	500mg/dl	1000 mg/dl
Salicilato	Cl ⁻	4 mmol/L	2,9 mmol/L
Tiopental	pCO ₂ , Ca ⁺² , K ⁺	30mg/L. 50mg/L para el K ⁺	60 mg/L
Turbidez por hiperlipidemia	CO-oximetría	5% de turbidez creada por Intralipid®**	3% de intralipid crea una turbidez similar a 1500mg/dl de triglicéridos.

Hemopure®*: derivado de la sangre de la vaca. Intralipid®**: emulsión lipídica para perfusión.

Sin embargo, en el estudio llevado a cabo por Bénéaut-Burnat para evaluar el GP 4000 como analizador de gases POCT y de laboratorio⁸² no demostraron que la presencia de hemólisis, hiperbilirrubinemia, o lipemia, artefacto los resultados de la CO-Oximetría. De la misma forma, estudiaron las interferencias producidas por el azul de metileno y la hidroxibalamina y encontraron que las interferencias producidas por estos agentes ocurren cuando su concentración en sangre es superior a los 700 mg/L, (que ocurre sólo tras su administración endovenosa). Por tanto, si se obtiene una muestra sanguínea en un paciente en el que se le ha inyectado recientemente un antídoto, deberá tenerse en cuenta que los resultados de CO-oximetría pueden estar afectados.

En último lugar, la presencia de HbF también ha demostrado interferencias en el espectro de absorción de la hemoglobina y derivados, afectando principalmente a la medida de la carboxihemoglobina (COHb). Por este motivo, pueden existir falsas lecturas de niveles de COHb en neonatos con persistencia de HbF, pero también en β-talasemias.

En el GP 4000 se pueden corregir esta interferencia si se selecciona el modo de corrección de HbF antes de realizar la medición. Sin embargo, según el estudio de Bénéaut-Burnat, esta corrección manual no sería suficiente, y que los niveles de COHb continuarían resultando falsamente elevados.

En un futuro, se podrán añadir otros parámetros como creatinina y urea, que representarán una importante mejora en el análisis de pacientes en el área de urgencias. Otra ventaja del GP 4000 es la integración por medio de un sensor, del sistema de manejo de información (GEMweb® Plus) que permite controlar y acceder al analizador desde cualquier PC u otro GP 4000 localizado en cualquier lugar de la institución. Por otro lado, la compañía Instrumentation Laboratory junto con otras del mismo sector, trabajan para conseguir en un futuro próximo el manejo remoto de estos analizadores. En la Tabla 6 se resumen las ventajas y desventajas del GP 4000.

Tabla 6. Ventajas y desventajas del GEM® Premier™ 4000		
	Ventajas	Inconvenientes
Medioambiente	<ul style="list-style-type: none"> • Compacto • Portátil 	
Aprendizaje	<ul style="list-style-type: none"> • Entrenamiento rápido de los usuarios 	
Mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 	
Identificación de la muestra	<ul style="list-style-type: none"> • Scaneo del código de barras 	
Volumen de la muestra	<ul style="list-style-type: none"> • 65 µL 	
Rendimiento	<ul style="list-style-type: none"> • 20 muestras / hora • Resultados en 104 segundos • Apto para emergencias 	
Control calidad	<ul style="list-style-type: none"> • Automatizado iQM® 	
Visualización de resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados por encima o por debajo del rango, se muestran como < or >. • Los resultados se muestran en verde (dentro del rango), amarillo (fuera de rango) o rojo (fuera de rango y crítico). 	Para visualizar los resultados, hay que esperar el mensaje View Results y presionar la tecla.
Manejo de los reactantes	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del cartucho: 30 días. • No necesita mantenimiento • Visualización del número de tests aún disponibles y de los días que quedan para la caducidad del cartucho. 	Se necesitan 60 minutos para el calentamiento del cartucho y su validación.
Manejo de datos	<ul style="list-style-type: none"> • Pantalla táctil • Manejo del control de calidad 	
Bioseguridad	<ul style="list-style-type: none"> • No se manipulan residuos • Autolimpiado de la aguja aspiradora de la muestra tras cada análisis 	
Autonomía energética		20 min en caso de corte de luz (tras los cuales el cartucho es inservible).

3.8.2. ABL 800 FLEX (*Radiometer, Denmark*)

El analizador automático ABL 800 FLEX (ABL 800) es un analizador sanguíneo portátil, con unas dimensiones de 55 x 70 x 47 cm, y 33,9 kg de peso, configurable para la medición de gases arteriales (pH, pO₂, pCO₂), CO-oximetría (hemoglobina total y derivados), electrolitos (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺) y metabolitos como la glucosa, el lactato, la bilirrubina y la creatinina. Su método para la medición de la hemoglobina es la CO-oximetría⁸³.

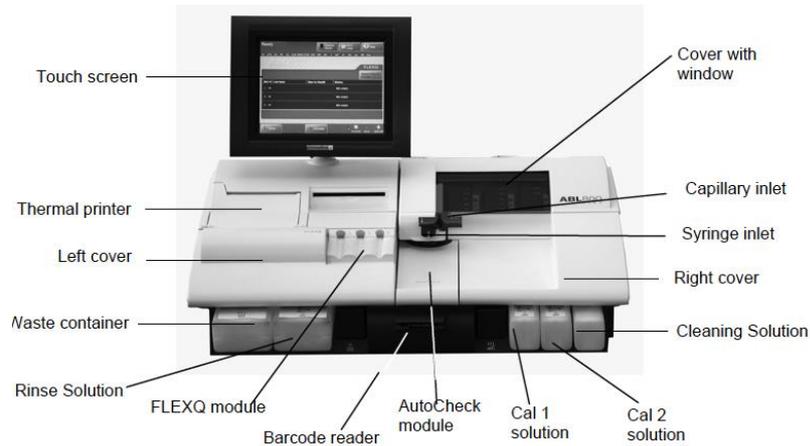


Figura 12. ABL 800 FLEX

El analizador es una unidad completa formada por diferentes módulos, cada uno de los cuales realiza una función específica y está controlada por un software.

Tabla 7. Parámetros medidos en el ABL 800 FLEX

Parámetro	Símbolo	Unidades	Rango	Método
pH	pH	pH	6.30-8.00	Potenciometría
Gases sanguíneos	$p\text{CO}_2$	mmHg	5.0-250	Potenciometría
-	$p\text{O}_2$	mmHg	0.0-800	Potenciometría
Electrolitos	$c\text{Cl}^-$	mmol/L	7-350	Potenciometría
-	$c\text{Ca}^{2+}$	mmol/L	0.20-9.99	Potenciometría
-	$c\text{K}^+$	mmol/L	0.5-25.0	Potenciometría
-	$c\text{Na}^+$	mmol/L	7-350	Potenciometría
Metabolitos	$c\text{Glu}$	mmol/L	0.0-60	Amperometría
-	$c\text{Lac}$	mmol/L	0.0-30	Amperometría
-	$c\text{Crea}$	$\mu\text{mol/L}$	10-1800	Amperometría
-	$ct\text{Bil}$	$\mu\text{mol/L}$ mg/L	0-1000	Amperometría
Oximetría	$ct\text{Hb}$	g/dl	0.00-27.7	CO-oximetría
-	$s\text{O}_2$	%	0.0-100.0	CO-oximetría
-	$F\text{O}_2\text{Hb}$	%	0.0-100.0	CO-oximetría
-	$F\text{COHb}$	%	0.0-100.0	CO-oximetría
-	$F\text{MetHb}$	%	0.0-100.0	CO-oximetría
-	$F\text{HHb}$	%	0.0-100.0	CO-oximetría
-	$F\text{HbF}$	%	0.0-100	CO-oximetría

El ABL 800 es reconocido ampliamente como modelo de referencia para los analizadores de urgencias. El espectrofotómetro utiliza hasta 128 longitudes de onda, y mide un rango completo de parámetros de oximetría, incluyendo la bilirrubina en sangre total. Las 128 longitudes de onda permiten revelar todos los detalles del espectro medido, proporcionando un plano espectral de alta precisión, pudiendo detectar y suprimiendo las interferencias de sustancias comunes.

El espectro de las interferencias de las sustancias comunes es almacenado en el software del ABL 800 FLEX. Posteriormente, el analizador compara el espectro modelo con el

espectro medio, y cualquier desviación causada por interferencias (lípidos, HbF, SulFHb, azul de metileno...) es detectada y suprimida, asegurando así una gran exactitud.

Tabla 8. Factores que presentan interferencias en las medidas del ABL 800 FLEX	
Sustancia	Interferencia
Anticoagulantes que contienen Na ⁺	Aumentan la concentración de Na ⁺
Anticoagulante EDTA	pH, pCO ₂ , Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺²
Tiocianuro (degradación del NTP)	Aumenta glucosa, lactato
Ácido glicólico	Aumenta lactato
Carboximetilcelulosa	Disminuye Ca ⁺²
Galactosa, glucosamina, maltosa	Aumenta glucosa
Halotano	pO ₂ (niveles irreales)
Intralipid	CO-oximetría
Azul de metileno	CO-oximetría
Bromuro, yoduro, sulfuro, perclorato	Aumentan Cl ⁻

Para la técnica de la oximetría, el ABL 800 hemoliza las muestras de sangre mediante vibración ultrasónica dentro de la cubeta de medición. De este modo, se elimina la posibilidad de que se mezcle con sangre no hemolizada, y elimina la presencia de coágulos o burbujas de aire que pudieran existir en la muestra.

Después de cada medida, el oxímetro realiza una limpieza ultrasónica de las paredes de vidrio de la cubeta, deshaciendo los depósitos antes de que se incrusten.

Las muestras sanguíneas han de recogerse en jeringas preheparinizadas, preferiblemente con *heparina de litio*, en una preparación seca, ya que la heparina líquida podría diluir la muestra. Hay que evitar las jeringas con *heparina sódica* puesto que interferirían en la medida del Na⁺ y del Ca⁺² (éste por su participación en la coagulación) y de la *heparina equilibrada con electrolitos*, ya que falsearía el valor de los electrolitos sanguíneos.

Radiometer posee una gran variedad de jeringas especializadas para los análisis sanguíneos. Para analizar sangre arterial, recomienda las jeringas *PICCO50*, de 2 mL, válidas tanto para la aspiración directa de sangre arterial como a través de una línea arterial.

Antes de realizar la medición, es necesario homogeneizar bien la muestra dentro de la jeringa para evitar la formación de coágulos, y purgar la muestra para eliminar las burbujas de aire.

El sistema ABL 800, posee un sistema de control de calidad automático que elimina la necesidad de realizar controles de calidad manuales. Con éstos se consigue evaluar la exactitud y precisión de las medidas de forma rutinaria y asegurar que los resultados obtenidos de las muestras son exactos.

Hay cuatro niveles de control de calidad contenidos en ampollas, que se cargan de forma fácil en el módulo AutoCheck del ABL 800 FLEX. Cada ampolla contiene soluciones de control con unos valores predeterminados que cubren el rango clínicamente relevante de un parámetro en concreto, con el objetivo de simular que fuera la muestra de un paciente. De esta forma, proporciona un control del funcionamiento del aparato en la medición de parámetros en niveles bajos, normales y altos.

Las ampollas van identificadas mediante un código de barras que contiene información sobre el tipo de solución, el número de lote, el valor asignado y la fecha de caducidad.

La frecuencia de los controles de calidad se pueden programar según las necesidades del operador o siguiendo las leyes que regulan los controles de calidad de cada país.

3.9. Sysmex XE-5000 *(Roche Diagnostics, S.L.)*

En el laboratorio central de nuestro centro, está presente el analizador hematológico Sysmex XE-5000 (Sysmex). Presenta unas dimensiones de 70 x 91 x 71 cm de ancho/alto/profundo, y 80 kg de peso⁸⁴. El analizador utiliza el poder de las tecnologías de citometría de flujo fluorescente y enfoque hidrodinámico, que le proporcionan la sensibilidad necesaria para medir y diferenciar distintos tipos celulares en sangre total y fluidos corporales. La tecnología fluorescente y enfoque hidrodinámico permiten al Sysmex diferenciar las poblaciones normales de leucocitos, eritrocitos y plaquetas de las anormales.

El analizador es eficiente, ofreciendo un flujo de trabajo que alcanza el análisis de hasta 150 muestras por hora, permitiendo un mejor tiempo de respuesta.



Figura 13. Sysmex XE-5000

Tabla 9. Parámetros medidos en el Sysmex XE-5000	
Parámetro	Método
Eritroblastos	Fluorescencia
Granulocitos inmaduros	Fluorescencia
Plaquetas	Impedancia, enfoque hidrodinámico
Hemoglobina	Lauril Sulfato de Sodio
Hematocrito	Impedancia, enfoque hidrodinámico
Reticulocitos	Fluorescencia
Contenido de Hb en el reticulocito	Fluorescencia
Fracción de plaquetas inmaduras	Fluorescencia
Células progenitoras hematopoyéticas	Impedancia y radiofrecuencia
7 parámetros de fluidos corporales (WBC, RBC, MN%, MN#, PMN%, PMN#, TC-BF#)	Fluorescencia más impedancia

La medición de la hemoglobina se realiza por el método del lauril sulfato sódico (SLS). Para ello, utiliza un reactivo, el SULFOSYSER, (de baja toxicidad por no contener cianuro), el cual lisa la membrana de los hematíes liberando la hemoglobina. El mismo reactivo se combina con la hemoglobina para formar un compuesto estable durante unas horas, con un pico de absorbancia a 539 nm, que le permite ser analizado espectrofotométricamente para calcular la concentración de hemoglobina. El reactivo ofrece la ventaja de permitir la medida de las distintas fracciones de la hemoglobina, como la deoxihemoglobina, carboxihemoglobina, oxihemoglobina y metahemoglobina.

El método del lauril sulfato sódico presenta unos niveles de exactitud y precisión similares al método de la ciano-MetHb por lo que ha sido adaptado a diversos analizadores hematológicos. Sin embargo, el compuesto formado por el lauril sulfato y la hemoglobina es inestable a largo plazo, impidiendo la calibración del analizador por este método, y precisando por tanto, calibrarse con sangre cuya hemoglobina haya sido medida por el método de referencia.

Los resultados de la concentración de hemoglobina pueden verse afectados en presencia de lípidos, leucocitosis o proteínas anormales del plasma, ya que aumentan la turbidez de la muestra. En este caso, sería necesario hacer medidas del blanco del plasma para confirmar los resultados obtenidos.

El Sysmex se autocalibra diariamente de las partes mecánicas y fotométricas, usando los calibradores internos que tiene referidos al método del ICSH.

A parte de la calibración, existen 2 tipos de controles externos: control abierto y control cerrado. El primero sirve para evaluar la exactitud y precisión de las medidas cuando éstas se realizan en modo manual. El control cerrado, sigue exactamente el mismo principio, pero sirve para cuando el aparato trabaja en modo automático.

Las muestras sanguíneas son introducidas en tubos EDTA para hematimetría de 3ml y llegan al laboratorio central a través del sistema de tubos neumáticos del Hospital.

Los tubos EDTA contienen como anticoagulante el EDTA K3 (sal tripotásica del ácido etilén-diamino-tetraacético).

Una vez que son recibidos en el laboratorio, el tiempo que transcurre entre la fase analítica y la validación de los resultados es variable entre 20 y 35 minutos.

3.10. Radical_7 Pulse CO-Oximeter_(Masimo Corp., CA, USA)

3.10.1. Descripción del monitor

El *Radical_7* es un monitor portátil, presente en el mercado desde 2007, que nos informa de forma continua y no invasiva de la concentración de hemoglobina y sus derivados, además de otros parámetros fisiológicos que hasta ahora, necesitaban procedimientos invasivos para conocerlos⁸⁵.

Consta de tres componentes principales: un sensor adhesivo (R2-25a) que se coloca en el dedo, un cable que conecta el sensor con el monitor (R2-25r) y el monitor con pantalla LCD dónde aparecen los parámetros medidos.

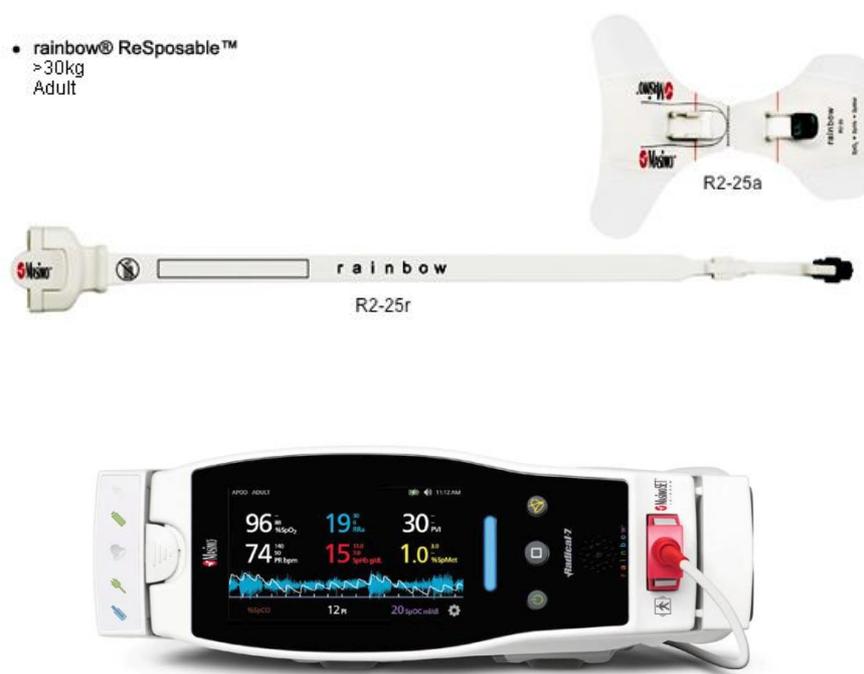


Figura 14. Radical_7 Pulse CO-Oximeter y sus sensores

Los parámetros medidos por el monitor *Radical_7* son: la hemoglobina total (SpHb®) la saturación arterial de oxígeno (SpO2), el porcentaje de metahemoglobina (SpMet®), el porcentaje de carboxihemoglobina (SpCO®), el contenido total de oxígeno en la sangre (SpOC™), la frecuencia cardíaca, el índice de perfusión (IP), y el índice de variabilidad pletismográfica (PVI).

También aporta gráficos de tendencias de la onda pletismográfica, señal de identificación y indicador de calidad de la señal (Signal IQ®).

Está provisto de una avanzada tecnología de pulsioximetría, que permite en condiciones de baja perfusión y/o de movimiento, continuar realizando las mediciones

3.10.2. Tecnología SET

El *Radical_7* utiliza la tecnología de pulsioximetría SET (*signal extraction technology*) que consiste en filtros adaptativos y técnicas avanzadas de procesamiento de señales, que permiten encontrar la señal arterial en situaciones de movimiento del paciente o de baja perfusión del dedo, proporcionando una monitorización precisa de la saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca sin hacer saltar falsas alarmas (que sí ocurren con los pulsioxímetros convencionales). La tecnología Masimo SET parte de la base que no sólo la sangre arterial está en movimiento, sino también la venosa. Y utiliza motores de procesamiento de señal en paralelo (DST®, FST®, SST™ y MST™) para separar la señal arterial de las fuentes de ruido -incluyendo a la señal venosa-. Con esta tecnología se han reducido un 95% de falsas alarmas, mientras que la detección de alarmas reales ha aumentado a más del 97%, incluso durante condiciones adversas de movimiento y baja perfusión.

3.10.3. Técnica de medición: pulsi CO-oximetría

La pulsi CO-Oximetría es una técnica continua y no invasiva que permite medir los valores de SpO₂, SpHb, SpCO, y SpMet como ya hemos descrito anteriormente en el apartado 3.7.3.

El *Radical_7* utiliza el sensor (R2-25a) colocado en la punta del dedo, que emite un haz de luz de hasta 7 longitudes de onda para distinguir entre la sangre oxigenada (oxihemoglobina), la sangre desoxigenada (desoxihemoglobina), la sangre con monóxido de carbono (carboxihemoglobina), la sangre oxidada (methemoglobina), y el plasma sanguíneo.



Figura 15. Sensor R2-25a de un solo uso que se coloca en el dedo de la mano

El sensor consta de varios diodos emisores de luz (LEDs), y de un diodo receptor. Los LEDs emiten un haz de luz por la parte dorsal del dedo, de 7 longitudes de onda que varían entre los 500 y los 1400 nm, y que atraviesa el lecho vascular (por ejemplo, un dedo, una mano, un pie). A continuación, el diodo receptor, colocado en la parte ventral del dedo, recibe la señal y la convierte en una señal electrónica y la envía al *Radical_7* para el cálculo.

Se miden los cambios en la luz absorbida durante un ciclo de sangre pulsátil. El espectro de absorción de cada fracción de la hemoglobina es específico para cada longitud de onda. Para que no haya interferencias con la luz ambiental, el sensor ha de ser cubierto con una capucha de color negro, que provee el fabricante.

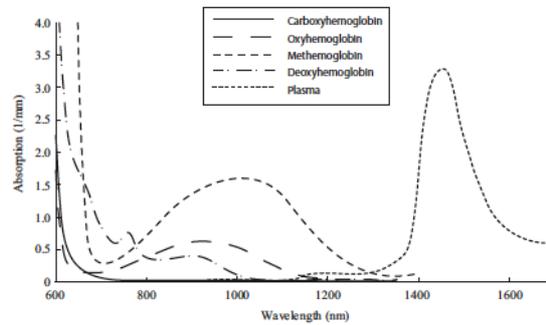


Figura 16: Curvas de absorbancia de cada derivado de la hemoglobina.

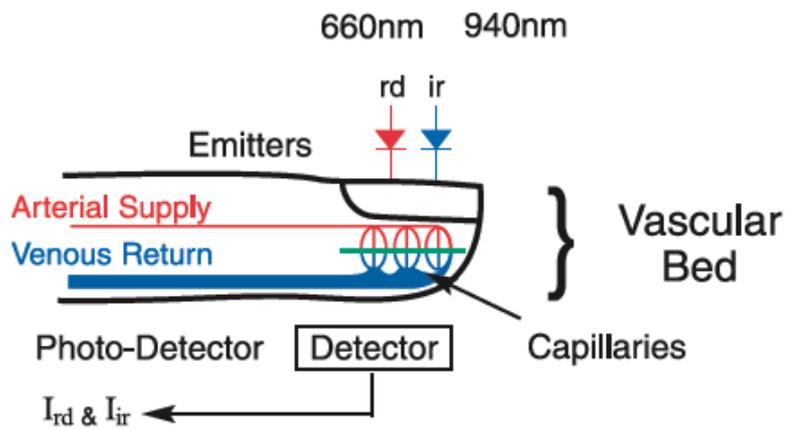


Figura 17. Ejemplo de funcionamiento el pulsioxímetro del Radical_7

Cable R2-25r: conecta el sensor del dedo con el cable del monitor.





Figura 18. Cable R2-25r: conecta el sensor del dedo (R2-25a) con el cable del monitor.
Cable adaptador: conecta el cable R2-25r al monitor *Radical_7*.



Figura 19. Montaje final de los sensores R2-25 a, R2-25r, y cable conector.

Una vez que el monitor *Radical_7* recibe la señal del sensor, utiliza la tecnología para la extracción de la señal (Masimo Rainbow SET) mediante procesadores de señal multivariante y algoritmos incluidos en su sistema, para calcular la saturación de oxígeno funcional del paciente (SpO2 (%)), los niveles de carboxihemoglobina (SpCO (%)), de metahemoglobina (SpMet (%)), la concentración total de hemoglobina (SpHb (g/dl)), y la frecuencia cardíaca (FC (lpm)).

Estas señales las emite de forma continua en pantalla, siendo la SpHb expresada en g/dl y SpCO y la SpMet en porcentajes de la hemoglobina total (%). También la SpO2 expresada en porcentaje, y la frecuencia cardíaca expresada en latidos/minuto aparecen en la pantalla del monitor.

En resumen:

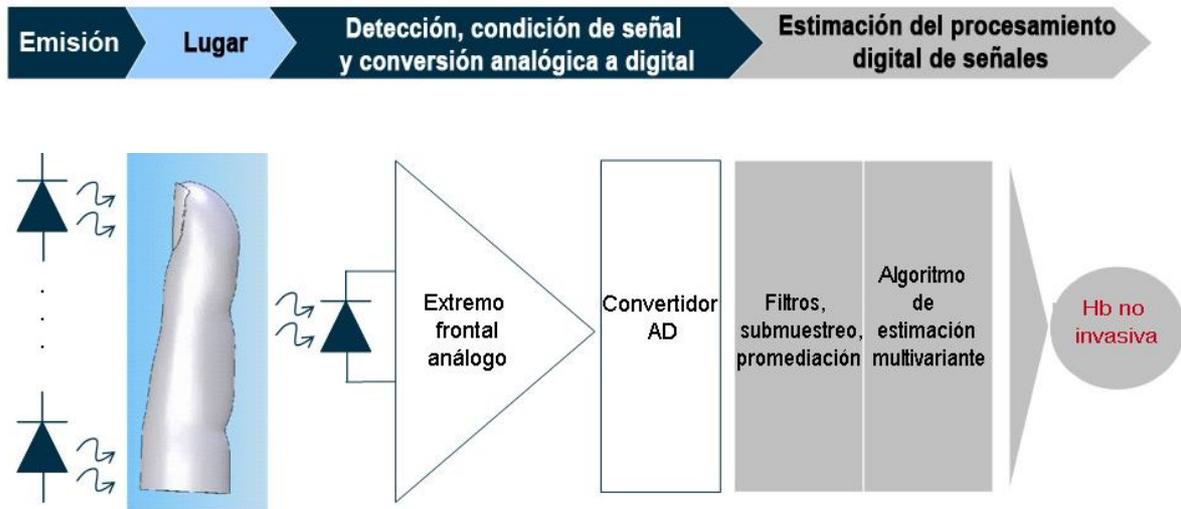


Figura 20. Resumen del funcionamiento de la pulsioximetría

3.10.4. Descripción de los parámetros medidos

-**SpHb**: hemoglobina total no invasiva.

-**SpO2**: saturación de oxígeno funcional; es decir, la cantidad de oxihemoglobina, expresada como porcentaje de la cantidad de hemoglobina que está disponible para transportar oxígeno.

-**SpCO, SpMet, SpOC**: carboxihemoglobina no invasiva, metahemoglobina no invasiva y contenido arterial de oxígeno en sangre.

-**Frecuencia cardíaca**: puede diferir de la frecuencia cardíaca medida por el ECG, debido a la diferencia de tiempo promedio en el que se toma la señal. También puede existir diferencia entre la actividad eléctrica del corazón y la pulsación arterial periférica.

-**Índice de perfusión (IP)**: es un valor numérico indicativo de la fuerza del pulso, calculado como el porcentaje de la señal pulsátil con respecto a la no pulsátil. El IP puede ser utilizado como herramienta diagnóstica de baja perfusión, o para encontrar el sitio mejor perfundido y monitorizar los cambios fisiológicos en el paciente. Muestra un rango que oscila entre 0,02% a 20%. El fabricante recomienda un valor superior a 1% para considerar que el sitio donde se realiza la medición está bien perfundido.

-**Índice de variabilidad pulsátil (IVP)**: es una medida de los cambios dinámicos o pletismográficos que ocurren en el IP durante el ciclo respiratorio, debido a variaciones en el tono vascular, en el volumen de sangre circulante, y en las excursiones de presión intratorácica.

El cálculo se lleva a cabo midiendo los cambios del IP en un intervalo de tiempo dónde han ocurrido uno o más ciclos respiratorios completos. El PVI se muestra como un porcentaje (0 -100%).

-Indicador de la señal de calidad (SIQ): es la señal visual de la calidad de la pletismografía, y alerta cuando no existe una adecuada señal pulsátil, por ejemplo, con el movimiento, ya que la onda de pletismografía se distorsiona y puede aparecer artefactada. Cuando la señal es muy baja, la exactitud de la medición puede estar comprometida y se muestra un mensaje como “Low SpO2 SIQ”, “Low SpMet SIQ”, “Low SpCO SIQ”, y “Low SpHb SIQ”, indicando que se ha de ir con precaución a la hora de interpretar los resultados.

3.10.5 Artefactos que interfieren con el sistema de medida

Se han identificado diferentes factores que artefactan la lectura de SpO2, SpHb, SpCO2 y SpMet, como son los niveles elevados de bilirrubina en sangre, la presencia de esmalte en la uña, las dishemoglobinas, los colorantes (verde de indocianina, azul de metileno), la luz ambiental, y la baja perfusión periférica por vasoconstricción (hipovolemia, hipotermia).

3.10.6 Causas de la heterogeneidad de los resultados publicados

Existen numerosos estudios publicados del *Radical_7*, en los cuales los resultados son muy heterogéneos, con diferencias significativas tanto en el sesgo encontrado como en las conclusiones derivadas de los mismos. Existen varios factores que pueden explicar esta variabilidad: (1) la *población* a estudio ha sido variada, desde voluntarios sanos⁸⁶, niños⁸⁷ o embarazadas^{88,89}; (2) diferentes *escenarios quirúrgicos* (cirugía hepática⁹⁰, cesáreas⁹¹, o pacientes críticos ingresados en UCI⁹²; (3) el *método de medición de hemoglobina de referencia* con el que se han comparado (lauril-sulfato⁹³ o CO-oximetría⁹⁴; (4) el tipo de muestra sanguínea con la que se ha comparado, *arterial o venosa* y (5) la *versión del software* y del sensor R2-25 utilizado.

3.10.6.a Población

Existen diferencias en la vascularización periférica de adultos sanos con respecto a adultos diabéticos o fumadores, embarazadas, pacientes con vasculopatía periféricos o aquellos pacientes que hayan recibido quimioterapia⁹⁵. Todo esto puede inducir errores o artefactos en la medición.

Voluntarios sanos

Los primeros estudios del *Radical_7* se realizaron en población sana y voluntaria⁸⁶ a la que se les practicó una hemodilución normovolémica (extrayendo un volumen de sangre de 500 ml y reemplazándolo con cristaloideos), con el fin de simular un estado anémico. En esta población el *Radical_7* mostró unos excelentes resultados al compararlo con la máquina de referencia, con un sesgo de 0,15 g/dl, una precisión de 0,92 g/dl y un coeficiente de correlación de 0,88.

3.10.6.b Escenarios quirúrgicos

Cesárea

El *Radical_7* ha sido estudiado en la población obstetra sometida a cesárea electiva^{88,89}, donde se ha comparado la SpHb con respecto a la máquina de referencia en tres momentos: (1) basal, (2) inmediatamente después de la cesárea, (3) a las 24 h de la cesárea. El mejor resultado fue en el momento inmediato post-cesárea (sesgo 0,14 g/dl), el cual se caracteriza por cambios en el índice cardíaco, volumen intravascular, cambios en las resistencias vasculares secundarios al bloqueo neuroaxial y a la administración de vasoconstrictores y oxitocina⁹⁶. Sin embargo, en situaciones más fisiológicas (antes de la cesárea y a las 24 horas de ella) el sesgo fue mayor (1,22 y 1,36 g/dl respectivamente) así como los límites de acuerdo. Unos resultados similares fueron encontrados por el grupo de Skelton⁹¹ donde además del *Radical_7* compararon otro analizador portátil, el HemoCue® HB 201+ (Ängelholm, Sweden). La medición la realizaron en dos momentos: antes de la cesárea y después de la cesárea. En ambos momentos, el sesgo presentado por el *Radical_7* fue mayor que el del HemoCue, aunque estas diferencias se incrementaron al final de la cirugía: -0,6 vs -0,09 g/dl para *Radical_7* y HemoCue respectivamente antes de la cesárea, y -1,56 vs 0,09 g/dl al final de la misma. El 53% de los datos del *Radical_7* presentaban diferencias inferiores a 1g/dl en el primer momento mientras que después de la cesárea, el porcentaje disminuyó al 27%.

Cirugía mayor abdominal – pélvica- vascular

El *Radical_7* ha sido estudiado en cirugía mayor abdominal: Applegate⁹⁷ incluyó a 92 pacientes sometidos a cirugía abdominal, cáncer pélvico o cirugía mayor vascular. La diferencia media entre las medidas del *Radical_7* y la máquina de referencia fue de 0,5 g/dl, y el 51,4% de los pares de muestras presentaban diferencias inferiores a 1 g/dl. Cuando estudiaron los posibles factores que podían afectar a estos resultados, encontraron que la exactitud del monitor *Radical_7* mejoraba cuando mayor era la profundidad anestésica (SEDLINE < 30), y cuando el IP era inferior a 1. Sin embargo, en

pacientes hipotensos con TAM < 70, o con valores de hemoglobina < 9 g/dl o con pérdidas sanguíneas >1000 ml, el *Radical_7* perdía exactitud.

En otro estudio en el que se incluían 25 pacientes quirúrgicos de diferentes especialidades⁹⁸, la correlación global entre el *Radical_7* y el laboratorio fue del $r = 0,77$ ($p < 0,001$). También encontraron diferencias en este coeficiente de correlación según las distintas especialidades quirúrgicas (cirugía general, neurocirugía, urología y ORL), encontrando una peor la correlación en pacientes de urología y neurocirugía. Sin embargo, la proporción de pacientes y muestras obtenidas no son similares entre los grupos, lo que podría suponer una limitación al estudio.

Otro grupo de estudio fueron los pacientes sometidos a cirugía urológica⁹³ en los que también se comparó el *Radical_7* y el HemoCue con respecto al laboratorio. El HemoCue presentó una mejor correlación que el *Radical_7* ($r = 0,85$ vs $0,77$ respectivamente) y un menor porcentaje de diferencias superiores a 1 g/dl (16% vs 46% respectivamente) a pesar de que las muestras analizadas en el HemoCue eran de origen capilar, que no son tan exactas como las de origen venoso o arterial⁹⁹.

También se ha estudiado el *Radical_7* en pacientes intervenidos de cirugía de resección hepática bajo anestesia combinada con epidural torácica⁹⁰. El *Radical_7* presentó una correlación $r = 0,50$ con la máquina de referencia. Por primera vez, se relaciona el tipo de líquido administrado durante la cirugía con la exactitud de la SpHb, encontrando que ésta disminuyó tras la administración de coloides. Un hallazgo importante de este estudio fue la dependencia de la exactitud de la SpHb según la concentración de la hemoglobina. Es decir, para valores de Hb < 10 g/dl, la exactitud y la precisión de la SpHb fue muy superior que para valores de Hb > 10g/dl. De forma, que la SpHb tiende a sobreestimar los valores de Hb en el rango bajo, mientras que los infraestima en el rango alto.

Cirugía Traumatológica

Miller¹⁰⁰ seleccionó un grupo de 20 pacientes sometidos a cirugía espinal, para comparar el *Radical_7* con respecto al HemoCue y al analizador del laboratorio central. El 61% de las muestras del *Radical_7* presentaban una diferencia < 1,5 g/dl con respecto al laboratorio central, que los autores consideraron como aceptable, mientras que el 22% de las muestras presentaron una diferencia superior a los 2 g/dl. Además, correlacionan por primera vez el valor del IP con la exactitud del *Radical_7*, de forma que con $IP > 1,4$ la SpHb tiende a sobreestimar el valor real de la hemoglobina, mientras que $IP < 1,4$ ocurre al contrario. Los mejores resultados entre las máquinas aparecían con valores de IP superiores a 4.

Posteriormente, este mismo grupo hipotetizó que mejorando la perfusión del dedo

mediante un bloqueo nervioso digital, mejoraría el IP y por tanto, la exactitud de la medida¹⁰¹. El bloqueo lo realizaron con 0,5 ml de lidocaína en cada uno de los espacios interdigitales del dedo dónde estaba colocado el sensor y encontraron que con el bloqueo digital, el IP aumentó en 0,55. El promedio total fue que un 74% de los valores mostraban diferencias entre SpHb -tHb inferiores a 1,5 g/dl, mejorando los resultados del estudio anterior. Además, este porcentaje podía aumentar hasta el 85%, si además del bloqueo, se seleccionan sólo aquellos valores cuyo IP > 2.

Pacientes politraumatizados

Otro grupo de pacientes en los que se ha estudiado el *Radical_7* han sido los politraumáticos¹⁰² dónde los resultados sugieren una correlación pobre entre el *Radical_7* y la máquina de referencia, con una $r^2 = 0,47$. Se encontró que en el 58% de los pares de datos, las diferencias eran superiores a 1 g/dl. Sin embargo, al separar el conjunto de datos por los valores de hemoglobina, inferior a 8 g/dl o superior a 8 g/dl, el *Radical_7* aumentaba su sensibilidad hasta el 91%. Otro estudio realizado sobre una población de 418 pacientes politraumáticos, mostró muy poca correlación entre las máquinas, con diferencias entre ellas que oscilaban entre -3,84 y +3,89 g/dl, lo que desaconseja su uso en los servicios de emergencias como guía de la transfusión sanguínea¹⁰³.

Cirugía cardíaca

En esta población se ha estudiado el *Radical_7* antes y después de la cirugía. Inicialmente Dewhirst⁹⁴ estudió la eficacia y exactitud del monitor *Radical_7* en una población de pacientes que iban a ser sometidos a cirugía cardíaca. A estos pacientes, se les realizó una extracción de sangre antes de iniciar la cirugía, con el fin de realizar una hemodilución normovolémica. La medición se realizó en dos momentos: (T_1) antes de iniciar la flebotomía, y (T_2) después de la misma. Encontraron que el 52,2% de las muestras, presentaban una diferencia ≤ 1 g/dl con una correlación (R^2) de 0,51 antes de la flebotomía y $R^2 = 0,41$ después de la flebotomía. Los resultados tan similares fueron debidos a que la hemodilución normovolémica no puede compararse con una situación de hemorragia aguda, en la cual el valor de hemoglobina no varía hasta que no comienza el intercambio de fluidos entre el espacio intra- y extravascular.

También en el postoperatorio de cirugía cardíaca se llevó a cabo una comparación de dos versiones diferentes del software del *Radical_7*. Con la versión 7.3.0.1 encontraron un sesgo medio de -1.3 g/dl y una R^2 de 0,11, mientras que con la versión 7.3.1.1. el sesgo medio fue de 1,7 g/dl y la R^2 de 0.27 La diferencia se incrementó cuando el IP descendió por debajo de 2¹⁰⁴.

Población infantil

El grupo de Park estudió la exactitud del monitor *Radical_7* en población infantil intervenida de neurocirugía¹⁰⁵. En promedio, la correlación fue de 0,53 y el sesgo de 0,90 g/dl. Tras la administración de volumen, el sesgo aumentó a 1,22 g/dl. El 73,1% de las muestras presentaron unas diferencias inferiores a 1,5 g/dl. Observaron que tras la administración de volumen, las variaciones tanto de SpHb como de cHb se mueven en la misma dirección, siendo la concordancia del 94,4%. Además encontraron una relación entre el sesgo y la concentración de hemoglobina, de forma que con valores de cHb < 9 g/dl el sesgo era de 1,24 g/dl mientras que con valores de cHb > 11 g/dl el sesgo disminuía hasta 0,03 g/dl. Estos hallazgos muestran una relación inversa a los descritos por Vos⁹⁰.

UCI – Urgencias

Sjöstrand¹⁰⁶ estudió el *Radical_7* en dos grupos de pacientes de Urgencias. El primer grupo consistía en 14 pacientes con edades comprendidas entre los 20 y 39 años, y el segundo, 16 pacientes entre los 75 y 97 años. Comparó los valores de SpHb con respecto al analizador hematológico Sysmex. El sesgo promedio fue -0,47 g/dl. Cuando se excluyeron los valores que tenían una baja calidad de la señal (SpHb SIQ < 50%), los datos restantes presentaron un sesgo de -0,24 g/dl. Cuando además, se seleccionaron sólo los valores de SpHb obtenidos con un IP > 2, los resultados mejoraron aún más, reduciéndose el sesgo a 0,14 g/dl, concluyendo que seleccionando aquellas situaciones con una perfusión periférica adecuada, la precisión del aparato mejora notablemente.

Uno de los trabajos que encontró resultados favorables al *Radical_7* fue el de Frasca¹⁰⁷ que comparó 3 analizadores de hemoglobina con respecto al sistema de referencia en 62 pacientes de UCI: *Radical_7*, *RapidPoint 405* y el HemoCue. El *Radical_7* presentó un sesgo de 0,0 g/dl, con una $r^2 = 0,41$ al compararlo con el sistema de referencia. No encontraron diferencias en la exactitud del aparato en los pacientes cuyo IP era inferior a 0,5 ó que recibían perfusión de norepinefrina como vasoconstrictor. El *Radical_7* presentó los mejores resultados, seguido del *RapidPoint 405* y por último del HemoCue, cuyos valores de correlación r^2 fueron de 0,36 y 0,15 respectivamente. Con los resultados, los autores concluyen que la SpHb es una buena alternativa a la monitorización invasiva de la hemoglobina, pero que en caso de decidir si transfundir o no, se debería seguir realizando una determinación de laboratorio. Sin embargo, analizando el estudio encontramos que el *Radical_7* presentó un IA95% más amplio que el presentado por el *RapidPoint 405*, así como una menor precisión medida por la ecuación de Passing and Bablock. Por ello, a

pesar de que el *Radical_7* presentó un sesgo próximo a 0, no podemos decir que fuera más exacto que el *RapidPoint 405*.

También Coquin¹⁰⁸ estudió la validez del *Radical_7* y del HemoCue en 33 pacientes ingresados en UCI por un sangrado digestivo y que requerían una rápida reposición de volumen y transfusiones sanguíneas. Las diferencias entre *Radical_7* y HemoCue con el aparato de referencia fueron de 1,0 y 0,4 g/dl respectivamente, y con una baja correlación entre el *Radical_7* y la máquina de referencia ($r^2 = 0,30$). En estos pacientes con sangrado agudo, existió un porcentaje de medidas de SpHb que no pudieron ser registradas por el *Radical_7* debido a un IP inadecuado, que fue más frecuente en los pacientes que recibían noradrenalina con respecto a los que no (42% vs 15%, $p < 0,05$).

Recientemente se ha publicado un estudio de 88 pacientes con riesgo de sangrado, entre los que se incluyen pacientes politraumáticos, transplantados de hígado o con sangrado intestinal, entre otros¹⁰⁹. El sesgo entre el monitor *Radical_7* y la máquina de referencia fue de 1,49 g/dl con un IA 95% de -2 a 5 g/dl. En el análisis de subgrupos no se encontró una mayor exactitud del monitor *Radical_7* en las medidas que se habían realizado con IP $\geq 0,5$ o IP ≥ 1 , ni en los pacientes que no presentaban ictericia frente a los que sí (bilirrubina > 3 mg/dl), ni en aquellos que no presentaban anemia frente a los que sí la presentaban (Hb < 8 g/dl). Los cambios de SpHb sólo fueron concordantes con los cambios de hemoglobina del laboratorio central durante un 60% del tiempo, (McNemar test 0,9, $p = 0,34$) lo que sugiere que es un pobre predictor de los cambios de hemoglobina.

Cirugía maxilofacial

El estudio del monitor *Radical_7* realizado en esta población mostró una buena correlación la máquina de referencia (CCI = 0,82 al inicio de la cirugía, CCI = 0,91 durante la hipotensión controlada intraoperatoria) encontrando además que entre el 53 y el 75% de los pares de muestras presentaron unas diferencias inferiores a 1 g/dl. Los buenos resultados hallados en este estudio se deben en parte a que es una población joven, sin patología asociada, y con escasas pérdidas sanguíneas¹¹⁰.

A modo de resumen, se ha publicado recientemente un meta-análisis, dónde se incluyen un total de 32 estudios de los monitores de medición de hemoglobina no invasiva (*Pronto_7*, *Rad_57*, *NBM-200MP* y *Radical_7*) que han sido comparados con el sistema de referencia¹¹¹.

De promedio se ha encontrado un sesgo entre el monitor *Radical_7* y la máquina de referencia de 0,10 g/dl (DE $\pm 1,37$ g/dl), pero con una gran heterogeneidad de resultados.

Aunque en el análisis por subgrupos no fue posible identificar las causas de esta variabilidad de resultados, se presupone que se deben principalmente a: (1) las diferentes características de los pacientes, (2) a los diferentes analizadores de laboratorio, y (3) a las diferentes versiones del sensor R2-25 utilizadas. Los autores del meta-análisis concluyen que los resultados de SpHb hay que interpretarlos con precaución, ya que podrían afectar negativamente a la decisión transfusional, aconsejando siempre realizar una medición invasiva de la hemoglobina cuando la SpHb sea inferior a 8,69 g/dl (se toma este valor como punto de corte por estar próximo al umbral transfusional).

3.10.6.c Método de referencia

El método estándar para la medición de la hemoglobina, es el de la cianometahemoglobina, adoptado por el ICSH desde el año 1995¹¹². Este método y otros similares (lauril-sulfato, azida metahemoglobina), sólo se utilizan en los analizadores automatizados presentes en los laboratorios hospitalarios, y tienen la capacidad de analizar simultáneamente más de 100 muestras sanguíneas de diferentes pacientes.

Por el contrario, los analizadores portátiles, presentes en las áreas quirúrgicas y de emergencias, utilizan el método de CO-oximetría para sus mediciones. Aunque es un método ampliamente validado en la práctica clínica, no es calibrado con las soluciones estándares aconsejadas por el ICSH y por tanto, carece de la validez necesaria para tomarlo como valor de referencia.

De los estudios publicados, existen varios que han utilizado los métodos CO-oximétricos como referencia^{86,90,97,98,113}. Por ejemplo, en el caso del analizador i-STAT® System (Abbott Group) mide el hematocrito, y a partir de este valor, calcula la hemoglobina. Este cálculo indirecto de la hemoglobina introduce una fuente de error con respecto a otro aparato que mida directamente la hemoglobina, como el *Radical_7*.

3.10.6.d Tipos de muestras: arterial y venosa

La medición de hemoglobina puede variar en función de si se emplea sangre arterial o venosa¹¹⁴, siendo de media 0,7 – 1 g/dl inferior en sangre arterial con respecto a la venosa. Aunque la cantidad total de glóbulos rojos y hemoglobina permanece relativamente constante en ambos tipos de sangre, el porcentaje de plasma varía en función de diferentes factores fisiológicos. Si el plasma es mayor en sangre arterial da lugar a una concentración inferior de hemoglobina.

3.10.6.e Versión de software y de sensor R-25r

En los 22 estudios recogidos en el meta-análisis de Sang-Hyun¹¹¹ se han analizado las versiones B, C, E y G del sensor R-25r. Por otro lado, las versiones de software instaladas en el *Radical_7*, también han sido variables a lo largo del tiempo. Desde las más antiguas a las más recientes, las diferentes versiones utilizadas han sido: V 7.3.0.1, 7.3.1.1, 7.4.0.9, 7.6.0.1, 7.6.0.4, 7.6.1.1, 7.6.2.1, 7.8.0.1.

Las instalaciones del software son realizadas por el personal técnico de la casa Masimo Corp responsable en cada zona de actuación. No se conoce qué tipo de modificaciones incluyen, ya que esta información pertenece a la propiedad de la empresa. De los trabajos publicados, sólo uno¹⁰⁴ compara dos versiones de software (V 7.3.0.1 y V 7.3.1.1) encontraron una baja correlación de ambas versiones con el aparato de referencia ($R^2 = 0,11$ para V 7.3.0.1 y $R^2 = 0,27$ para V 7.3.1.1) pero con un menor sesgo con la primera con respecto a la segunda (0,8 y 1,6 g/dl respectivamente).

Tabla 10. Estudios publicados del Radical_7

AUTOR	AÑO	Rev R2-25	Versión Software	N	Tipo pacientes	Sesgo (g/dL)	Precisión (g/dL)	IA 95%	Coef Correlación (r)	Sistema referencia
Macknet	2007		-	18	Voluntarios	0,03	1,12	-		Co-oxímetro
Lamhaut	2010	C	7.3.0.2	20	Cir. hemorrágica	0,26	1,11	-	0,88	Espectrofotometría
Macknet	2011		-	20	Voluntarios	0,15	0,92	-	0,69	Co-oxímetro
Lamhaut	2011	C	7.4.0.9	44	Cir. hemorrágica	-0,02	1,11 ± 0,83	-2,7 a 2,7	0,77	Espectrofotometría
Causey	2011	C	7.5.0.3	45	UCI	0,05	-	-	0,67	Co-oxímetro
				25	Intraoperatorio	-0,29			0,77	
Miller	2011	C	-	20	Cir. espinal	0,26	-	-3,2 a 3,7		Co-oxímetro
Butwick	2011	-	-	5	Cesárea					
Nyugen	2011		7.3.0.1 7.3.1.1	41	UCI post cardíaca	-1,3 -1,7	-	-	r ² : 0,11 r ² : 0,27	Espectrofotometría
Gayat	2011	B	7.4.0.9	300	Urg. médicas	1,8	-	-3,3 a 6,9	CCI : 0,53	Espectrofotometría
Berkow	2011	E	7.6.0.1	29	Cir. espinal	-0,3	1,0	-2,4 a 1,7	-	Co-oxímetro
Frasca	2011	E	7.6.0.1	62	UCI	0,0	1,0	-1,0 a 0,9	0,79	Espectrofotometría
Miller	2012	F	-	20	Cir. espinal. Bloqueo digital	-	-	-	-	Espectrofotometría
						-	-	-	-	
Butwick	2012	E	-	50	Basal	1,22	1,05	-0,9 a 0,33	-	Espectrofotometría
					Post Cesárea	0,14	1,56	-2,35 a 2,5	-	
					24h post Cesárea	1,36	0,85	-0,5 a 3,27	-	

Applegate	2012	E	-	92	Cir. abdominal Cir. vascular	0,5	1,44	-2,33 a 3,3	0,69	Co-oxímetro
Vos	2012	E	-	30	Hepática: f.estát f.dinám	-0,17 -0,27	1,06 1,07	-2,18 a 1,83 -2,2 a 2,1	r ² : 0,45 r ² : 0,42	Co-oxímetro
Park	2012	E	7.6.1.1	Pediátricos	Neurocirugía (basal)	0,90	1,35	-1,7 a 3,54	0,53	Co-oxímetro
Coquin	2012	-	7.6.0.1	33	Adm. volumen Sangrado digestivo Agudo (UCI)	1,18 1 ± 1,9	1,28 1,8	-2,7 a 4,7	0,58 r ² : 0,30	Co-oxímetro
Sjöstrand	2013	E	7.6.0.1	30	Urgencias	-0,47	1,0	-2,8 a 1,8	-	Espectrofotometría
Skelton	2013	E	7.6.0.1	137	Cesárea: basal Post	-0,62 -1,56	- -	-3,5 a 2,30 -4,6 a 1,46	-	Espectrofotometría
Giraud	2013	E	7.6.0.1	53	Cir. hemorrágica	1,0	1,2	-1,4 a 3,30	0,45	Espectrofotometría
Dewhirst	2013	E	7.6.2.1	45	Hemodilución normovolémica preoperatoria	0,1	1,5	-2,8 a 3,1	0,68	Co-oximetría
Isosu	2013	C	-	20	Cirugía	0,2 si IP > 1,4: 0,6 si IP + aiv: - 0,5	1,5 1,4 0,9	-2,8 a 3,1 -2,2 a 3,3 -2,5 a 1,6	0,76 0,78 0,92	Co-oxímetro
Joseph	2013	-	-	23	Politraumáticos	1,0	-	-	0,67	-
Moore	2013	-	-	418	Politraumáticos	-	-	-3,8 a 3,8	-	Laboratorio
Tsuei	2014	-	-	88	Riesgo de sangrado	1,49	-	-2,0 a 5	-	Espectrofotometría
Sung Hoom	2014	E	7.8.0.1	51	Cir. maxilofacial - basal -intraoperatoria - final	0,12 0,07 -0,90	- - -	-2,0 a 2,3 -1,8 a 1,9 -2,6 a 0,7	CCI: 0,82 CCI: 0,91 CCI: 0,87	Co-oxímetro Co-oxímetro Co-oxímetro

Se expresa el valor de r o r² en función de los resultados dados por los autores.

4. Hipótesis

4. HIPÓTESIS

Los valores de hemoglobina intraoperatoria medidos en los analizadores portátiles del área quirúrgica, **Radical_7 Pulse CO Oximeter** (*Masimo Corp., CA, USA*), **ABL 800 FLEX** (*Radiometer, Denmark*) y **GEM® Premier™ 4000** (*Instrumentation Laboratory*), presentan diferencias clínicamente relevantes con respecto a los valores de hemoglobina medidos en el analizador del laboratorio central del hospital **Sysmex XE-5000** (*Roche Diagnostics, S.L.*) que es el aparato de referencia.

5. Objetivos

5. OBJETIVOS

Objetivo principal

Comparar en términos de

- (1) reproducibilidad
- (2) sesgos, y
- (3) desacuerdos clínicamente relevantes

los valores de hemoglobina intraoperatoria medidos por los analizadores portátiles (POCT) **Radical_7™**, **ABL 800 FLEX®** y **GEM®Premier™ 4000**, con respecto al analizador de referencia **Sysmex XE-5000®**.

Objetivo secundario

Valorar la influencia del índice de perfusión (IP) y de las características individuales de los pacientes, en la exactitud del analizador *Radical_7*.

6. Material y Método

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1. Tipo de estudio y variables. Fuentes de información

Se realizó un estudio observacional prospectivo para comparar las cifras de hemoglobina dadas por los analizadores portátiles tipo “point-of-care testing (POCT), con respecto a las del analizador de referencia o gold estándar, *Sysmex XE-5000®* (Roche Diagnostics, France), ubicado en el laboratorio de nuestro centro. Los aparatos POCT son:

- 1) El aparato portátil *Radical_7™* (Masimo Corp, Irvine, CA, Estados Unidos) cuyos valores de hemoglobina denominaremos *SpHb*.
- 2) El aparato *ABL 800 FLEX®* (Radiometer, Brønshøj, Dinamarca) cuyos valores de hemoglobina denominaremos *cHb_1*.
- 3) El aparato *Gem®Premier 4000* (Instrumentation Laboratory, MA, Estados Unidos), cuyos valores de hemoglobina también denominaremos *cHb_2*.

Los analizadores *ABL 800 FLEX®* y *Gem®Premier 4000* son CO-oxímetros ubicados en el área quirúrgica. El *ABL 800 FLEX* estuvo presente desde el inicio del estudio hasta mayo del 2012, cuando fue sustituido por el *Gem®Premier 4000*. Por eso, aunque se estudian ambos aparatos, no fueron coincidentes en el tiempo, y denominamos igual al valor de sus hemoglobinas (cHb).

A los valores de hemoglobina dados por el aparato *Sysmex* los denominaremos *tHb*.

El conjunto de datos que hemos utilizado corresponde a pacientes de cirugía general mayor oncológica de hígado, páncreas y vía biliar, operados entre marzo del año 2011 y julio del año 2013 en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

El Comité de Ética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau aprobó el estudio con el código IIBSP-HGB-2011-23.

Se recogieron los datos de variables demográficas, comorbilidad y parámetros analíticos pre e intraoperatorios (Tabla 11). Posteriormente, esta información se introdujo en un archivo de formato EXCEL (*Microsoft Excel 2011*). El primer paciente fue operado el 1 de marzo de 2011 y el último, el 27 de julio de 2013.

Los criterios de inclusión fueron todos aquellos pacientes mayores de 18 años intervenidos de cirugía mayor oncológica de hígado, páncreas y vía biliar, que aceptaron participar en el estudio.

6.2. Manejo clínico

El protocolo asistencial fue el siguiente: en el ante-quirófano, el equipo de enfermería comprobó la identificación de los pacientes y el procedimiento que se les iba a realizar. Como medida inicial para evitar la hipotermia, se les cubría el tronco y las extremidades con una manta de aire Termiflow® Breeze (Cair LGL ZI, Civrieux D'Azergues, Francia). El aire se calentaba a 38°C con un sistema convectivo Cair-Termiflow-Breeze (Laboratorios CAIR España S.L. Madrid, España) y además se les colocaba otra manta de aluminio Biotherm (Biomedical S.r.L. Florencia, Italia) sobre la anterior, para evitar la pérdida del calor.

Tabla 11. Definición y unidades de medida de las variables recogidas	
VARIABLES	
DEMOGRÁFICAS	
Edad	Variable cuantitativa (años); edad en el momento de la cirugía.
Sexo	Variable cualitativa; masculino (0); femenino (1),
Peso	Variable cuantitativa (kg).
Talla	Variable cuantitativa (m).
PREOPERATORIO	
HTA	Variable cualitativa; Hipertensión arterial: NO (0), SI (1).
DM	Variable cualitativa; Diabetes mellitus: NO (0), SI (1).
Vasculopatía periférica	Variable cualitativa; Vasculopatía periférica: NO (0), SI (1).
Patología respiratoria	Variable cualitativa; patología respiratoria preoperatoria: NO (0), SI(1).
Bilirrubina	Variable cuantitativa: Bilirrubina total preoperatoria (g/dl).
Hb preop	Variable cuantitativa (g/dl); valor de la hemoglobina preoperatoria.
Anticoagulantes	Variable cualitativa; uso de anticoagulantes preoperatorios: NO (0), SI (1).
Antiagregantes	Variable cualitativa; uso de antiagregantes preoperatorios: NO (0), SI (1).

INTRAOPERATORIO	
Tipo de cirugía	Variable cualitativa: cirugía abdominal abierta (0); cirugía laparoscópica (1).
Anestesia	Variable cualitativa: Anestesia general (0). Anestesia general combinada con analgesia epidural con anestésico local (1). Anestesia general combinada con analgesia intradural con opioides (2).
Hemoglobina	Variable cuantitativa (g/dl).
Sensor R2-25r	Variable cuantitativa; versión de la cintilla del Masimo Radical_7. Rev E (e), Rev F (f), Rev G (g), Rev K (k).
IP	Variable cuantitativa; índice de perfusión (adimensional).
Tª	Variable cuantitativa (°C); temperatura central.
Vasoconstrictor	Variable cualitativa; SI (0); NO (1).
TAm	Variable cuantitativa (mmHg); presión arterial media.
Pérdidas sanguíneas	Variable cuantitativa (ml).
Transfusión	Variable cualitativa: NO (0); SI (1)
CH	Variable cuantitativa; concentrado de hematíes: unidades totales transfundidas intraoperatorias.
PFC	Variable cuantitativa: plasma fresco congelado: mililitros transfundidos intraoperatoriamente.
Plaquetas	Variable cuantitativa: número de pools de plaquetas transfundidas intraoperatoriamente.

HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. Hb: hemoglobina. IP: índice de perfusión. Tª: temperatura central. CH: concentrados de hematíes. PFC: plasma fresco congelado.

A continuación, se canalizaba una vía venosa periférica con un catéter (14 ó 18G, Vasofix® Safety, Braun, Melsungen, Alemania) en la extremidad superior. Posteriormente se administraba 1 ó 2 mg de midazolam endovenoso.

A todos los pacientes se les realizó un bloqueo epidural a nivel torácico, entre los segmentos T7-T8 ó T8-T9 y se les colocó un catéter epidural (Perifix® 421 Luer Lock, BBraun, Melsungen, Alemania) para el manejo de la analgesia intra y post-operatoria, siempre y cuando no presentaran contraindicaciones según las guías clínicas de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR)¹¹⁵, o no dieran su consentimiento. En caso de dificultad en la técnica, como alternativa se realizaba una punción intradural y para administrar morfina intratecal.

Posteriormente, se colocaba al paciente en decúbito supino y se le des-nitrogenaba administrándole una fracción inspiratoria de oxígeno al 80% durante 3 minutos.

La inducción anestésica se realizó con propofol 2mg/kg, fentanilo 2µg/kg y besilato de atracurio 0,5mg/kg o rocuronio 0,6mg/kg como relajante muscular.

La intubación oro-traqueal se realizó con laringoscopio de luz fría. Los casos de intubación difícil se resolvieron con dispositivos supraglóticos o fibro-broncoscopia, según el protocolo y el criterio del anestesiólogo.

La ventilación mecánica se realizó con el respirador Temel Supra-cm (Valencia, España).

Para el mantenimiento de la anestesia se empleó sevoflurane 1-1,5 MAC en fracción inspiratoria de oxígeno al 40-50%.

El mantenimiento de la analgesia intraoperatoria se realizó con perfusión de remifentanilo 0,2-0,3 µg/kg/m. En caso de llevar catéter epidural, se administró una perfusión de ropivacaína 0,2% a una velocidad de 4ml/h. La relajación muscular se estableció con bolus de besilato de atracurio 0,1-0,15mg/kg o de rocuronio 0,15mg/kg cada 40-60 minutos, según el fármaco utilizado en la inducción.

Para la monitorización continua de la presión arterial se canalizó un catéter (4Fr. 10cm Vygon, Ecoven, Francia) preferiblemente en la arteria radial de la mano no dominante. Para la monitorización de la presión venosa central, y para la infusión de líquidos y/o de fármacos vasoconstrictores, se canalizó preferiblemente la vena subclavia o yugular interna derecha, con un catéter venoso de tres luces (7Fr. 20 cm Arrow®International, Inc. Reading PA, Estados Unidos).

El resto de la monitorización consistía en temperatura central medida a través de una sonda nasofaríngea, diuresis horaria y profundidad anestésica mediante el Índice Biespectral con el equipo BISTM sensor (Covidien LLC, Mansfield, USA).

Para evitar la hipotermia durante la cirugía, se utilizó una manta de aire caliente de miembros superiores Termiflow®Breeze, Cair LGL ZI. Civrieux D'Azergues, Francia) y calentador de sueros (HotLine 1,4L Level 1® catheter Foley, Smiths Medical Inc. Rockland, MA, Estados Unidos).

Antes de la inducción anestésica, se monitorizaba al paciente para la medición no invasiva de la hemoglobina, mediante un sensor adhesivo unipersonal desechable Rainbow®ReSponsible™ R2-25a que se colocaba en el dedo índice de la mano no dominante, y se conectaba a través de una cintilla R2-25r, al monitor *Radical_7*. El dedo dónde estaba colocado el sensor, era cubierto con una funda de plástico negro proporcionada por el fabricante, para evitar interferencias de la luz ambiental con la medición. A los 2 minutos aproximadamente, aparecían en la pantalla del monitor los

valores de $SpHb$, el índice de perfusión (IP), el índice de variabilidad pletismográfica (PVI), la frecuencia cardíaca (FC), la saturación arterial de oxígeno (SpO_2), y el contenido arterial de oxígeno ($SpOC$).

La elección de la versión de la cinta R2-25r fue temporal: es decir, siempre se utilizó la versión más reciente que teníamos disponible. De forma que en los pacientes incluidos entre marzo del año 2011 hasta agosto del 2011 se utilizó la versión E; entre septiembre de 2011 hasta octubre de 2012 se utilizó la versión F; entre octubre 2012 hasta abril 2013 se utilizó la versión G; y en los incluidos desde mayo hasta julio 2013 se utilizó la versión K.

Para obtener los datos recogíamos las muestras sanguíneas en momentos diferentes.

El primero (T_1), fue el momento previo a la incisión quirúrgica.

Las sucesivas muestras se recogían según dos supuestos escenarios clínicos.

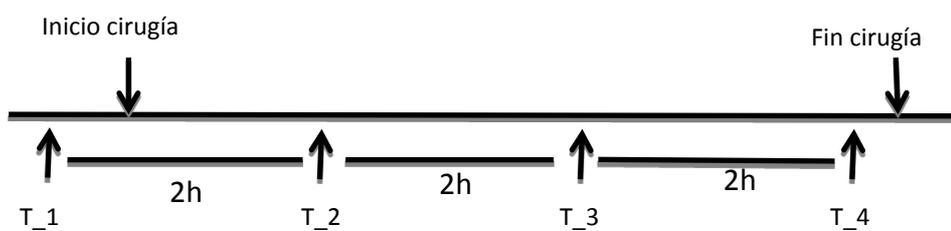


Figura 21. Primer supuesto: en casos de cirugía sin evidencia de sangrado recogíamos las muestras cada 2 horas (T_2 , T_3 , T_n) hasta que finalizaba la intervención.

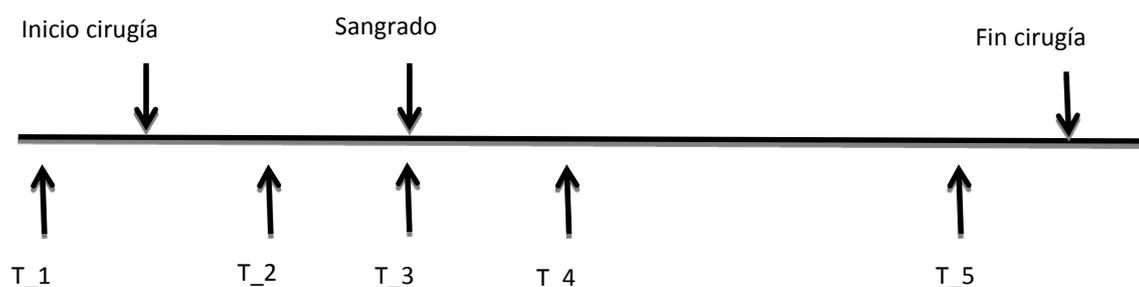


Figura 22. Segundo supuesto: en casos de sospecha o presencia de sangrado, el anestesiólogo obtenía las muestras que consideró necesarias para conocer la concentración de hemoglobina y decidir si era necesario transfundir. Las muestras se numeraron a partir de ese momento según el orden en que fueron obtenidas.

Para obtener muestras de sangre se seguía un protocolo habitual. Se aspiraban 8 ml a través del catéter arterial del sistema piezoeléctrico. Esta primera extracción se desechaba para evitar que la muestra estuviera diluida. A continuación se aspiraban otros 5 ml, de los cuales 2 ml se introducía en una jeringa (Gaslyte® GE Healthcare

Company. Englewood, Estados Unidos) y se analizaba en el monitor ABL 800 ó en el monitor GP 4000 presentes en la sala de Reanimación. Otros 3 ml se introducían en un tubo *BD Vacutainer*® lila (BD-Plymouth, Reino Unido) que inmediatamente se enviaban al laboratorio para analizarla en el Sysmex.

Inmediatamente tras la extracción de las muestras sanguíneas, se anotaba en la hoja de recogida de datos la información sobre las variables SpHb, IP, PVI, TAm, temperatura central y uso de vasoconstrictor.

En cada momento T_n, se repetía el mismo procedimiento.

En el GP 4000 y ABL 800, se obtenían los resultados en 2 minutos.

Una vez finalizada la cirugía, se procedía a la educación anestésica si el paciente se encontraba estable a nivel hemodinámico. En caso de inestabilidad secundaria a sangrado o a cualquier otra complicación, se trasladaba al paciente intubado y sedoanalgesiado con perfusión de remifentanilo a la sala de reanimación, dónde se continuaban los cuidados postoperatorios.

6.3. Análisis estadístico

6.3.1. Cálculo del tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño de la muestra se asumió que se trataba de una comparación de 2 promedios de datos pareados (dos conjuntos de medidas de hemoglobina en el mismo paciente), medidos con los diferentes analizadores y el Sysmex.

Para considerar como equiparables a dos analizadores que miden hemoglobina, no está definido si la diferencia máxima entre sus medidas debe ser 0,5 g/dl⁹⁰ ó 1 g/dl¹¹⁶.

Por tanto, se tomó un valor central de 0,7 g/dl como diferencia mínima a detectar entre ambas máquinas. Considerando una desviación estándar de la media de hemoglobina de 1,7 g/dl en base a los datos publicados en estudios previos¹¹⁷ se calculó que se necesitaban un mínimo de 65 muestras, con una potencia del 80%, asumiendo un nivel de significación de 0,05 (bilateral), y un porcentaje máximo de pérdidas del 10%.

Finalmente la aproximación de análisis a llevar a cabo fue el cálculo del coeficiente de correlación intraclass (CCI), que no sólo se basa en la existencia de una correlación lineal entre ambas medidas sino que evalúa si ambas miden lo mismo. Con el número indicado (65 valores) la significación del CCI está más que asegurada, puesto que se asumió que ambas máquinas darían valores próximos.

El programa utilizado para calcular el tamaño de la muestra fue el GRANMO¹¹⁸ en su versión link 7.12.

6.3.2. Medición de la reproducibilidad entre los analizadores POCT y el sistema de referencia

6.3.2.a Regresión de Passing y Bablok para comparar dos métodos analíticos

Se aplicó la ecuación de regresión lineal $Y = \alpha + \beta X + \varepsilon$, siendo $Y =$ hemoglobina mostrada por Sysmex, $X =$ hemoglobina mostrada por uno de los POCT, $\alpha =$ sesgo sistemático entre el POCT a estudio y el Sysmex, y $\beta =$ sesgo proporcional entre el POCT a estudio y el Sysmex.

Los resultados se representan mediante un gráfico de dispersión dónde se muestra la línea de regresión con su ecuación de regresión previamente definida.

De tal manera que si cualquier determinación de hemoglobina con el aparato de referencia Y , diera un valor exactamente igual al obtenido con el aparato en estudio X ,

la relación entre ambos vendría dada por $Y = X$. Pero si las mediciones de los aparatos no son idénticas, la función lineal $Y = \alpha + \beta X + \varepsilon$, es útil para estimar Y ¹¹⁹.

En esta relación, cuando α sea distinto de 0 , representará un error sistemático constante (las dos máquinas medirán con diferencias de tipo constante si el intervalo de confianza 95% de α no incluye el valor 0). Y cuando β sea distinto de 1 indicará que existe un error sistemático proporcional (las dos máquinas presentan diferencias de tipo proporcional si el IC95% de β no incluye el valor 1). El término ε representa el error no sistemático de los dos métodos. Si $\alpha = 0$ y $\beta = 1$ la ecuación se transforma en la igualdad $Y=X$ e indica que los dos analizadores miden igual.

El método de Passing y Bablok no es una recta de regresión lineal simple, sino un sistema que por su robustez se considera el método de elección para comparar dos métodos analíticos¹²⁰.

6.3.2.b Coeficientes de correlación intraclass (CCI) de acuerdo (CCIa) y consistencia (CCIc)

Para cuantificar la *concordancia* y poder hacer un análisis de *fiabilidad* entre diferentes mediciones de una variable numérica se utilizó el *coeficiente de correlación intraclass (CCI)*¹²¹.

En nuestro caso, es útil para comparar la varianza de las cifras de hemoglobina de los sistemas POCT, con respecto a la varianza de las cifras de hemoglobina de la máquina de referencia. La idea es que la variabilidad total de las mediciones se puede descomponer en tres partes: (i) la variabilidad debida a los diferentes analizadores, (ii) la variabilidad debida los diferentes sujetos del estudio, y (iii) la variabilidad debida al azar (una variabilidad inexplicable asociada al error inherente a toda medición). Según el valor del CCI (rango de valores de 0 a 1), se considera el grado de acuerdo entre las mediciones como:

Valor CCI	Grado de acuerdo ¹²¹
0	Nulo
0,01-0,24	Pobre
0,25-0,49	Bajo
0,5-0,69	Moderado
0,70-0,89	Bueno
0,9-1,00	Excelente

Con estos coeficientes podemos observar hasta qué punto ambas máquinas miden igual (*acuerdo -CCIa-*), y hasta qué punto ambas máquinas mantienen la misma tendencia cuando la concentración de hemoglobina en sangre aumenta o disminuye (*consistencia -CCIc-*).

6.3.2.c. Coeficiente de acuerdo absoluto

Aunque la regresión lineal y la correlación evalúan el acuerdo entre dos métodos, existe un índice resumen que evalúa la reproducibilidad de las mediciones. Con el coeficiente propuesto por Lin¹²², podemos calcular el **acuerdo absoluto** entre los valores medidos por los distintos aparatos sobre el mismo ítem (*hemoglobina*) con respecto a los obtenidos por el aparato de referencia. Con este coeficiente calificaremos el acuerdo entre los resultados de las máquinas como '*casi perfecto*' para valores mayores de 0,99; '*sustancial*', de 0,95 a 0,99; '*moderado*', de 0,90 a 0,95 y '*pobre*' si está por debajo de 0,90.

6.3.3 Medición del sesgo entre los analizadores y el sistema de referencia

Se consideraron **sesgos** entre los POCT y el analizador de referencia, a las diferencias en las cifras de hemoglobina que muestren los aparatos en un mismo momento. Para detectarlos, se utilizó el método gráfico de Bland y Altman¹²³. El gráfico presenta en el eje de ordenadas las diferencias entre las medidas y en el de abscisas su promedio. De tal manera, una concordancia perfecta entre las máquinas mostrará una línea paralela al eje de abscisas con una ordenada igual a cero. Si las máquinas muestran diferencias, los puntos de medida se distribuirán aleatoriamente a ambos lados de una recta de valor 0 (---). Una línea de guiones rojos (- - -) representa la media de las diferencias o *error sistemático* del segundo método respecto al primero. Las líneas de puntos negros (. . .) representan el *intervalo de confianza del 95%* para esa diferencia o también llamado *límites de concordancia*. Se espera que el 95% de las diferencias estén incluidas entre los límites de acuerdo o concordancia, de manera que el porcentaje de determinaciones, por encima y por debajo de los límites no supere el 2,5%. En ausencia de sesgo, los puntos se distribuirían de forma aleatoria alrededor del eje $Y=0$. El procedimiento de Bland-Altman requiere dos condiciones. La primera es que la variable *diferencia* siga una distribución normal- lo cual se valora con los test de bondad de ajuste Kolmogorov-Smirnov con p -valor $> 0,05$ - y en segundo lugar, que exista independencia entre la magnitud de las diferencias y la magnitud de los promedios.

6.3.4 Medición de los desacuerdos clínicamente relevantes entre los analizadores y el sistema de referencia

Para conocer el *porcentaje de desacuerdos clínicamente relevantes* entre los POCT y el laboratorio de referencia, se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier modificadas con el método de Luiz¹²⁴.

Este método obtiene las diferencias entre las medidas de cada POCT y el aparato de referencia, y permite calcular el porcentaje de ocurrencias. Se consideró que las diferencias en las cifras de hemoglobina obtenidas por los aparatos son *llamativas* si son mayores o iguales a **0,5 g/dl** y *relevantes*, si son mayores de **1g /dl**^{90,116}.

6.3.5 Validez del Radical_7 para identificar el umbral transfusional

Para conocer la *validez* del analizador *Radical_7* en la identificación del umbral transfusional, se ha comparado el número de casos detectados por encima y por debajo del umbral con cada POCT, respecto al analizador de referencia. Los posibles errores en la indicación transfusional, debidos a las diferencias entre los POCT y la máquina de referencia, se han considerado falsos positivos o falsos negativos. Son *falsos positivos* (transfusión por exceso), los que no alcanzan el umbral transfusional con la máquina de referencia, pero sí lo alcanzan con un analizador POCT. Son *falsos negativos*, los que alcanzan el umbral con la máquina de referencia, pero no con los respectivos POCT.

6.3.6. Causas de la inexactitud del Radical_7

6.3.6.a. Comparación del Radical_7 y el Sysmex cuando el IP es superior a 1.

Dado que el fabricante recomienda utilizar los valores de SpHb medidos con un valor de IP superior a 1, -con el objetivo de asegurar una perfusión idónea del dedo dónde se realiza la medición-, se ha evaluado si existe una mayor exactitud del *Radical_7* con respecto al laboratorio central en estas condiciones. Para ello se realizó el test de “t” de datos pareados comparando el subgrupo de valores de SpHb medidos con IP > 1 con respecto al conjunto total.

6.3.6.b. Modelo de regresión lineal múltiple

Asumiendo que el IP es el principal factor de la inexactitud del *Radical_7*, construimos un modelo de regresión lineal múltiple (RLM) para identificar las variables que influyen en el IP.

Para ello construimos una ecuación de RLM, $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$, donde la variable dependiente (**Y**) es el IP. Como variables independientes (**X_n**) se seleccionaron diferentes características del preoperatorio e intraoperatorio: sexo, edad, bilirrubinemia preoperatoria, tipo de anestesia (anestesia general frente a anestesia general combinada), temperatura central, presión arterial media y el uso de fármacos vasoconstrictores (SI/NO).

En una primera etapa se realiza un descriptivo de las variables a analizar, expresando las variables continuas como media más desviación estándar, y las variables categóricas en porcentaje. Se comprobó si las variables cuantitativas a incluir en el modelo de RLM seguían una distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov. Adicionalmente se llevó a cabo una inspección visual con histogramas de frecuencias para seleccionar las variables que por justificación teórica y/o clínica entrarían en el análisis y que no mostraran un sesgo muy pronunciado, puesto que el número de datos le da mucha potencia al test de normalidad y puede detectar pequeñas diferencias de la normalidad, sin ninguna relevancia clínica.

A continuación se analizó la relación de cada una de las posibles variables independientes con el IP en un *análisis univariante*, mediante el coeficiente de correlación de Pearson para las variables cuantitativas y un T-test de medias de muestras independientes para las variables categóricas. Se preseleccionaron todas aquellas que mostraron un p-valor <0,05 o tenían importancia clínica relevante para formar parte de la ecuación de regresión lineal múltiple.

En una tercera etapa, se construyó un modelo de RLM usando un método de inclusión por pasos. En cada paso el algoritmo, en función de los valores de "F", decide la inclusión o exclusión de cada variable en el modelo, excluyéndose las variables con una significación $p > 0,10$ y entrando las variables con una significación $p < 0,05$.

En el modelo final resultante, se calculó la constante (**β_0**) de la ecuación, y el coeficiente (**β_n**) para cada variable independiente incluida.

Para el análisis de independencia de las variables explicativas, se realizó una correlación bivariada previa, entre las variables seleccionadas.

La bondad del ajuste del modelo de regresión se evaluó con la R^2 del modelo final.

Finalmente se realizó un estudio de regresión logística binaria con el objetivo de ver qué variables se relacionaban con un IP < 1 o IP > 1 (variable binarizada). Una vez obtenido el modelo final, se realizó una curva ROC para conocer la validez de predicción de las variables implicadas.

6.3.6.c. Búsqueda de factores individuales influyentes en la exactitud del Radical_7

En último lugar, y con la finalidad de conocer la relación de cada una de las variables independientes con respecto a la exactitud del Radical_7, se realizó un estudio de correlación de Pearson para las variables cuantitativas, y un T-test de medias independientes para las variables categóricas, tomando como significativas aquellas con nivel de significación $p < 0,005$.

Se define la exactitud del Radical_7 cuando las diferencias de hemoglobina entre SpHb y cHb es inferior a 1 g/dl.

En el T-test se realizó la prueba de Levene de homogeneidad de las varianzas, necesitando un valor superior al 15% ($p > 0,15$) para asumir que las varianzas entre grupos podían considerarse iguales.

El análisis se ha realizado utilizando el programa IBM-SPSS v.22.0.

7. Resultados

7. RESULTADOS

7.1. Análisis descriptivo

De los 162 pacientes intervenidos entre marzo de 2011 y julio 2013, se incluyeron 115 en el estudio, y se recogieron un total de 319 muestras sanguíneas.

Del total, 23 pacientes fueron analizados con la versión **E** del *Radical_7*, de los que se recogieron 74 muestras sanguíneas; 39 pacientes fueron analizados con la versión **F**, de los que se recogieron 103 muestras sanguíneas; 24 pacientes fueron analizados con la versión **G**, de los que se recogieron 68 muestras sanguíneas, y finalmente, 29 pacientes se analizaron con la versión **K**, de los que se recogieron 74 muestras sanguíneas. Se recogieron todos los valores de SpHb medidos por el *Radical_7*, independientemente del valor del IP que mostrara el monitor.

El CO-oxímetro presente en el área de Reanimación entre marzo 2011 y mayo 2012, fue el ABL 800, en el que se analizaron un total de 129 muestras sanguíneas (74 muestras de la serie **E** y 55 de la serie **F**).

En el mes de mayo de 2012 fue sustituido por el GP 4000, que se utilizó hasta el final del estudio. En él se analizaron un total de 190 muestras (48 muestras de la serie **F**, 68 muestras de la serie **G** y 74 muestras de la serie **K**).

Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 12. La media de edad fue de 62,6 años (rango: 18 a 91). El 57,4% fueron hombres (N=66). De los 115 pacientes, 51 fueron intervenidos de *resección hepática en cuña* que fue el tipo de cirugía más frecuente (44,3%), seguida por la *duodenopancreatectomía cefálica* (19,1 %), *lobectomía hepática* (16,5%), *pancreatectomía distal* (11,3%) y *resección de colangiocarcinoma* (8,7%). La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (40,8%), seguida de la diabetes mellitus (18,2%) y la patología respiratoria (16,5%).

El tipo de anestesia que se hizo con más frecuencia fue la anestesia general combinada con analgesia epidural (55,6%), excepto en los pacientes de la serie **E**, en los que la anestesia general aislada fue la más frecuente (43,4%).

El nivel medio de hemoglobina preoperatoria fue $13,0 \pm 1,8$ g /dl.

Las mediana de las pérdidas sanguíneas totales fue de 375,2 ml por cirugía (rango: 100 – 6000 ml), aunque en 54 casos, este dato no se recogió.

No se produjeron eventos adversos ni complicaciones derivadas del estudio en ninguno de los pacientes.

Tabla 12. Características de los pacientes					
Núm pacientes	Total N = 115	Versión E N = 23	Versión F N= 39	Versión G N = 24	Versión K N = 29
Núm muestras sanguíneas	n = 319	n = 74	n = 103	n = 68	n = 74
Procedimientos quirúrgicos					
Resección hepática en cuña	51 (44,3%)	12 (52,1%)	16 (41%)	9 (37,5%)	14 (48,2%)
Lobectomía	19 (16,5%)	2 (8,7%)	9 (23%)	4 (16,6%)	4 (13,8%)
DPC	22 (19,1%)	5 (21,7%)	5 (12,8%)	6 (25%)	6 (20,6%)
Pancreatectomía total	13 (11,3%)	3 (13%)	6 (15,3%)	3 (12,5%)	1 (3,4%)
Colangiocarcinoma	10 (8%)	1 (4,3%)	3 (7,7%)	2 (8,3%)	4 (13,8%)
Variables demográficas					
Edad (años cumplidos)	62,6 ± 15,9	56,4 ± 15,9	63,0 ± 14,4	62,7 ± 16,8	67,4 ± 15,3
Sexo: hombre	66 (57,4%)	11 (47,8%)	26 (66,6%)	15 (62,5%)	14 (48,2%)
IMC (kg/m ²)	25,6 (20,6 – 48,3)	26,7(20,7-45,7)	25,9(20,6-48,3)	25,8(24,3-28,6)	24,2(13,9 – 32,9)
Comorbilidad					
ASA I/II	3(2%)/27(23,4%)	1(4,3%)/7(30%)	0 (0%)/8(20,5%)	1(4,1%)/3(25%)	1(3,4%)/9(31%)
ASA III/IV	78(67,8%)/7(6%)	14(60,8%)/1(4,3%)	27(69,2%)/4(10,2%)	19(79,1%)/1(4,1%)	18(75,8%)/1(3,4%)
HTA					
DM		11 (47,8%)	19 (47,8%)	12 (50%)	14 (48,2%)
Vasculop.	56 (48,6%)	4 (17,3%)	6 (15,3%)	4 (16,6%)	6 (20,6%)
P. respiratoria	20 (17,3%)	3 (13%)	5 (12,8%)	2 (8,3%)	5 (17,2%)
I. renal	15 (13%)	2 (8,6%)	9 (23%)	4 (16,6%)	3 (10,3%)
	18 (15,6%)	3 (13%)	0 (0%)	2 (8,3%)	1 (3,4%)
	6 (5,2%)				
Análítica Preoperatoria					
Hemoglobina media (g/dl)	13,1 ± 1,8	13,2 ± 1,6	13,2 ± 1,8	13,4 ± 2,1	12,6 ± 1,8
Bilirrubina (g/dl)	50,7 (4 – 424)	14 (4 – 424)	11 (4 – 367)	32,7 (5 – 39)	229,7 (6 – 423)
Tipo de Anestesia					
A General aislada	32 (27,8%)	10 (43,4%)	12 (30,7%)	5 (20,8%)	5 (17,2%)
AG combinada con AL	64 (55,6%)	8 (34,7%)	21 (53,8%)	17 (70,8%)	18 (62%)
AG combinada con opiode	19 (16,5%)	5 (21,7%)	6 (15,3%)	2 (8,3%)	6 (20,6%)
Intraoperatorio					
Sangrado (ml)	375,2	411,7	434,6	382,6	343,3
Rango:	(100-6000)	(100-2000)	(100-6000)	(100-2000)	(100-1000)
Pacientes transfundidos	10	2	3	3	2
Temperatura central (°C)	35,8(34,5-37,6)	35,7(34,5-36,6)	35,9(34,5-36,8)	5,9(34,7-37,6)	35,7(33,6-37,5)
Vasocostritores (SI /NO)	105/216	18/56	34/69	17/51	36/40
Presión arterial media (mmHg)	-	-	77,3 ± 13	76,2 ± 19,1	74,7 ± 16,2

En variables continuas que siguen una distribución normal, mostramos la media y la desviación estándar (DE). Si no siguen distribución normal mostramos la mediana y el rango (mínimo y máximo). En variables categóricas mostramos el número de casos y el porcentaje. Los porcentajes se han calculado con respecto al número de pacientes de cada versión. N = número de pacientes. n = número de muestras sanguíneas. AG: anestesia general. DPC = duodenopancreatectomía céfalica. IMC = índice de masa corporal. ASA = clasificación del riesgo anestésico de la American Society of Anesthesiology. HTA = hipertensión arterial. DM = diabetes mellitus. INR= international normalized ratio. AL = anestesia local.

En la Tabla 13, se muestran las cifras de hemoglobina obtenidos con cada versión del *Radical_7*, con los CO-oxímetros ABL 800 y GP 4000, y con el Sysmex (sistema de referencia).

En la Tabla 14 se muestran las diferencias medias encontradas entre cada versión del *Radical_7* con respecto a la máquina de referencia.

Tabla 13. Valores de hemoglobina obtenidos con cada aparato y agrupados en función de la versión del sensor *Radical_7*

Analizador		Versión E	Versión F	Versión G	Versión K
		n =74	n =103	n =68	n =74
Radical_7 (n = 319)	Mediana (min-máx)	11,9 (7,9 - 16,6)	11,8 (6,3-16,3)	11,9 (11,5- 12,4)	10,4 (10-10,7)
	IP *	4,3 (0,8-14,0)	3,4 (0,2-16)	3,9 (3,2-7,7)	3,3 (2,6-3,9)
Sysmex (n= 319)	Mediana (min-máx)	10,9 (6,6-16,6)	11,8 (7,6-15)	11,7 (11.3-12,1)	10,6 (10,3-10,9)
ABL 800 (n = 129)	Mediana (min-máx)	11,4 (7,3-16,9)	12,1 (7,7-15,7)	--	--
GP 4000 (n = 193)	Mediana (min-máx)	--	11,3 (7,2-14,5)	11,6 (11-12,1)	10,8 (10,5-11,1)

* IP = índice de perfusión. n = número de muestras sanguíneas.

Tabla 14. Media de las diferencia entre el *Radical_7* y Sysmex XE-5000

Versión Rad_7	n	Media de la diferencia (mg / dl)	DE (mg / dl)	IC 95%	Rango (mg/dl) (mín- máx)
E	74	1,05	1,25	0,76 ; 1,34	-2,40 ; 3,80
F	103	0,07	1,16	-0,15 ; 0,30	-2,60 ; 2,80
G	68	0,26	1.20	-0,04 ; 0,55	-2,40 ; 2,60
K	74	0,27	1.29	0,13 ; 0,41	-4,70 ; 3,40

n = número de muestras sanguíneas. DE= desviación estándar.

7.2. Comparación entre *Radical_7* y el sistema de referencia

Comparamos los valores de hemoglobina no invasiva (SpHb) obtenidos por el *Radical_7* con respecto al Sysmex, que se considera el sistema de referencia.

Los resultados hallados son los siguientes.

7.2.1. Reproducibilidad

Para el análisis de reproducibilidad no se ha utilizado una correlación de Pearson o un T-test de muestras pareadas, sino una curva de regresión de Passing-Bablok. Esto es debido a que el coeficiente de correlación de Pearson aportaría información sobre la correlación lineal entre los métodos pero no informa sobre el acuerdo o concordancia entre ellos. Si existe una diferencia constante o proporcional entre métodos, ésta o éstos no se detecta con una simple correlación lineal de Pearson. Además, está muy condicionada por los valores extremos de la distribución a diferencia de la de Passing-Bablok que puede ser aplicada a modelos no paramétricos.

Mediante el T-test de muestras pareadas se obtendría una diferencia de media y por tanto una diferencia constante pero no una proporcionalidad entre los métodos.

Curva de regresión Passing-Bablok

En la figura 23 se presentan los resultados de **reproducibilidad**.

Según los datos analizados con este método, se observa que **ninguna** de las versiones del analizador *Radical_7* (**E, F, G y K**) **reproduce** los resultados del Sysmex.

De tal manera que en la ecuación $Y = \alpha + \beta x + \varepsilon$:

- 1) Los IC 95% de α contienen el '0'. Esto indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el valor del intercepto (corte de la recta en el eje) y el valor cero, es decir, no hay una diferencia constante entre métodos. Por ello las diferencias de medición entre métodos no se deben a un sesgo de medida constante.
- 2) Los IC 95% de las pendientes β contienen el '1'. Esto indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el valor de la pendiente y el valor 1, es decir, no existe una diferencia proporcional entre métodos. Así, las diferencias de medición entre aparatos tampoco se deben a un sesgo de tipo proporcional.

Coefficientes de correlación intraclassa (CCI) de acuerdo (CCIa) y consistencia (CCIc)

La versión E presenta un CCI *moderado*: CCIa = 0,61 y CCIc = 0,60.

La versión F presenta un CCI *bueno*: CCIa = 0,79 y CCIc = 0,79.

La versión G presenta un CCI *bueno*: CCIa = 0,73 y CCIc = 0,74.

Y la versión K presenta un CCI *moderado*: CCIa = 0,57 y CCIc = 0,58.

Coefficiente de correlación de acuerdo absoluto

El **acuerdo absoluto** entre las máquinas propuesto por Lin¹²² mostró un valor inferior a 0,90 en las cuatro versiones, lo que se traduce en una correlación *pobre*. La versión F alcanzó un nivel de correlación de 0,82, pero a pesar de ser el mejor resultado de las 4 versiones, es inferior al nivel mínimo deseado.

7.2.2. Sesgo

Los **sesgos** entre *Radical_7* y Sysmex se muestran en la Figura 24 con el método gráfico de Bland y Altman. Según podemos ver:

1. El procedimiento Bland-Altman requiere dos condiciones: primero, que la variable diferencia siga una distribución normal, lo cual se cumple (Kolmogorov-Smirnov, Saphiro-Wilk > 0,05). Y segundo, que existan independencia entre la magnitud de las diferencias y la magnitud de los promedios, que también sucede.
2. No hay patrones en las nubes de puntos de las versiones **E, F, G** o **K**, señal de que no existen sesgos sistemáticos.
3. En las versiones **E, F** y **G** hay más de un 2,5% de casos fuera de los límites del intervalo de acuerdo del 95%, lo que indica que existen errores de medición por uno de los dos métodos.

7.2.3. Desacuerdos clínicamente relevantes

En la Figura 25 se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier modificadas para medición del porcentaje de **desacuerdos clínicamente relevantes** entre *Radical_7* y el Sysmex.

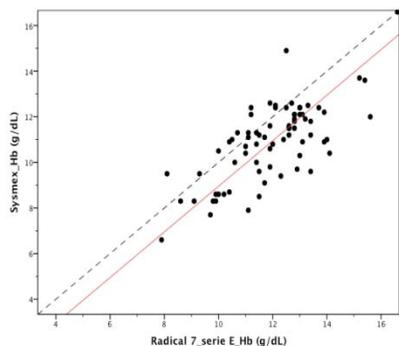
Considerando que los desacuerdos entre aparatos son clínicamente relevantes si las diferencias entre las medidas de hemoglobina son iguales o superiores a **1 g/dl**, encontramos que con la versión **E**, más de la mitad de los pares de datos (54,1%) superan esta diferencia; mientras que con la versión **F** disminuye al 35,9%, con la versión **G** al

37,9%, y con la versión **K** al 36,5%.

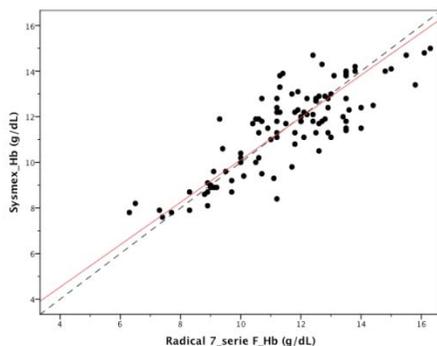
En caso de haber sido más restrictivos, y haber buscado diferencias entre las medidas superiores a **0,5 g/dl**, encontraríamos que con la versión **E**, el 78,4% de los pares de datos superan esta diferencia, así como el 56,3% de la versión **F**, el 59,1% de la versión **G** y el 62,2% de la versión **K**.

Tabla 15. Resumen de los resultados hallados al comparar el <i>Radical_7</i> con el Sysmex XE-5000				
Tipo de Test	Serie E (n = 74)	Serie F (n = 103)	Serie G (n = 68)	Serie K (n = 74)
Passing-Bablok	$\alpha = 1,05$ (-1,58 a 3,15) $\beta = 1$ (0,81 a 1,23)	$\alpha = -0,88$ (-2,50 a 0,51) $\beta = 1,08$ (0,95 a 1,23)	$\alpha = -0,31$ (-3,27 a 1,03) $\beta = 1,04$ (0,86 a 1,28)	$\alpha = 0,25$ (-3,17 a 2,20) $\beta = 1$ (0,81 a 1,30)
Coefficiente de Lin	0,60	0,82	0,73	0,57
Bland-Altman: Sesgo (g/dl) Intervalo de Acuerdo (95%)	1,05 (-1,40 a 3,51)	0,07 (-2,20 a 2,34)	0,24 (-2,06 a 2,55)	0,22 (-2,3 a 2,75)
Indice Correlación Intraclase Acuerdo Consistencia	0,61 (p < 0,005) 0,72 (p < 0,005)	0,79 (p < 0,005) 0,79 (p < 0,005)	0,73 (p < 0,005) 0,74 (p < 0,005)	0,57 (p < 0,005) 0,57 (p < 0,005)
Kaplan-Meier (porcentaje de desacuerdos > 0,5 g/dl)	78,4%	56,3%	57,4%	62,2%
Kaplan-Meier (porcentaje de desacuerdos > 1 g/dl)	54,1%	35,9%	37,9%	36,5%

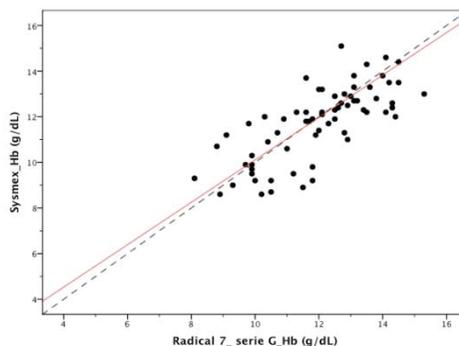
n = número de muestras recogidas con cada serie.



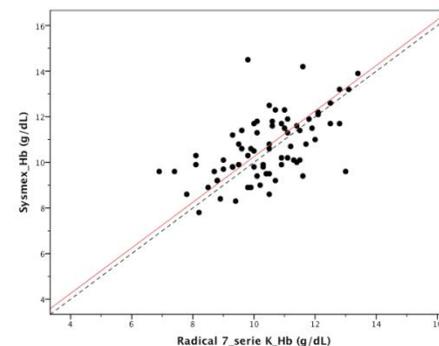
Versión E (n=74)
 $\alpha = -1,05$ (IC95%: -3,88 a 1,29)
 $\beta = 1,00$ (IC95%: 0,81 a 1,23)
 CCIa = 0,61
 CCIC = 0,60
 Coeficiente de Lin = 0,61



Versión F (n=103)
 $\alpha = 0,81$ (IC95%: -0,54 a 2,03)
 $\beta = 0,93$ (IC95%: 0,81 a 1,05)
 CCIa = 0,79
 CCIC = 0,79
 Coeficiente de Lin = 0,82



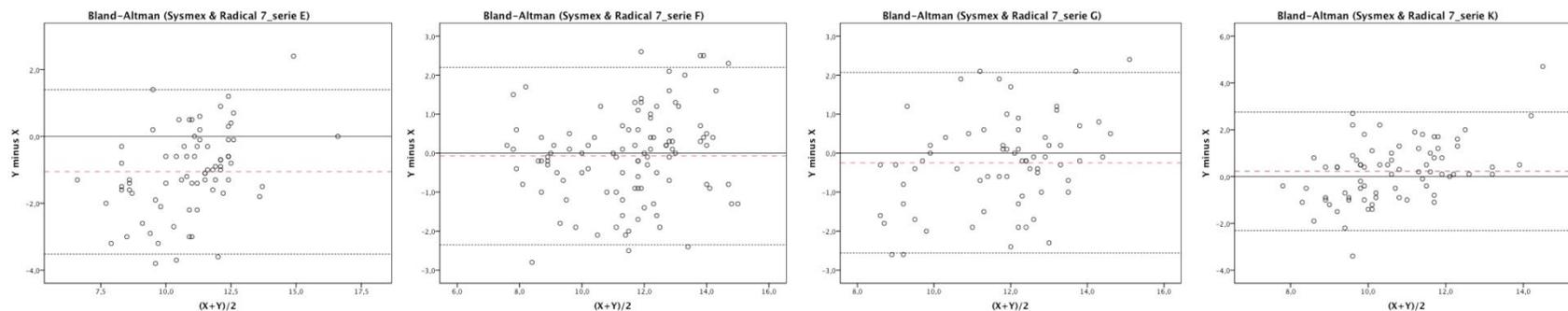
Versión G (n=68)
 $\alpha = 0,30$ (IC95%: -2,13 a 2,54)
 $\beta = 0,96$ (IC95%: 0,77 a 1,16)
 CCIa = 0,73
 CCIC = 0,74
 Coeficiente de Lin = 0,73



Versión K (n=74)
 $\alpha = 0,25$ (IC95%: 3,17 a 2,20)
 $\beta = 1,00$ (IC95%: 0,81 a 1,30)
 CCIa = 0,57
 CCIC = 0,58
 Coeficiente de Lin = 0,57

Figura 23. Rectas de regresión de Passing-Bablok ($Y = \alpha + \beta x$) para comparar las cifras de hemoglobina (**g/dl**) mostradas por el sistema de referencia Sysmex (**Y**) y las versiones **E,F,G** y **K** del monitor *Radical_7* (**X**).

En esta ecuación, α = sesgo sistemático y β = sesgo proporcional entre los aparatos. IC95% = intervalo de confianza 95%. La línea discontinua es la recta de referencia teórica donde $Y=X$. La línea continua roja es la recta de regresión. Coeficiente de Lin = acuerdo absoluto entre el monitor estudiado y el de referencia. CCIa = Coeficiente de correlación de acuerdo. CCIC = Coeficiente de correlación de consistencia. n = tamaño de la muestra.



Versión E (n=74)

Media de $Y-X = -1,05$ (IA95%: -3,51 a 1,40)
 Casos por encima= 1 (1,35%)
 Casos por debajo= 3 (4,05%)
 Kolmogorov-Smirnov = 0,20
 Shapiro-Wilk = 0,63

Versión F (n=103)

Media de $Y-X = -0,07$ (IA95%: -2,35 a 2,2)
 Casos por encima=4 (3,88%)
 Casos por debajo= 3 (3,91%)
 Kolmogorov-Smirnov = 0,20
 Shapiro-Wilk =0,47

Versión G (n=68)

Media de $Y-X = -0,24$ (IA95%: -2,56 a 2,06)
 Casos por encima= 3 (4,41%)
 Casos por debajo= 2 (2,94%)
 Kolmogorov-Smirnov = 0,20
 Shapiro-Wilk =0,32

Versión K (n=74)

Media de $Y-X = 0,23$ (IA95%:-2,31 a 2,76)
 Casos por encima= 1 (1,35%)
 Casos por debajo= 1 (1,35%)
 Kolmogorov-Smirnov = 0,20
 Shapiro-Wilk =0,24

Figura 24. Gráficos de Bland-Altman para comparar las cifras de hemoglobina (**g/dl**) mostradas por el sistema de referencia Sysmex XE-5000 ('Y') y las versiones **E,F,G** y **K** del monitor *Radical_7* ('X'). Las abcisas muestra los promedios de las cifras de hemoglobina '(X+Y)/2', y las ordenadas, sus diferencias (Y-X). Las líneas negras continuas (---) muestran la igualdad teórica de ambas máquinas midiendo hemoglobina (X=Y). Las líneas rojas (- - -) muestran el sesgo. Las líneas negras (---) la precisión o límites de concordancia que corresponden al *intervalo de acuerdo del 95%* entre X e Y.

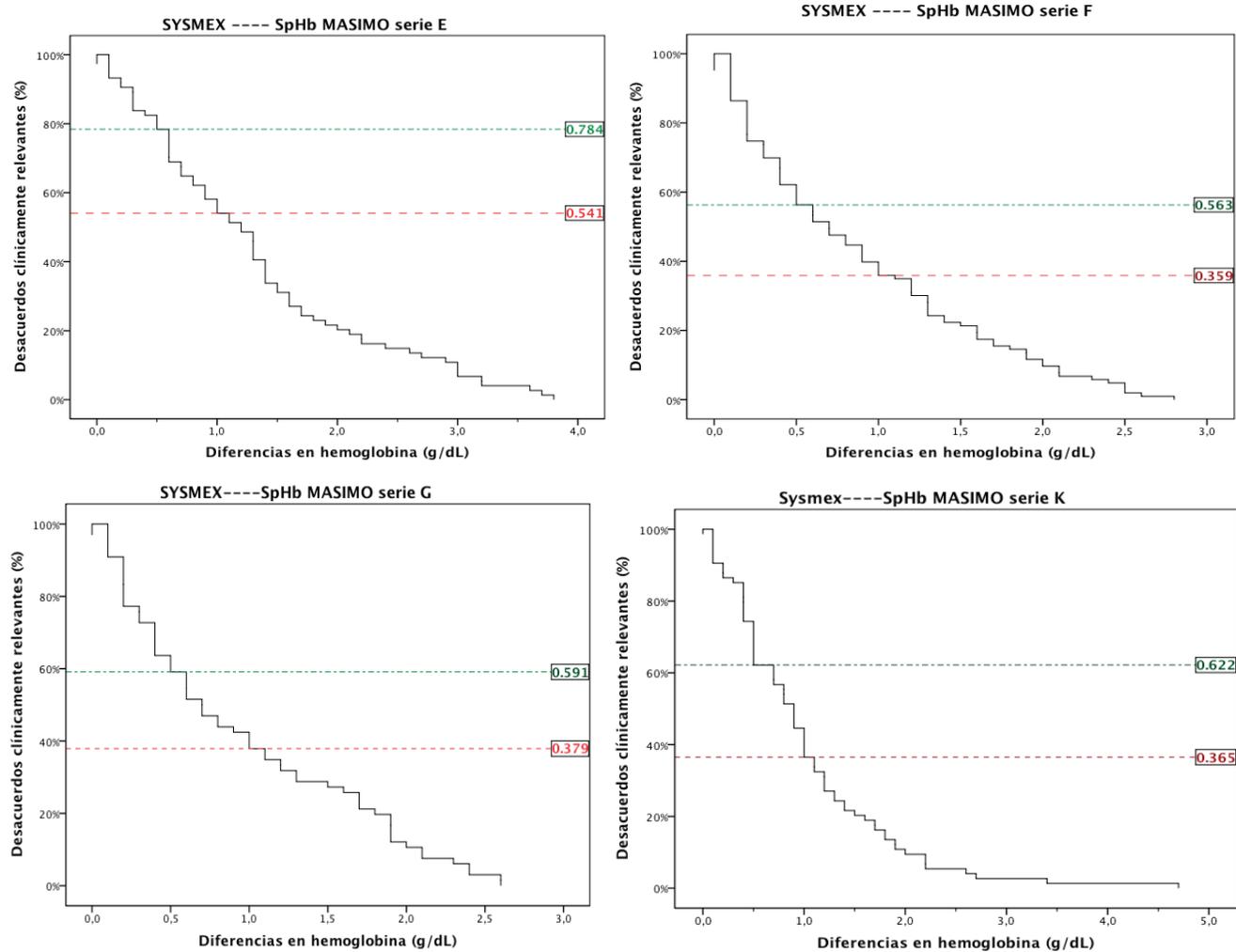


Figura 25. Desacuerdos clínicamente relevantes entre Sysmex y *Radical_7* (series E,F,G,K) observados en curvas de supervivencia con diferencias de hemoglobina > 0,5 g/dl (en verde) y > 1g/dl (en rojo)

7.3. Comparación entre ABL 800 y el sistema de referencia

Para la comparación de los niveles de hemoglobina obtenidos con el ABL 800 FLEX con respecto al Sysmex, se obtuvieron un total de 129 muestras sanguíneas de 45 pacientes.

Presentamos los resultados de **reproducibilidad, sesgo y desacuerdos clínicamente relevantes** entre ABL 800, y Sysmex en la Figura 26.

7.3.1. Reproducibilidad

Regresión de Passing y Bablok para comparar dos métodos analíticos

Según este método, el ABL 800 **no reproduce** los resultados de Sysmex ya que en la ecuación $Y = \alpha + \beta x + \varepsilon$ (Figura 26a):

- 1) Los IC 95% de α contienen el '0', lo que significa que ambos aparatos presentan diferencias de medición que no se deben a un sesgo de medida constante.
- 2) Los IC 95% de las pendientes β contienen el '1' y por lo tanto, los aparatos presentan diferencias en la medición que tampoco se deben a un sesgo de tipo proporcional.

Según este método y en función de estos resultados, no podemos obtener un valor teórico de hemoglobina a partir del valor de hemoglobina dado por el ABL 800.

Coefficientes de correlación intraclase (CCI) de acuerdo (CCIa) y consistencia (CCIc)

Con estos coeficientes comprobamos que ambas máquinas presentan una correlación *excelente* ante una misma muestra sanguínea (CCIa =0,95) y también mantienen una misma tendencia (o consistencia) cuando la concentración de la hemoglobina en sangre aumenta o disminuye (CCIc=0,98).

Coefficiente de correlación de acuerdo absoluto

En este caso el **acuerdo absoluto** propuesto por Lin¹²² muestra una correlación de 0,95 lo que se traduce en una correlación *sustancial o buena*.

7.3.2. Sesgo

Las diferencias en las cifras de hemoglobina de una misma determinación entre el ABL 800 y Sysmex los mostramos con el método gráfico de Bland y Altman (Figura 26b). Según podemos ver:

1. No hay patrones en las nubes de puntos, señal de que no existen sesgos sistemáticos.
2. No hay casos fuera de los límites del intervalo de acuerdo del 95% (IA 95%) lo que indica que no existen diferencias significativas en los resultados de medición de ABL 800 con respecto al Sysmex.
3. El procedimiento Bland-Altman requiere dos condiciones: primero, que la variable diferencia siga una distribución normal, lo cual se cumple (Kolmogorov-Smirnov, Saphiro-Wilk > 0,05). Y segundo, que existan independencia entre la magnitud de las diferencias y la magnitud de los promedios, que también sucede.

La diferencia media (Y-X) entre ABL 800 y Sysmex es igual a - 0,35 g/dl (línea punteada roja). El IA 95% es de -1,27 a 0,56 g/dl, señalando que el 95% de las diferencias de los valores de hemoglobina entre ABL 800 y Sysmex se encuentran dentro de este intervalo.

7.3.3. Desacuerdos clínicamente relevantes

La Figura 26c muestra, mediante la curva de Kaplan-Meier que tan sólo el 3,9% de los pares de datos presentan diferencias en las medidas de hemoglobina ≥ 1 g/dl. El desacuerdo aumenta a 29,5% si se es más conservador o restrictivo, seleccionando una diferencia media relevante de **0,5 g/dl**.

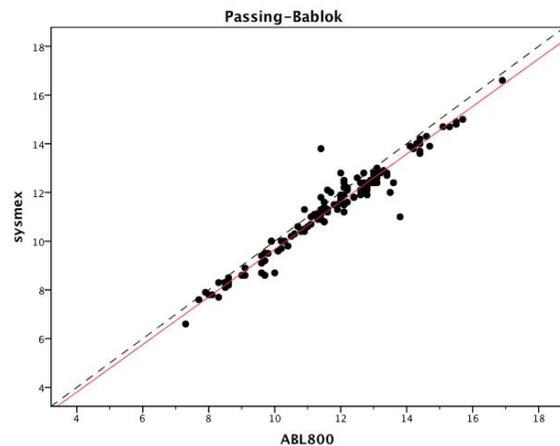


Figura 26a

X: ABL800 Y: Sysmex
 $\alpha = -0,105 \text{ g/dL (IC 95\%: -0,4 a 0,21)}$
 $\beta = 0,96 \text{ (IC 95\%: 0,95 a 1,0)}$
 $CCIa = 0,95$
 $CCIc = 0,98$
Coefficiente de Lin = 0,95
 $n = 129$

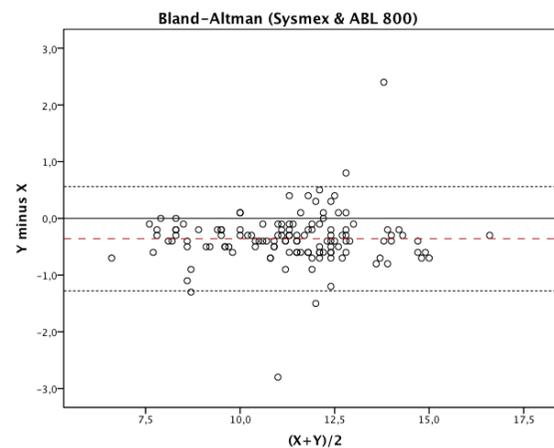


Figura 26b

Media de $Y-X = -0,35 \text{ g/dl}$
 Intervalo de acuerdo (IA 95%) = $-1,27 \text{ a } 0,56$
 Casos por encima = 2 (1,55%)
 Casos por debajo = 3 (2,33%)
 Kolmogorov-Smirnov = 0,21
 Saphiro-Wilk = 0,34

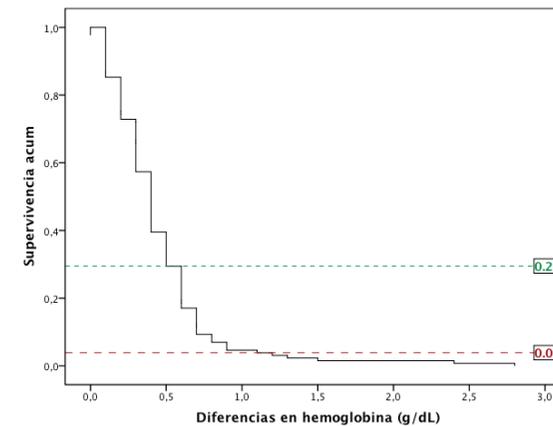


Figura 26c

Figura 26. Comparación entre los valores de hemoglobina obtenidos por el ABL 800 y el Sysmex XE-5000 : *Reproducibilidad mediante rectas de regresión de Passing-Bablok (26a). Sesgos mediante gráfico de Bland Altman (26b). Desacuerdos clínicamente relevantes obtenidos con las curvas de desacuerdos Kaplan-Meier (26c). Diferencias en los niveles de hemoglobina > 0,5 g/dl (en verde) y > 1g/dl (en rojo).*

7.4. Comparación entre el GP 4000 y el sistema de referencia

Obtuvimos un total de 190 muestras sanguíneas de 73 pacientes.

Presentamos los resultados de **reproducibilidad, sesgo y desacuerdos clínicamente relevantes** entre *GemPremier 4000* y *Sysmex* en la Figura 27.

7.4.1. Reproducibilidad

Regresión de Passing y Bablok para comparar dos métodos analíticos

Aplicando este método, el co-oxímetro *GemPremier 4000* **no** reproduce los resultados del sistema de referencia *Sysmex* ya que en la ecuación $Y = \alpha + \beta x + \varepsilon$ (Figura 27 a):

- 1) Los IC 95% de α contienen el '0', lo que significa que ambos aparatos presentan diferencias de medición que no se deben a un sesgo de medida constante.
- 2) Los IC 95% de las pendientes β contienen el '1' y por lo tanto, los aparatos presentan diferencias en la medición que tampoco se deben a un sesgo de tipo proporcional.

Por lo tanto, las diferencias entre los resultados de las máquinas no corresponden a sesgos de tipo sistemático o proporcional.

Según este método y en función de estos resultados, no podemos obtener un valor teórico de hemoglobina a partir del valor de hemoglobina dado por el *GemPremier 4000*.

Coefficientes de correlación intraclass (CCI) de acuerdo (CCIa), y consistencia (CCIc)

El CCI para el acuerdo entre ambas máquinas es excelente (CCIa = 0,90), como también lo es la consistencia (CCIc = 0,91).

Coefficiente de correlación de acuerdo absoluto

El acuerdo absoluto propuesto por Lin¹²² muestra una correlación de 0,83 lo que se traduce en una correlación *pobre* según la clasificación correspondiente (Lin clasifica "pobre" si es inferior a 0,90).

7.4.2. Sesgos

Los sesgos entre el GP 4000 y el Sysmex se representan con el método gráfico de Bland y Altman (Figura 27 b). Según vemos:

1. No hay patrones en las nubes de puntos, señal de que no existen sesgos sistemáticos.
2. Hasta un 4,7% de los puntos se encuentran por fuera de los límites del intervalo de acuerdo del IA95%, lo que indica que pueden existir diferencias significativas en los resultados de medición de GP 4000 con respecto al analizador de referencia, (Sysmex).

El sesgo es igual a -0,02 g/dl (línea roja discontinua). El IA 95% es de -2 a 1,96 g/dl, por lo tanto, el 95% de las diferencias de cifras de hemoglobina entre GP 4000 y el Sysmex se encuentran en este intervalo, dónde la diferencia máxima entre las máquinas es de -2 g/dl.

El procedimiento de Bland-Altman requiere que la variable diferencia siga una distribución normal (pruebas de Kolmogorov-Smirnov (p-valor = 0,21) y Shapiro-Wilk (p-valor = 0,28) para un nivel de significación $\alpha = 0,05$) lo cual se cumple, y que exista independencia entre la magnitud de las diferencias y la magnitud de los promedios, lo cual también sucede.

7.4.3. Desacuerdos clínicamente relevantes

Mediante la curva de Kaplan- Meier (Figura 27c), se muestra que el 15,2% de los pares de datos presentan diferencias en la medida de hemoglobina $\geq 1 \text{ g/dl}$. En caso de ser más restrictivo y buscar diferencias superiores a 0,5 g/dl, encontraríamos que el 34,6% de los pares de datos superan esta diferencia.

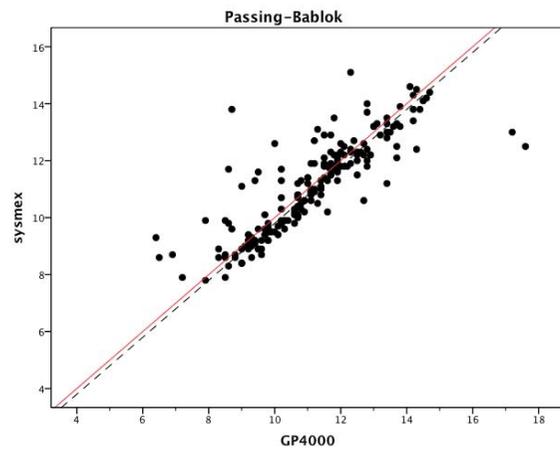


Figura 27a

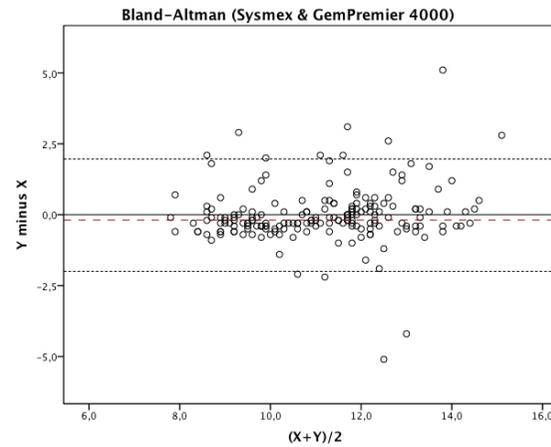


Figura 27b

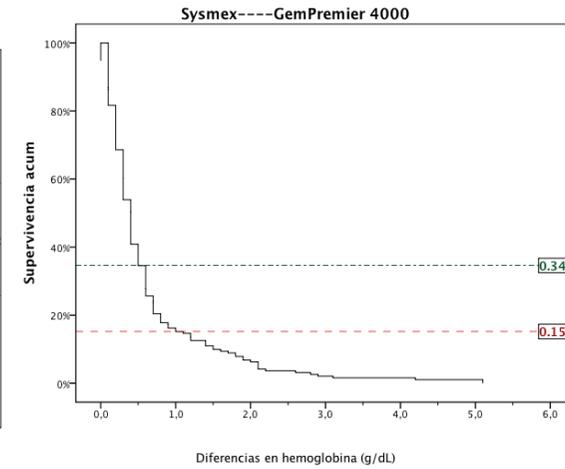


Figura 27c

X: GP 4000 **Y:** Sysmex
 $\alpha = -0,2 \text{ g/dL}$ (IC 95%: -0,56 a 0,48)
 $\beta = 1,00$ (IC 95%: 0,94 a 1,04)
 CCIa = 0,90
 CCIc = 0,91
 Coeficiente de Lin = 0,83
 n = 191

Media Y-X = -0,02 g/dl
 Intervalo de acuerdo (IA 95%): -2,00 a 1,96 g/dl
 Casos por encima = 9 (4,71%)
 Casos por debajo = 4 (2,09%)
 Kolmogorov-Smirnov = 0,21
 Saphiro-Wilk = 0,28

Figura 27. Comparación entre los valores de hemoglobina obtenidos por el GP 4000 y el Sysmex XE-5000: Reproducibilidad mediante rectas de regresión de Passing-Bablok (27 a). Sesgos presentados con el gráfico de Bland Altman (27b). Desacuerdos clínicamente relevantes mediante curvas de supervivencia (27c). Diferencias en los niveles de hemoglobina > 0,5 g/dl (en verde) y > 1g/dl (en rojo).

7.5. Causas de la inexactitud del *Radical_7*

Comparación del *Radical_7* y el *Systemex* cuando el IP es superior a 1

Analizamos 276 pares de muestras recogidas con IP > 1, de las cuales: 69 fueron recogidas con la versión E, 88 con la versión F, 57 con la versión G y 62 con la versión K.

Las diferencias de hemoglobina encontradas en este subconjunto de datos no fue estadísticamente diferentes a las diferencias encontradas cuando se tomaron todos los datos en conjunto ($p > 0,05$).

Modelo de regresión lineal múltiple

Consideramos para el análisis de regresión lineal múltiple (RLM) todo el conjunto de datos obtenido con las 4 versiones. En el test de normalidad, ninguna de las variables sigue una distribución normal (test Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$) (Tabla 16).

Tabla 16. Estudio de las variables independientes para integrar el modelo de RLM							
	Temperatura (°C)	Bilirrubina (g/dl)	Edad (años)	PAm (mmHg)	Tipo anestesia	Sexo (H:M)	Vasoconstrictor (NO: SI)
N	320	225	321	245	115	115	321
Media ± DE	35,7 ± 0,63	50,7 (4 - 424)	62,6 ± 15,9	73,5 ± 13,9	AG:32(27,8%) AC:83(72,1%)	H:66 (57,3%) M:49(42,6%)	NO: 216 (67,2%) SI :105 (32,7%)
Kolmogorv- Smirnov	0,029	< 0,001	< 0,001	0,003	No ha lugar	No ha lugar	No ha lugar

En variables continuas que siguen una distribución normal, mostramos la media y la desviación estándar (DE). Si no siguen distribución normal mostramos la mediana y el rango (mínimo y máximo). En variables categóricas mostramos el número de casos y el porcentaje. Los porcentajes se han calculado con respecto al número de pacientes.

Con el fin de poder llevar a cabo el análisis, realizamos una estimación visual a través de los histogramas de frecuencias (Figura 28), y seleccionamos la temperatura central, presión arterial media y edad (años cumplidos) por presentar una distribución muy simétrica, cercana a la normalidad y tener una justificación teórica y clínica para entrar en el análisis.

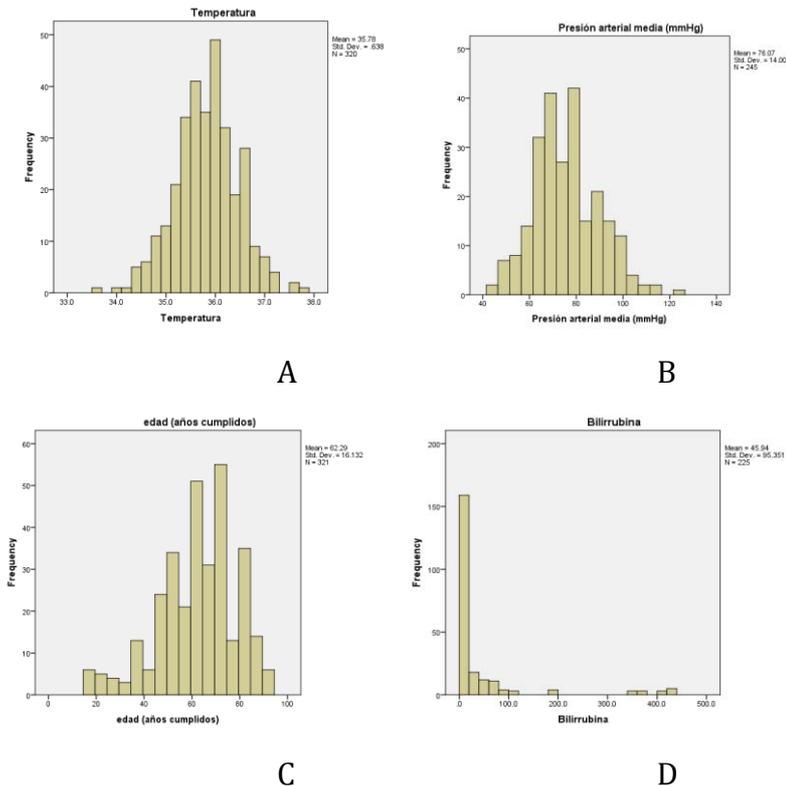


Figura 28. Histograma de frecuencias para las variables continuas independientes. Visualmente podemos hacer una estimación de la distribución de normalidad para la temperatura central (A), presión arterial media (B) y la edad (C). No es el caso de la bilirrubinemia (D).

Comprobamos mediante un análisis univariante con el coeficiente de correlación de Pearson (r) para variables cuantitativas, y con un T-test de medias de muestras independientes para las variables categóricas, la relación de cada una de estas variables con el IP (Tabla 17):

Tabla 17. Criterios de preselección de variables para ser incluidas en la ecuación de regresión lineal múltiple (coeficiente de correlación de Pearson)

Variables cuantitativas	Corr. Pearson (r)	Significación (p)	Total de muestras (N)
Temperatura central (°C)	0,046	0,417	320
PAm (mmHg)	-0,125	0,049	245
Edad (años cumplidos)	-0,115	0,039	321
Variables cualitativas	T-test (diferencia de medias en g/dl)		
Vasoconstrictores (SI - NO)	-0,832	0,012	320
Tipo de anestesia (AG - AC)	-0,150	0,722	309
Sexo (Varón - Mujer)	- 0,057	0,855	321

°C: grados centígrados. PAm: presión arterial media. mmHg: milímetros de mercurio. AG: anestesia general. AC: anestesia combinada. Se seleccionan aquellas variables estadísticamente significativas (con un nivel de significación $p < 0,05$) y aquellas que presentaron tendencia (p entre 0,05 y 0,1).

De las variables independientes que mostraron una correlación significativa ($p < 0,05$) con el IP (PAm, edad, y el uso de vasoconstrictores), sólo la PAm y el (NO-) uso de vasoconstrictores fueron seleccionadas por el sistema para formar la ecuación de regresión lineal múltiple con unos coeficientes (β) de -0,27 para la PAm y de 0,76 para aquellos en los que NO se utilizó vasoconstrictor . La ecuación final quedaría de la siguiente manera (Tabla 18):

$$IP = 5,21 + 0,76 \times (\text{vasoconstrictores NO}) - 0,27 \times (\text{PAm})$$

Tabla 18. Estimación del modelo para explicar el IP					
	Coefficientes no estandarizados		Coefficiente estandarizado	t	Sig. (p)
	B	Std Error	beta		
Constante	5,214	0,988		5,227	< 0,001
Vasoconstrictores (NO)	0,766	0,368	0,132	2,081	0,038
PAm	-0,27	0,013	-0,136	-2,142	0,033

Comprobamos la independencia de estas dos variables, mediante una correlación de Pearson, que resultó ser de 0,073 ($p = 0,275$).

Valoramos la bondad del ajuste con la R^2 del modelo, que resultó ser muy baja, ($R^2 = 0,03$), lo que indica que sólo explicaríamos el 3% de la variabilidad del IP conociendo la PAm y la utilización de vasoconstrictores; dicho de otro modo, existe un 97% de variabilidad del IP que no se puede explicar con la variables estudiadas con este modelo (Tabla 19).

Tabla 19. Resumen del modelo con las variables PAm y NO-uso de vasoconstrictores

Modelo	R	R^2	R^2 corregida	Significación
1	0,182 ^a	0,033	0,025	0,017

Modelo de regresión logístico binario

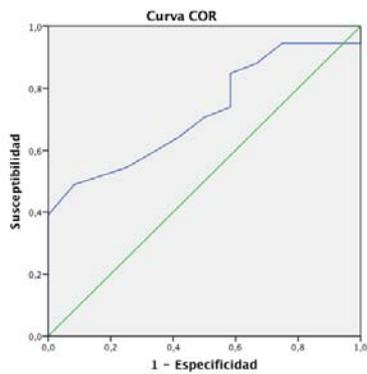
Dado que se considera un IP óptimo cuando éste es igual o superior a 1, se realizó un análisis de regresión logística binaria para conocer qué variables se relacionan con $IP < 1$ ó $IP \geq 1$.

Inicialmente se realizó para cada versión del *Radical_7* por separado (Figura 29). De la versión **E** y **K**, no se obtuvo ninguna variable con relación significativa con el IP.

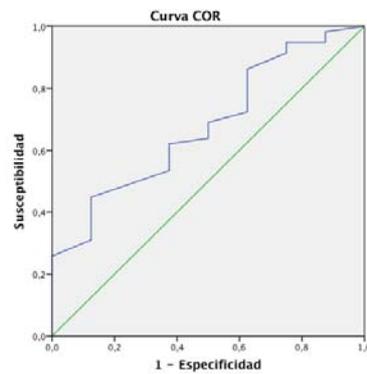
Con las versiones **F** y **G**, sólo la variable *temperatura central* se relacionó con el IP de forma estadísticamente significativa ($p = 0,02$) en la versión **F**, y mostró tendencia ($p = 0,09$) en la versión **G** (Tabla 20).

Cuando se tomó en consideración el conjunto de datos de las 4 versiones, nuevamente la *temperatura central* resultó ser la única variable que se relacionó significativamente con el IP (Figura 29), aunque el nivel de predicción en este último caso es muy bajo, con un valor ROC 0,58.

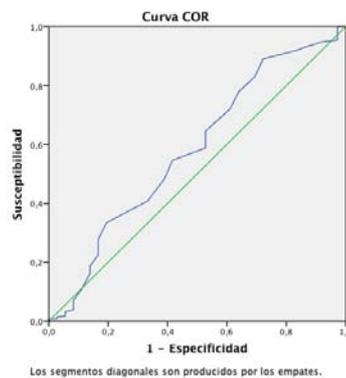
Tabla 20. Nivel de significación y ROC para las versiones F, G y el conjunto de datos de todas las versiones				
	p	IC 95%	ROC	IC 95% ROC
Versión F	0,019	0,11 a 0,82	0,72	0,60 a 0,85
Versión G	0,092	0,08 a 1,21	0,68	0,50 a 0,86
Todas versiones	0,017	0,48 a 0,68	0,58	0,47 a 0,68



A



B



C

Figura 29. Curva ROC para la temperatura central y el IP. Versión F (A), versión G (B) o todos los datos en conjunto (C).

Correlaciones entre las variables independientes y el grado de exactitud del Radical 7.

Con el fin de indentificar si las características individuales preoperatorias (sexo, edad, HTA, DM, vasculopatía periférica) o intraoperatorias (IP, temperatura central, uso de vasoconstrictores, PAm y tipo de anestesia realizado) influyen en la exactitud del Radical, definida como *sesgo o diferencia entre los valores de hemoglobina* (SpHb - cHb) < 1 g/dl, realizamos un coeficiente de correlación de Pearson para las variables continuas (IP, edad, temperatura central y PAm) y un T-test de muestras independientes para las variables categóricas (el resto).

Con el coeficiente de correlación de Pearson encontramos que existe correlación significativa con el IP, edad y PAm. Pero esta correlación es débil, con un coeficiente de correlación inferior a 0,3 en los tres casos (Tabla 21).

Además, en el caso de la edad y la PAm, la correlación es negativa, es decir, que a menor edad y menor PAm, mayor sesgo o diferencia entre las máquinas.

Tabla 21. Correlaciones entre las características de los pacientes y el grado de exactitud del Radical_7.				
	IP	Edad	Temperatura central	PAm
Correlación de Pearson	0,286	-0,232	-0,80	-0,153
Sig (bilateral)	<0,001	<0,001	0,157	0,018
n	317	317	316	241

IP: índice de perfusión. PAm: presión arterial media. n = número de muestras sanguíneas.

Cuando estudiamos cada una de estas variables, separadas por la versión del Radical, encontramos que sólo el IP y la edad presentaron correlación significativa con la diferencia de hemoglobina cuando se utilizó la versión **E**, en este caso con valores de r superiores a cuando se tomaron todos los datos en conjunto (r = 0,44 y -0,34 respectivamente), coincidiendo el signo negativo de la correlación con la edad.

La PAm y la edad, también presentaron una correlación significativa al utilizar las versiones **G** y **K** respectivamente (Tabla 22).

Tabla 22. Correlaciones entre las variables independientes y la exactitud del Radical_7, según la versión utilizada					
Versión Radical_7			IP	Edad	PAm
E	Dif_Hb	Correlación*	0,442	-0,344	-
		Sig (bilateral)	<i>< 0,001</i>	<i>0,003</i>	-
		n	74	74	-
F	Dif_Hb	Correlación*	0,138	0,088	-0,133
		Sig(bilateral)	0,163	0,379	0,181
		n	103	103	103
G	Dif_Hb	Correlación*	0,213	-0,064	-0,276
		Sig(bilateral)	0,086	0,608	<i>0,025</i>
		n	66	66	66
K	Dif_Hb	Correlación*	0,214	-0,309	-0,093
		Sig(bilateral)	0,067	<i>0,007</i>	0,436
		n	74	74	72

* Correlación de Pearson. La correlación es significativa cuando $p < 0,05$

En relación a las variables sexo, HTA, DM, vasculopatía periférica, uso de vasoconstrictores en quirófano y tipo de anestesia, sólo encontramos diferencias significativas en los pacientes diabéticos, cuando tomamos todos los valores en conjunto (Tabla 23).

Tabla 23. T-test para muestras independientes en relación a la diferencia de medias de hemoglobina (g/dl) entre Radical_7 y Sysmex xe-5000						
	HTA	DM	Vasculopatía	Vasoconstrict	Anestesia	Sexo
Diferencia de media (g/dl)	-0,02	0,41	0,35	-0,29	-0,26	-0,02
IC 95%	-0,31 ; 0,26	0,07 ; 0,72	-0,09 ; 0,78	-0,61 ; 0,01	-0,65 ; 0,12	-0,31 ; 0,27
Significación	0,646	<i>0,015</i>	0,121	0,058	0,179	0,879

Al separar los datos por las versiones del Radical_7, encontramos diferencias significativas dependiendo del tipo de versión utilizada. Estas diferencias, no sólo se encontraron en los pacientes diabéticos.

Con la versión **E**, hubo diferencias significativas dependiendo del sexo y de la presencia de hipertensión, siendo de 0,65 g/dl y 0,87 g/dl más altas en los varones y en los pacientes no hipertensos. También se encontraron diferencias dependiendo del tipo de anestesia de la presencia o no de vasculopatía periférica (Tabla 24).

Con la versión **F**, no se encontraron diferencias significativas entre ninguna de las características individuales estudiadas.

Con la versión **G** se encontraron diferencias significativas entre los pacientes hipertensos y no hipertensos.

Con la versión **K** se encontraron diferencias significativas entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, y también dependiendo del tipo de anestesia realizada.

Tabla 24. T-test para muestras independientes en relación a la diferencia de medias de hemoglobinas (g/dl) entre el Radical_7 y el Sysmex XE-5000, según la versión del Radical_7 utilizada							
Versión Rad_7		HTA*	DM	Vasculopatía	Vasoconstrict	Tipo Anestesia	Sexo
E	Diferencia de medias (g/dl)	0,65	0,52	1,02	-0,02	-0,83	0,87
	IC (95%)	0,06 ; 1,24	-0,14 ; 1,20	0,25 ; 1,79	-0,70 ; 0,66	-1,55 ; -0,10	0,33 ; 1,42
	Significación	<i>< 0,030</i>	0,122	<i>< 0,001</i>	0,953	<i>0,025</i>	<i>0,002</i>
F	Diferencia de medias (g/dl)	-0,37	0,29	-0,42	-0,20	0,20	-0,31
	IC (95%)	-0,81 ; 0,07	-0,22 ; 0,81	-1,16 ; 0,30	-0,68 ; 0,28	-0,42 ; 0,83	-0,78 ; 0,15
	Significación	0,100	0,268	0,250	0,411	0,520	0,181
G	Diferencia de medias (g/dl)	-0,61	0,06	0,57	-0,53	0,94	-0,34
	IC (95%)	-1,20 ; -0,03	-0,71 ; 0,83	-2,57 ; 3,70	-1,19 ; 0,11	-0,05 ; 1,94	-0,95 ; 0,27
	Significación	<i>0,041</i>	0,876	0,612	0,104	0,064	0,267
K	Diferencia de medias (g/dl)	-0,01	0,94	0,49	0,07	-0,60	-0,23
	IC (95%)	-0,72 ; 0,52	0,21 ; 1,66	-0,32 ; 1,31	-0,53 ; 0,68	-1,11 ; -0,07	-0,83 ; 0,36
	Significación	0,757	<i>< 0,007</i>	0,231	0,816	<i>0,025</i>	0,442

*HTA: expresamos la media de la diferencia de hemoglobina medida por el Radical_7 en pacientes no HTA y pacientes HTA. DM: media de la diferencia de hemoglobinas entre pacientes no DM y DM. Vasculopatía: media de la diferencia de hemoglobinas entre pacientes sin y con vasculopatía. Vasoconstrict: media de la diferencia de hemoglobina entre pacientes que SÍ se usaron vasoconstrictores con respecto a los que NO. Tipo de Anestesia: media de la diferencia de hemoglobinas entre los pacientes que se les realizó anestesia general respecto a los que se realizó anestesia combinada. Sexo: media de diferencias de hemoglobina obtenidas en hombres y mujeres.

8. Discusión

8. DISCUSIÓN

De acuerdo con los objetivos principales del estudio, hemos comparado en términos de reproducibilidad, sesgos y desacuerdos clínicamente relevantes, los valores de hemoglobina que proporcionan los aparatos , **Radical_7 Pulse CO Oximeter** (*Masimo Corp., CA, USA*), **ABL 800 FLEX** (*Radiometer, Denmark*) y **GEM® Premier™ 4000** con respecto al de referencia, **Sysmex XE-5000** (*Roche Diagnostics, S.L.*).

8.1 Diferencias entre el *Radical_7* y el sistema de referencia

Analizando los resultados del estudio, podemos observar que el monitor *Radical_7* ha presentado diferencias en la medición de la hemoglobina con respecto a la máquina de referencia, en todas sus versiones (**E**, **F**, **G** y **K**). Estas diferencias no se comportan como un sesgo constante ni proporcional, lo que impide encontrar una fórmula para estimar el valor teórico de hemoglobina a partir del valor del valor del *Radical_7* (SpHb).

De nuestros resultados se desprende que el acuerdo entre las máquinas no ha sido el deseable con ninguna de las 4 versiones, ya que todas han presentado un coeficiente de acuerdo inferior al 90%, aunque la versión **F** ha sido la que ha presentado el valor más alto (85%). Llama la atención, que las versiones posteriores (**G** y **K**), diseñadas para mejorar la exactitud del *Radical_7*, no consiguieran su objetivo.

Nuestros resultados coinciden con otros estudios publicados (Tabla 10), a pesar de haber utilizado un método estadístico diferente. En la mayoría de los trabajos realizados se ha utilizado el *coeficiente de correlación lineal (r) de Pearson* para medir la correlación entre los diferentes analizadores. Este coeficiente mide la asociación lineal entre dos variables (en este caso, las hemoglobinas medidas por dos analizadores diferentes). Pero una buena correlación lineal no implica que las dos variables comparadas sean concordantes ni detectaría una diferencia proporcional o constante entre ellos¹²⁶. Por eso, en nuestro trabajo hemos estudiado la correlación con la regresión de Passing-Bablok y hemos medido la concordancia entre analizadores con el *coeficiente de correlación intraclass (CCI)* tanto para el *acuerdo* como para la *consistencia*, que ha resultado ser *bueno* en las versiones **F** y **G** y *moderado* con las versiones **E** y **K**. Si valoramos la correlación lineal global de los estudios publicados, la mayoría presentan una correlación moderada ($r = 0,5$ ó $0,6$) similar a nuestros resultados.

Sesgo

El sesgo o diferencia entre las medidas de hemoglobina dadas por ambos aparatos es pequeño y se encuentra dentro de los límites aceptados por la literatura ($< 0,5$ g/dl)¹²⁶. Sin

embargo, el sesgo aporta poca información de la exactitud del monitor, ya que al existir valores positivos y negativos -como por ejemplo diferencias de -2 g/dl y de + 2 g/dl-, hace que la media de la diferencia sea próxima a 0. Por esta razón, a la hora de validar un aparato, no sólo se tiene en cuenta su sesgo sino también su precisión, calculada a partir de los límites del intervalo de acuerdo, que en nuestro caso, han sido muy amplios en las 4 versiones, superando los 3,5 g/dl de diferencia en la serie **E**, y los 2 g/dl en el resto (ver gráficos de Bland-Altman, Figura 24).

Con estos datos, coincidimos con el análisis de Morey¹²⁷ el cual propone que en la comparación de dos métodos, los límites del intervalo de acuerdo nos proporcionan más información sobre la fiabilidad del aparato estudiado que el sesgo por sí solo (por lo comentado en el párrafo anterior). Pero además, los límites del intervalo de acuerdo pueden servir para comparar instrumentos pero no para conocer la significación clínica de las diferencias encontradas. Para ello se necesitaría un ajuste al rango de valores de hemoglobina decisivos para la transfusión. Por ejemplo: una diferencia entre las máquinas > 1 g/dl cuando el paciente tiene Hb < 9 g/dl, nos podría influir a la hora de decidir si transfundir o no (tomando como valor umbral para la transfusión una Hb < 8/dl), mientras que con valores superiores a 10 g/dl, esta diferencia no tendría implicación clínica.

Por otro lado, y a diferencia de otros autores⁹⁷, no hemos podido establecer si la exactitud del monitor *Radical_7* es mayor cuando los valores de hemoglobina son superiores o inferiores a 8 g/dl, ya que hemos obtenido pocos valores de hemoglobina por debajo de este umbral, y por tanto, la muestra es poco representativa (1,84%). Esto es debido principalmente a que sólo un 19,6% de las mujeres y el 27,2% de los hombres presentaron un valor preoperatorio de Hb < 10g/dl, y las pérdidas sanguíneas estimadas oscilaron alrededor de 300ml por cirugía.

De todo lo anterior se deriva que el *Radical_7* es un monitor exacto al compararlo con la máquina de referencia pero poco preciso. De las cuatro versiones estudiadas, la versión **F** es la que ofreció unos mejores resultados en cuanto a sesgo y precisión pero sin alcanzar la exactitud necesaria para equipararla con otros POCT estudiados en este trabajo.

8.2 Factores que afectan a la medición del *Radical_7*

Podemos diferenciar dos factores claves en la exactitud de la medición de hemoglobina del *Radical_7*: (1) la calidad del pulso en el lugar de la medición medida por el IP, y (2) la calidad de la CO-oximetría en el lugar de la medición.

1. **El valor del IP**, indica la fuerza del pulso o la señal en el lugar de medición. Con las versiones iniciales del *Radical_7* (**A, B, C y E**), el fabricante recomendaba utilizar valores de SpHb medidos con IP >1. Las mejoras introducidas en las versiones posteriores, permiten obtener valores de SpHb en situaciones con peor perfusión periférica, es decir, con IP < 1. Los factores que pueden contribuir a este descenso son los que afectan a la perfusión del dedo, principalmente la *hipovolemia*, la *hipotermia* y la *vasoconstricción*. En estas circunstancias, el valor del IP puede ser tan bajo, que puede hacer imperceptible la señal de SpHb¹¹³.

2. **La CO-oximetría** se puede ver afectada por la presencia de *pigmentos intravasculares* (verde de indocianina o bilirrubina), *esmalte de uñas*, *artefactos de movimiento*, *hemoglobinopatías*, *vasculopatía periférica* o interferencias con la *luz ambiental*.

En nuestro estudio nos hemos centrado en el IP, ya que es el factor más influenciado por variables hemodinámicas, y sobre el cuál, tendríamos la potencial capacidad de actuar. De cara a desglosar todas las variables que pueden influir en el IP, hemos analizado dos cuestiones: (1) si con valores de IP >1 encontramos un mejor acuerdo entre *Radical_7* y la máquina de referencia, y (2) qué factores podrían influir en un valor de IP > 1.

En relación al primer punto, no encontramos ninguna mejoría en la exactitud del *Radical_7* cuando el IP es < 1 ó > 1, independientemente de la versión estudiada (**E, F, G o K**). Principalmente es debido a que con valores muy bajos de IP, el monitor no fue capaz de ofrecer un valor de SpHb. Por tanto, los valores de IP < 1 que pudimos recoger oscilan entre 0,8 y 0,98, y es posible, que con niveles de IP tan próximos a 1, sea difícil encontrar diferencias. Aún así, la versión **K** conseguía una mayor captación de la señal en situaciones de baja perfusión (IP = 0,2).

No hemos buscado otros puntos de corte de IP que pudieran mejorar la exactitud del *Radical_7*, aunque sí hemos encontrado por ejemplo, una relación entre la *temperatura central* y valores del IP > 1, de forma que por cada aumento de una décima de temperatura (0,1°C) el IP aumenta en 2,13 unidades. Esto es predecible sólo en el 58% de los casos. Aunque teóricamente es aceptable (a mayor temperatura, mayor vasodilatación y por tanto, mayor IP), la asociación estadística encontrada fue tan baja, que no se puede

atribuir como el principal factor causante de las variaciones del IP.

Al intentar crear un modelo de regresión lineal múltiple para explicar los valores de IP a partir de diferentes variables, hemos encontrado que sólo la *presión arterial media* y el *NO uso de vasoconstrictores* podrían explicar el valor de IP pero con un nivel de influencia tan bajo (apenas del 3%) que no servirían para nuestro propósito, y por tanto, la aplicación clínica de estos hallazgos resultaría prácticamente nula.

Según los datos de nuestro estudio, ni la edad, ni el sexo, ni el tipo de anestesia, presentaron ninguna relación con el IP. Tampoco se pudo estudiar la bilirrubina, que a pesar de ser un pigmento que pudiera afectar la medida por espectrofotometría, los valores recogidos en el estudio fueron muy extremos, ya que la mayoría de pacientes que llegó a quirófano presentaba unos valores normales, y sólo algunos de ellos, presentaban una hiperbilirrubinemia significativa.

Entre los trabajos publicados del *Radical_7* también existe controversia entre aquellos que no encuentran ninguna relación entre la exactitud de la SpHb y el IP^{86,93,108,128} y aquellos que sí encontraron una mayor exactitud del monitor, cuando se estudiaron sólo los valores de SpHb medidos con un IP > 1,4¹¹³ o con valores de IP >2 asociados a un bloqueo nervioso digital¹⁰¹ o entre aquellos que encontraron una mejor exactitud con IP bajos (<2)¹⁰⁴. Todo ello denota que no existe un factor claramente identificado que mejore la exactitud del *Radical_7*.

El tipo de líquido utilizado para la reposición volémica (cristaloides frente a coloides), también ha sido estudiado por otros autores como causa de error en el *Radical_7*, hallando resultados contrarios: un mayor sesgo entre las máquinas cuando se utilizan cristaloides con respecto a los coloides¹²⁹ o a la inversa⁹⁰.

En nuestro estudio, hemos utilizado principalmente cristaloides para la fluidoterapia. Los coloides fueron usados sólo en caso de hemorragia aguda con pérdidas sanguíneas estimadas superiores al 20% de la volemia del paciente. Pero no medidos la influencia del tipo de líquidos en nuestros resultados.

Al intentar buscar factores individuales de los pacientes que pudieran inferir en la exactitud de la medida del *Radical_7*, encontramos que la versión **E** fue la más dependiente de las características individuales de los pacientes. Presentó una correlación positiva con el IP, lo que significaría que con valores de IP elevados, el sesgo sería mayor, lo que va en contra de la suposición inicial, ya que como hemos indicado en el apartado anterior, a mayor IP, mejor perfusión del dedo, y esperaríamos un menor sesgo. Sin embargo, como

ya demuestran nuestros resultados, no encontramos una disminución del sesgo con valores de IP >1. Por otro lado, la correlación negativa con la edad, sí tiene sentido, puesto que a menor edad mejoraba la exactitud del *Radical_7*, debido a que en pacientes jóvenes existen menos posibilidades de afectación del lecho vascular por enfermedades sistémicas (HTA, DM...) y conservan mejor el reflejo vasomotor durante las horas de cirugía. Esto también se observó con la versión **K**.

La *presión arterial media* intraoperatoria también se correlacionó significativamente con la exactitud del *Radical_7* en la versión **G**, pero con un sentido negativo, de forma que en los pacientes hipotensos mejoraba la exactitud. Este hallazgo va en contra de lo esperado inicialmente, ya que pensábamos que mejorando la perfusión del dedo, mejoraríamos la exactitud. Sin embargo, esta correlación es débil y no se observó con ninguna de las otras versiones.

La *hipertensión arterial* también resultó ser significativa aunque con resultados contradictorios. Con la versión **E** hubo diferencias entre los pacientes no hipertensos y los hipertensos, con una diferencia media entre ambos grupos de 0,65 g/dl, mientras que en el caso de la versión **G** las diferencias halladas ante este mismo grupo resultó ser de - 0,61 g/dl, a favor en este caso de los hipertensos.

La *diabetes mellitus* también fue relevante al estudiar la versión **K**, de forma que los pacientes no diabéticos presentaron una diferencia casi de 1 g/dl con respecto a los diabéticos.

La presencia de *vasculopatía periférica* también generó diferencias entre los pacientes de la versión **E**, de forma que aquellos pacientes sin vasculopatía, presentaron valores de hemoglobina más elevadas, hasta 1,02 g/dl con respecto a los que presentaban vasculopatía periférica.

El uso de *vasoconstrictores* durante la cirugía no generó diferencias entre los grupos de pacientes, independientemente de la versión utilizada.

El *tipo de anestesia* (general vs combinada) también generó diferencias significativas entre los pacientes de las versiones **E** y **K**, de forma que a aquellos que se le realizó una anestesia combinada presentaron mayor sesgo, lo que puede ser explicado por la hipotensión generada por los anestésicos locales (que coincidiría con los resultados encontrados en pacientes con PAm baja intraoperatoria), aunque queda por determinar si este efecto es tan notable a nivel digital como podríamos pensar de los resultados derivados.

En relación al *sexo*, hubo diferencias entre las mujeres y los hombres estudiados con la versión **E**, encontrando mayor sesgo en el sexo masculino (0,87 g/dl).

8.3 Diferencias entre los analizadores POCT y el sistema de referencia.

De los dos CO-oxímetros incluidos en el estudio durante la recogida de datos, el ABL 800 presentó una mejor correlación con el método de referencia que el GP 4000.

Aunque el sesgo de ambas máquinas con respecto a la máquina de referencia estuvo dentro de los límites aceptables (-0,02 g/dl para GP 4000 y -0,10 g/dl para ABL 800), el intervalo de acuerdo dónde se hayan el 95% de los datos fue más amplio en el GP 4000 que en el ABL 800, lo que señala una mejor fiabilidad de este último. Por otro lado, hemos encontrado un menor porcentaje de diferencias que superan 0,5 g/dl y 1g/dl con el ABL 800 que con el GP 4000, lo que avala de nuevo la mejor exactitud del ABL 800.

Ambos presentaron una correlación excelente (CCI > 90%) tanto para el acuerdo como para la consistencia, aunque el coeficiente resumen de Lin¹²¹ resultó ser mejor para el ABL que para el GP 4000 (0,95 vs 0,83 respectivamente).

No existen estudios previos que comparen ambas máquinas entre sí. Existe un estudio¹³⁰ que comparó una versión anterior, el GemPremier 3000 con respecto al ABL 800, en relación a diferentes parámetros, entre ellos hemoglobina y hematocrito. Encontraron que la correlación entre las máquinas (ABL 800 y GP 3000) para el valor de hemoglobina era muy bajo, $r = 0,33$, con un sesgo medio de -0,80 g/dl y un IA 95% que oscilaba entre -4,66 a 3,06 g/dl.

En la comparación de cada una de ellas con la máquina de referencia, de nuevo el ABL 800 presentó un menor sesgo y mejor correlación que el GP 3000 (Figura 30).

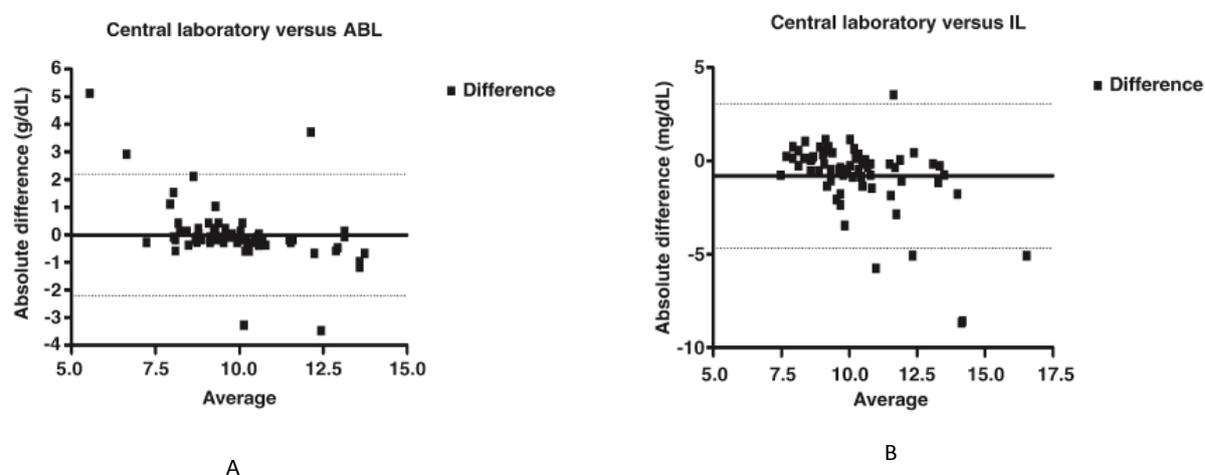


Figura 30. Gráfico de Bland-Altman para diferencias de hemoglobina entre: el laboratorio central y el ABL 800 FLEX (A); y entre el laboratorio central y el GP 3000 (B). Sesgo y correlación del ABL 800: 0,01 g/dl, $r = 0,82$. Sesgo y correlación para el GP 3000: 0,73 g/dL, $r = 0,6$. Extraído de: Stadlbauer¹³⁰.

En la misma línea, en 2009 realizamos un estudio prospectivo en nuestro centro^{131,132}, para observar el grado de acuerdo entre las mediciones de los valores de hemoglobina y hematocrito de las diferentes máquinas POCT (GP 3000, ABL 800 FLEX y HemoCue) disponibles en el área de cirugía cardíaca, con respecto a un sistema de medición – (Beckman-Coulter) considerado de referencia –, ubicado en el laboratorio central del Hospital. El GP 3000 mostró sistemáticamente desacuerdos clínicamente relevantes con el analizador de referencia (Figura 31 y 32).

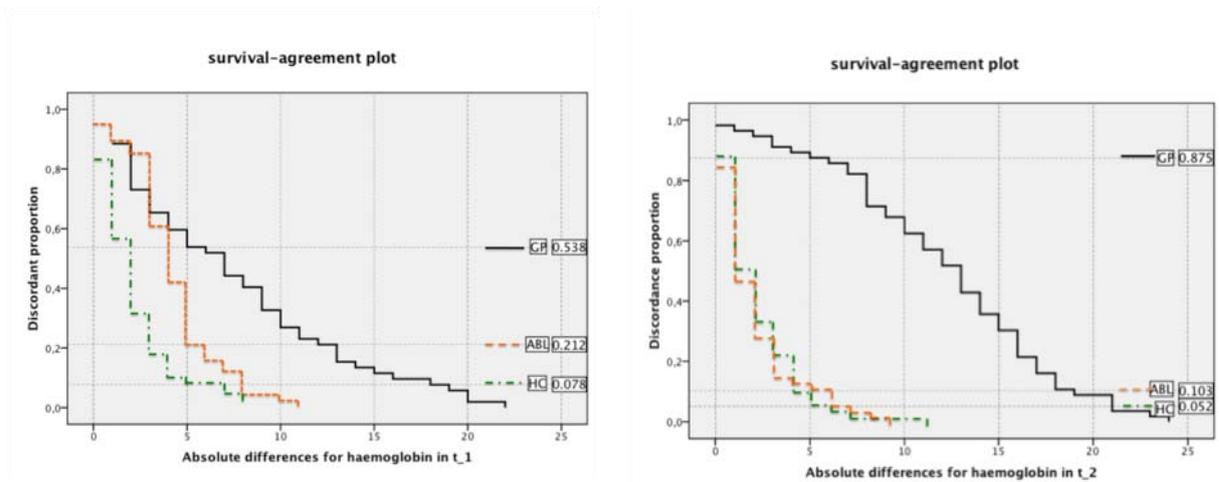


Figura 31. Proporción de desacuerdos clínicamente relevantes entre los niveles de hemoglobina calculados por tres aparatos POCT (GP: GEMPremier3000. ABL: ABL800. HC: HemoCue) y la máquina de referencia del Hospital (Beckman Coulter). Las diferencias $\geq 5\text{g/L}$ entre las máquinas, se consideraron clínicamente relevantes. **t₁** (tiempo_1): justo después de canalizar la arteria radial, antes de la administración de cualquier líquido al paciente. **t₂** (tiempo_2): justo antes del cierre del tórax, en cirugía con circulación extracorpórea.

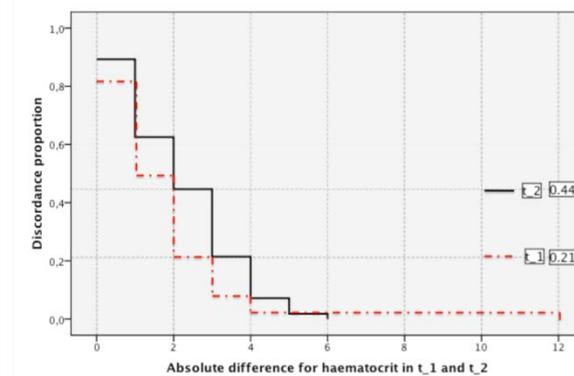


Figura 32. Proporción de desacuerdos clínicamente relevantes entre los niveles de hematocrito calculados por el GEMPremier 3000 y la máquina de referencia (Beckman Coulter) en t-1 y t_2. Un valor $\geq 2\%$ fue considerado clínicamente relevante **t₁** (tiempo_1): justo después de canalizar la arteria radial, antes de la administración de cualquier líquido al paciente. **t₂** (tiempo_2): justo antes del cierre del tórax en cirugía con circulación extracorpórea.

Estas diferencias se deben a los diferentes métodos de medición de los analizadores. El GP 3000 utiliza la conductividad para medir el hematocrito, y a partir del valor obtenido, calcula el valor de la hemoglobina. Esta conductividad se ve afectada en condiciones de hemodilución y alteración iónica plasmática (como ocurre durante la circulación extracorpórea), lo que afecta a la medición del hematocrito. Sin embargo, ABL 800, Sysmex y Beckman-Coulter, utilizan el método de la espectrofotometría para medir de forma directa la hemoglobina, que no se afecta por la hemodilución.

A diferencia del GP 3000, el GP 4000 utilizado en este trabajo, también utiliza la espectrofotometría para calcular directamente la hemoglobina.

El GP 4000 ha sido comparado con respecto a la máquina de referencia en pacientes intervenidos de cirugía espinal¹³³ a lo largo de 4 años, lo que permitió recolectar un total de 1.832 pares de muestras de hemoglobina de 484 pacientes, encontrando que sólo un 6,8% de los pares de muestras diferían en más de 1 g/dl, mientras que un 44,5% difería en más de 0,5 g/dl, con un acuerdo entre las máquinas moderado (coeficiente de Cohen, $K = 0,69$), un sesgo medio de 0,39 g/dl y un intervalo de acuerdo (IA 95%) que oscilaba entre -0,70 a 1,47 g/dl. Seleccionando los valores que afectarían a la indicación transfusional (valores de hemoglobina entre 7 – 10 g/dl) los resultados de sesgo e intervalo de acuerdo serían muy similares (sesgo 0,38 g/dl e IA95%: -0,73 a 1,50 g/dl) pero habría un descenso notable en el acuerdo entre las máquinas (Cohen $K = 0,39$). Estos valores muestran una mayor exactitud que los hallados en nuestro estudio pero aun así, los autores no consideran al GP 4000 como una máquina equiparable al sistema de referencia, ya que plantean la posibilidad de que existieran errores en la indicación transfusional en el intervalo entre 7 – 10 g/dl.

En relación al ABL 800, el fabricante reconoce que presenta un sesgo entre 0,04 y 0,37 g/dl cuando se ha comparado con el método de la cianometahemoglobina, en el rango de valores de hemoglobina entre 11,3 a 24,2 g/dl⁸³. En un estudio publicado en el que se ha comparado el ABL 800 con respecto al Sysmex¹³⁴, el sesgo encontrado fue de 0,07 g/dl, los límites de acuerdo de -0,33 a 0,47 g/dl y el coeficiente de correlación $r = 0,972$. De las cuatro máquinas que fueron comparadas en este estudio (GP 3000, GEM®OPL™ y HemoCue) el ABL 800 presentó los mejores resultados (Figura 33).

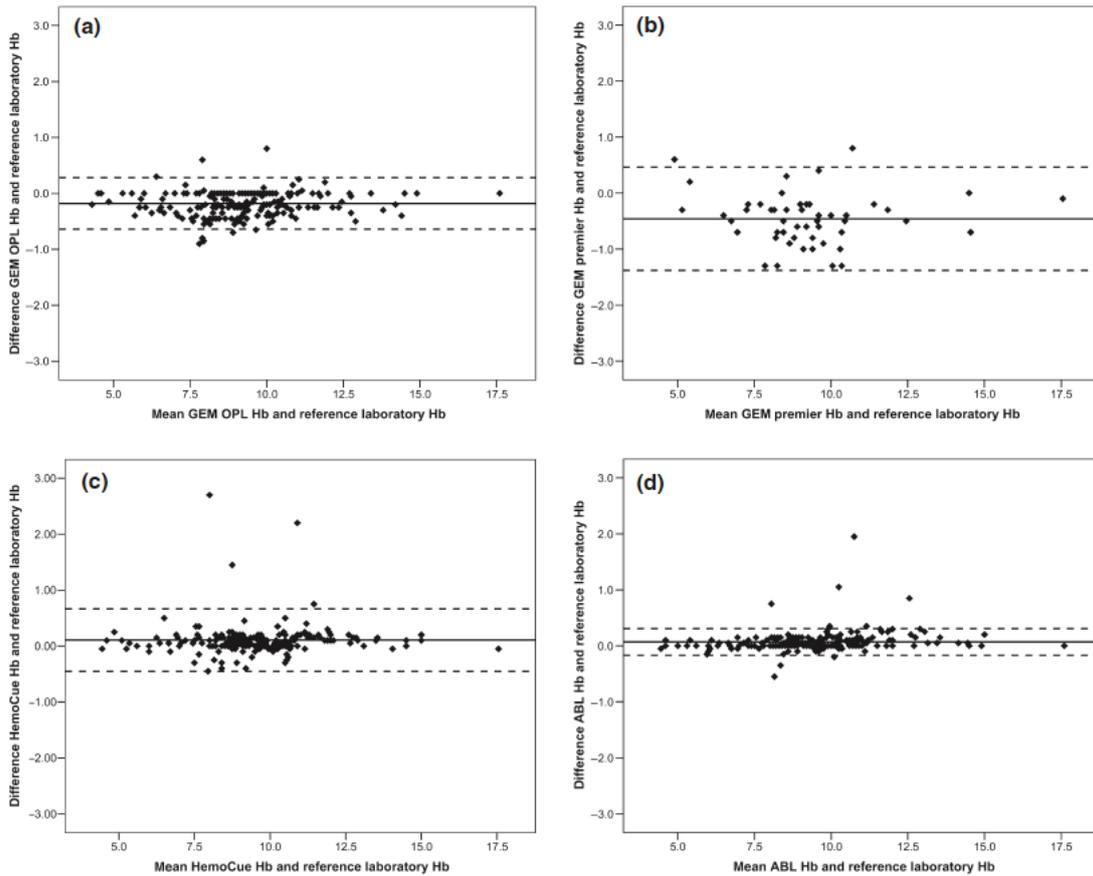


Figura 33. Gráficos Bland Altman para diferencias de hemoglobina entre diferentes analizadores POCT y la máquina de referencia. (a) GEM OPL. (b) GEM premier. (c) HemoCue. (d) ABL. Extraído de N. Spielmann et al. *Accuracy and precision of hemoglobin POCT*¹⁴⁴.

Podemos concluir que los POCT son de una gran utilidad que nos ayudan a conocer el valor de hemoglobina de forma rápida, pero los resultados que han presentado en los diferentes estudios indican, que el ABL 800 podría ser considerado como alternativa al método de referencia, dada su excelente exactitud, pero no así el GP 4000.

8.5. Valoración global de los resultados

Los métodos de medición continua, como el que ha centrado este estudio, ofrecen la ventaja de informar a tiempo real de los cambios que ocurren en el paciente. Pero si esta ventaja no va acompañada de la exactitud mínima exigible, no se puede inclinar la balanza a su favor frente a los métodos tradicionales, cuya fiabilidad está contrastada y avalada estadísticamente para su uso diario.

Esta disyuntiva entre exactitud frente información a tiempo real ha creado debate en la comunidad científica dedicada al estudio del monitor *Radical_7*. Lacroix¹³⁶, tras hacer una revisión de algunos de los estudios ya mencionados^{86,93,107,108} concluía que el valor de hemoglobina, de por sí, no es una herramienta eficaz para guiar la transfusión sanguínea en pacientes con sangrado agudo e hipovolémicos, puesto que en una hemorragia aguda, el paciente pierde sangre total, no sólo glóbulos rojos, y el valor de hemoglobina comienza a disminuir una vez que se ponen en marcha los mecanismos compensatorios. De esta forma, no se puede guiar la terapia transfusional sólo por el valor de hemoglobina, - independientemente de si es obtenido de forma invasiva o no invasiva-, sino que hay que tener en cuenta otros signos de hipoperfusión tisular. Concluye, que la monitorización no invasiva es una herramienta útil para conocer la tendencia de la hemoglobina. También es de utilidad en aquellos casos en los que es difícil obtener una muestra sanguínea. Sólo cuando se requiere un valor exacto de hemoglobina, sería recomendable un método invasivo.

En esta misma línea, se publicó una Carta al Editor escrita por la casa comercial Masimo Corp¹³⁷, en el que defendía la monitorización no invasiva de la hemoglobina como una herramienta complementaria para el control de hemoglobina, pero que no tiene como objetivo sustituir a las mediciones invasivas de la misma. Las ventajas que ofrece son dos: (1) detectar precozmente los cambios del nivel de hemoglobina para adelantarse a la toma de decisiones y (2) identificar valores estables de hemoglobina en situaciones que el clínico pudiera pensar que hay un descenso de la misma, ahorrando de esta forma transfusiones innecesarias. Este último punto hace referencia al estudio de Ehrenfeld¹³⁸ dónde se consiguió disminuir la tasa de transfusión de 4,5% a 0,6% con el *Radical_7* comparado con los métodos utilizados habitualmente. El autor también incide en que el sesgo observado en los estudios publicados con el *Radical_7* no es un hecho aislado. La exactitud de la medición de hemoglobina varía también cuando una muestra sanguínea se mide en dos analizadores distintos, aunque utilicen la misma metodología¹³⁹.

La conclusión de los estudios realizados para validar estos sistemas¹⁴⁰ es que se pierde exactitud cuándo se gana información a tiempo real.

Ahora bien, la pregunta a plantearnos sería ¿qué precio estamos dispuestos a pagar para obtener información sobre la *tendencia a tiempo real*? La respuesta la tendremos si valoramos esa pérdida de exactitud en términos de elevación de costes; no sólo por el coste del monitor en sí, sino principalmente por los errores a los que nos pueda inducir, por ejemplo, transfundiendo innecesariamente a un paciente. Pero esta valiosa información no la obtenemos de los análisis estadísticos realizados en ninguno de los estudios publicados hasta el momento, ya que el método de Bland-Altman no es de ayuda para conocer la exactitud del aparato¹⁴¹. El método propuesto por Bland-Altman, fue definido para comparar dos sistemas de medida, pero asumiendo unos criterios: (i) que se trate de una variable que fuera constante a lo largo del tiempo (por ejemplo, la talla), (ii) que se obtuviera una sola observación por sujeto, (iii) que incluyera un gran número de observaciones y finalmente (iv) que éstas observaciones tuvieran una distribución normal. Las tres primeras condiciones no se dan en estos tipos de estudios, y podría ser una de las causas por las que se encuentran resultados tan dispares en la bibliografía.

Por otro lado, la implicación clínica de esta imprecisión del aparato no es la misma en todo el rango de valores de hemoglobina. Según las guías ya mencionadas para la transfusión sanguínea^{26,27} con valores inferiores a 6 g/dl se considera necesaria la transfusión sanguínea, mientras que no se recomienda con valores superiores a 10 g/dl. En el rango entre 6 – 10 g/dl es cuando se necesita una mayor exactitud del aparato para evitar incurrir en errores transfusionales.

Para poder analizar estos errores en la medición del *Radical_7* y sus consecuencias clínicas, tomamos como analogía el cuadro de análisis de error para los métodos de medición continua de glucosa propuesto por en 1987 por Clarke¹⁴² y reproducido recientemente por Morey y colaboradores¹²⁷ (Figura 34).

A partir de una gráfica de regresión lineal, dónde están representados los pares de datos de dos máquinas en estudio, se construye un cuadro para el análisis de error, que incluye tres zonas, A, B y C. La zona A (zona verde) es la *zona de seguridad*, y está limitada por los puntos trigger para la transfusión²⁷ (inferior a 6 g/dl y superior a 10 g/dl). En esta zona, las diferencias entre las máquinas superiores a 1 g/dl no afectan a la decisión transfusional. Para considerar al *Radical_7* como una máquina segura, el 95% de los pares de datos deberían encontrarse en esta zona verde. La zona B (zona amarilla) corresponde a los valores de hemoglobina que se encuentran entre 6-10 g/dl. En esta zona, las diferencias superiores a 1 g/dl entre las máquinas afectarían a la decisión de transfundir (por ejemplo, si el valor de SpHb es 10 g/dl pero el valor real de hemoglobina del paciente es 9 g/dl, descartaríamos la transfusión si nos guiáramos por el *Radical_7*, cuando podría

ser necesaria). En esta zona, deberían estar como máximo el 5% de los pares de datos. Finalmente, la zona C (zona roja) corresponde al área dónde los errores de la máquina a estudio podrían poner en riesgo la vida de los pacientes. Ocurriría si la SpHb fuera > 10 g/dl cuando el valor real de Hb fuera < 6 g/dl o a la inversa. No se transfundiría a un paciente cuando lo necesitaría de forma urgente. Ninguno de los datos de la máquina a estudio deberían encontrarse en esta zona.

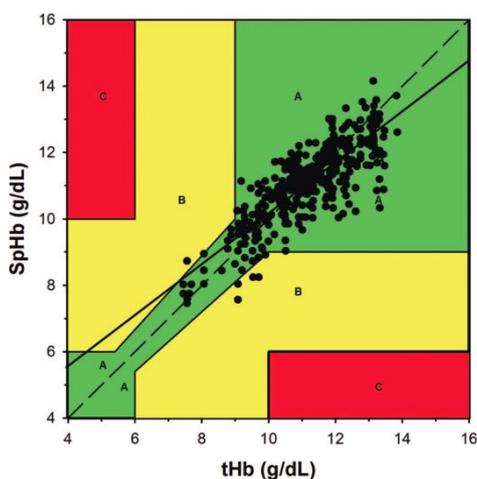


Figura 34. Cuadro de análisis del error de hemoglobina para los datos publicado por Morey¹²⁷. A lo largo de la abcisa (X) se representa el método de referencia (analizador de laboratorio) y en el eje de ordenadas (Y), el monitor a estudio (*Radical_7*). La línea de rayas diagonal marca una línea de unidad (± 1 g/dl). El significado de las zonas A, B y C está detallado en el texto. Extraído de Morey¹¹¹.

Si analizamos nuestros datos con este sistema (Figura 35), y los representamos en un cuadro similar al propuesto por Morey, encontramos que la versión **F** tiene el 90,3% de sus datos en la zona de seguridad, seguido por la versión **G** con el 83,4%, la versión **E** con el 75,7%, y por último, la versión **K** con el 69%.

Llama la atención, que con las versiones **E** y **K**, existe un alto porcentaje de pares de datos que se encuentran en la zona amarilla (24,3% y 31% respectivamente) lo que presenta un riesgo elevado de transfundir erróneamente. Lo que sí se cumple, es que ninguna de las 4 versiones presentó ningún dato en la zona roja o de peligro.

Si nos centramos en el rango de valores entre 6 – 10 g/dl, encontramos que un 23% de datos de la serie **E** presentan diferencias superiores a 1 g/dl, seguido por un 17,1% de la serie **K**, un 12% de la serie **G** y un 6,8% de la serie **F**, de forma, que el riesgo de errores en la transfusión sería elevado con la serie **K** y bajo con la serie **F**.

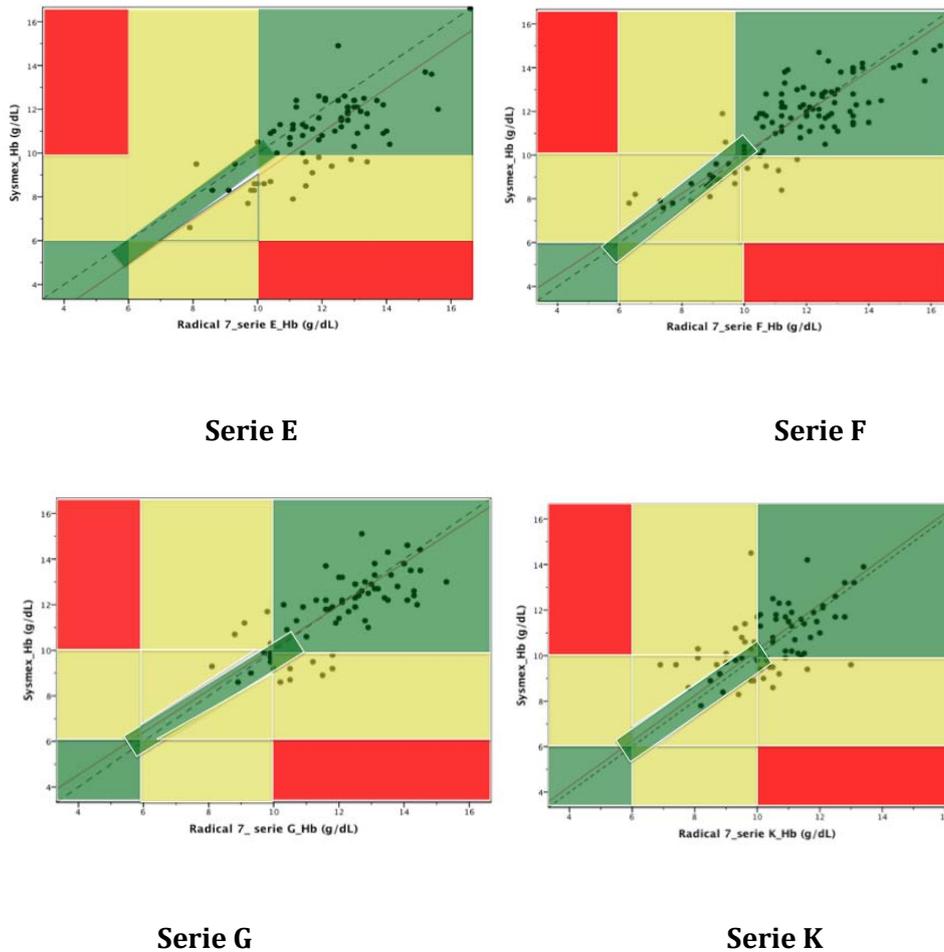


Figura 35. Cuadro de análisis del error de la hemoglobina para las 4 versiones de sensor del Radical_7.

Cuando analizamos con estos mismos criterios al GP 4000 y ABL 800 (Figura 36), encontramos que ambos cumplen con los criterios de seguridad (el 95% de los pares de datos se encuentran en la zona verde) y sólo el 15,2 % y el 4,1% de los valores del GP 4000 y ABL 800 respectivamente, superan la diferencia de 1g/dl con respecto a la máquina de referencia.

Si buscamos estas mismas diferencias en el rango de hemoglobina entre 6 – 10 g/dl, ningún valor medido por el ABL 800 está fuera del rango, mientras que sólo el 6,9% de los datos del GP 4000 superan la diferencia de 1 g/dl con la máquina de referencia.

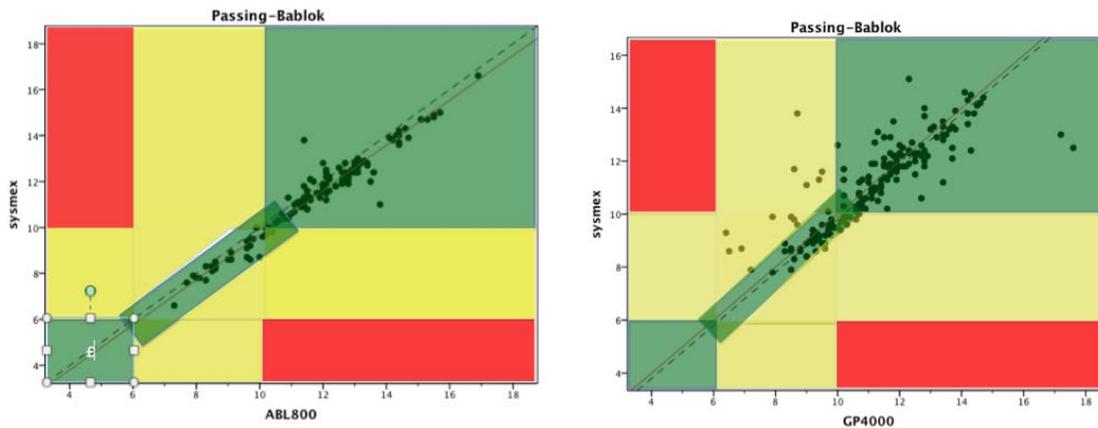


Figura 36. Cuadro de análisis del error de la hemoglobina para los analizadores ABL 800 y GP 4000.

De ésta forma gráfica, confirmamos los resultados obtenidos por los métodos estadísticos clásicos: la mejor exactitud del ABL 800 para la medición de la hemoglobina en comparación con el GP 4000 y el *Radical_7*.

De esta forma podemos concluir, que a pesar de la ventaja del *Radical_7* de ofrecer una medida continua y no invasiva de la hemoglobina, su precisión es baja, y nos podría inducir a una terapia transfusional errónea, por lo que continúa siendo aconsejable realizar una medición invasiva de la hemoglobina antes de transfundir.

8.5. Limitaciones y futuro

En este estudio observamos que las mediciones de hemoglobinas del *Radical_7* tiene unas diferencias significativas con respecto a la máquina de referencia. Algunos de los motivos de estas diferencias se han estudiado en el presente estudio. Sin embargo, quedan factores que no se han estudiado y han podido influir de forma significativa. Por un lado, el software instalado en el *Radical_7* ha variado desde el inicio del estudio (año 2011) hasta la actualidad, sin que sepamos en qué han consistido las diferencias entre las distintas versiones. Por otro lado, el fabricante siempre recomienda colocar el sensor R2-25 del *Radical_7* en la mano contraria a la que tiene el catéter en la arteria radial, pero hubo casos en los que fue imposible, lo que podría haber inducido disminución del IP y por tanto, errores en la lectura del SpHb. En tercer lugar, no ha podido obtenerse el punto de corte del IP a partir del cual, la calidad de la perfusión es tan óptima, que el sesgo entre el *Radical_7* y el aparato de referencia disminuye. Una de las causas ha podido ser que el tamaño de la muestra se calculó para hallar las diferencias entre las máquinas pero no para detectar el sesgo a partir del IP, para la cual hubiera sido necesario un mayor número

de muestras, aunque se han encontrado algunas diferencias con suficiente potencia estadística. Por otro lado, a pesar de haber recogido los valores de la presión arterial media, hubiera sido más idóneo recoger los valores de presión arterial sistólica, ya que ésta condicionan el flujo pulsátil en el dedo, del cual depende el IP. De cara a futuros estudios, sería recomendable recoger no sólo el valor de la presión sistólica, sino también, de la temperatura en el dedo dónde se realiza la medición (en vez de la temperatura central), ya que así obtendríamos más información de la vasoconstricción por hipotermia, que con la temperatura central.

Además, sería útil pensar en otros lugares dónde realizar la medición dónde la vascularización no sea tan distal como en el dedo, y que se afecte menos por la hipoperfusión. Sensores colocados a nivel de la arteria radial, humeral o incluso carótida, presentarían mejor IP y menos riesgo de pérdida de la señal.

En último lugar, uno de los objetivos que inicialmente se habían planteado para el estudio era saber si la monitorización continua de la hemoglobina disminuía la tasa transfusional intraoperatoria. Pero los casos de transfusión durante la cirugía fueron muy escasos, ya que la mayoría de los pacientes no presentaban anemia preoperatoria, y las pérdidas sanguíneas durante la cirugía fueron de escasa cuantía. Por este motivo, no se consiguió un número suficiente de casos para analizar este punto.

9. Conclusiones

9. CONCLUSIONES

1. La presión arterial media intraoperatoria y el uso de vasoconstrictores durante la intervención pueden explicar un 3% de variabilidad del índice de perfusión del Radical_7. No obstante, este porcentaje es tan bajo, que apenas tiene repercusión clínica.
2. La temperatura central ha sido la única variable que puede predecir valores de índice de perfusión superiores a 1, si bien este grado de predicción es bajo y clínicamente poco relevante.
3. Entre las variables individuales, la diabetes mellitus, la edad y la presión arterial media intraoperatoria tienen una clara correlación significativa con la exactitud del monitor Radical_7.
4. El monitor *Radical_7* ha mostrado ser poco fiable para valorar de forma continua y no invasiva la hemoglobina durante la cirugía hepato/pancreática, y su exactitud no mejora al escoger los valores medidos con un índice de perfusión superior a 1.
5. De los otros dos monitores POCT estudiados, el ABL 800 fue el que presentó un menor sesgo y una mejor correlación con el analizador de referencia Sysmex XE-5000. Por tanto, el ABL 800 debe considerarse de elección para establecer la terapia transfusional durante la cirugía hepato/ pancreática.

NOTA DE ACTUALIZACIÓN

El presente trabajo fue finalizado en marzo de 2015. Desde entonces, han sido publicados algunos estudios referentes al Radical_7 que no están incluidos en la revisión bibliográfica, por lo que pasamos a comentarlos a continuación.

Park investigó la exactitud de la hemoglobina no invasiva (SpHb) con la versión E comparada con el laboratorio central (Hb_{lab}) y los cambios en el IP durante la inducción de la anestesia general con sevoflurane. Obtuvieron una disminución significativa del sesgo (SpHb - Hb_{lab}) de $-2,8 \pm 0,8$ g/dl antes de la inducción a $-0,7 \pm 0,7$ g/dl después de la misma. El IP experimentó un incremento significativo, de forma que antes de la inducción, el 96,1% de los pacientes tenía un IP < 2, y después de la inducción, el 100% de los pacientes presentaba un IP > 3. Sin embargo, la correlación entre el IP y el sesgo entre las hemoglobinas no mejoró tras la inducción, lo que implica, que no hallaron una mejora de la exactitud de la SpHb con el aumento del IP¹⁴³.

Otro reciente estudio¹⁴⁴ evaluó la eficacia de la monitorización continua de la hemoglobina (SpHb) en neurocirugía en términos de reducción de la tasa transfusión, al compararlo con los métodos habituales de extracción de sangre y medición en el laboratorio central (Beckman-Coulter).

Los resultados demostraron un menor número de unidades transfundidas en el grupo de la SpHb con respecto al grupo control (1,0 vs 1,9 unidades, $p < 0,001$) así como un menor número de pacientes transfundidos (2,3 vs 3,9 pacientes, $p < 0,001$) respectivamente. Además, también se objetivó una disminución del tiempo entre que se toma la decisión y se inicia la transfusión ($9,2 \pm 1,7$ vs $50,2 \pm 7,9$ minutos; $p < 0,001$), abogando por una buena práctica clínica el hecho de incluir la monitorización de la SpHb durante la cirugía. Sin embargo, quedaron excluidos del estudio los pacientes con edades superiores a los 60 años, así como a todos los clasificados como ASA III y IV, además de aquellos con presencia preoperatoria de hepatopatía, insuficiencia renal, tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes y con anemia preoperatoria < 10 g/dl. De esta forma, aunque no hace mención al IP, suponemos, que por el hecho de ser una población *a priori* “más sana” tuvieron menos problemas de pérdida de la señal por IP < 1 durante la cirugía, lo que puede ser un factor determinante de la inexactitud del Radical_7 como hemos encontrado en nuestro trabajo.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio de acuerdo entre los valores de hemoglobina obtenidos con el sistema de medición Masimo®Radical 7, el sistema ABL 800 y el sistema de referencia Sysmex®XE-5000.

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-HGB-2011-23

PROMOTOR: Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau. c/ Sant Antoni Maria Claret, 167; 08025 Barcelona; Tel: 93 553 78 69

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra Virginia Cegarra. Servicio de Anestesiología y Reanimación.

CENTRO: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Estamos realizando un estudio sobre el grado de acuerdo que presentan los diferentes aparatos que utilizamos para medir la hemoglobina de las muestras de sangre de los pacientes.

El estudio es importante porque puede permitir que en el futuro podamos optimizar la indicación transfusional, el tratamiento de los pacientes, su pronóstico y su bienestar. Este estudio se lleva a cabo mediante la colaboración de los servicios de Anestesiología, Traumatología y Enfermería del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Su participación, si acepta, consistirá en que utilizaremos los datos que obtengamos de los análisis de sangre que le realizaremos en el quirófano y el postoperatorio.

Estos análisis se realizan en todos los pacientes, pero en su caso pedimos su consentimiento para colocar un sensor del monitor Radical_7 en la mano no dominante, que recogerá de forma continua y no invasiva los valores de hemoglobina intraoperatoria.

Que usted acepte o rechace participar en el estudio no cambiará la manera en que será tratado. Si usted acepta participar, tendrá derecho a retirarse del estudio en cualquier momento.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio de acuerdo entre los valores de hemoglobina obtenidos con el sistema de medición Masimo®Radical 7, el sistema ABL 800 FLEX y el sistema de referencia Sysmex® XE-5000.

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-HGB-2011-23

Yo, Don/Doña:

con DNI:

en calidad de:

el propio paciente

familiar responsable

tutor

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio,

He hablado con el/la

Dr/Dra. _____ sobre el proyecto de investigación mencionado anteriormente.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar (o para que mi familiar participe) en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....

.....

Firma del paciente/representante

Firma del Investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

ANEXO 3

Recogida de datos

Estudio de acuerdo entre los valores de hemoglobina obtenidos con el sistema de medición Masimo®Radical 7, el sistema ABL 800 FLEX y el sistema de referencia Sysmex®XE-5000.

La medición se realiza en 2 tiempos:

A.1.- directamente desde la cánula arterial:

- 1 jeringa de gases PICCO 2ml para el ABL800
- 1 jeringa con 3cc en un BD Vacunaiter (lila) que debe ser enviada a laboratorio.
- Anotación del valor de SpHb mostrado en el monitor Radical_7, y del resto de constantes intraoperatorias.

A.2 y sucesivos: desde el sistema de recogida de muestras del transductor arterial. Desechar 8cc (suficiente para aspirar sangre sin diluir).

- 1 jeringa de gases PICCO 2ml para el ABL800
- 1 jeringa con 3cc en un BD Vacunaiter (lila) que debe ser enviada a laboratorio.
- Anotación del valor de SpHb mostrado en el monitor Radical_7, y del resto de constantes intraoperatorias.

SEXO:

FECHA DE NACIMIENTO:

FECHA DE CIRUGÍA:

ANTECEDENTES PERSONALES.

DIAGNÓSTICO:

TIPO DE INTERVENCIÓN:

TIPO DE ANESTESIA: A GENERAL

A.COMBINADA CON A.L.

A.COMBINADA CON OPIOIDES

	A1	A2	A3	A4	A5
Radical_7	IP: SpHb:	IP: SpHb:	IP: SpHb:	IP: SpHb:	IP: SpHb:
ABL 800					
SYSMEX-5000					
Temperatura (°C)					
PAm					
Vasoconstrictores (Sí / NO)					

ANEXO 4

SINTAXIS SPSS

*Estudio de acuerdo entre aparatos para medir hemoglobina^{145,146}.

*1_ gráfico de valores de hemoglobina.

```
GGRAPH
/GRAPHDATASET NAME="graphdataset" VARIABLES=MEANCI(SYSMEX, 95) MEANCI(GP4000, 95) MEANCI(SPHb,
95) MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO
TRANSFORM=VARSTOCASES(SUMMARY="#SUMMARY" INDEX="#INDEX" LOW="#LOW" HIGH="#HIGH")
/GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.
BEGIN GPL
SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))
DATA: SUMMARY=col(source(s), name("#SUMMARY"))
DATA: INDEX=col(source(s), name("#INDEX"), unit.category())
DATA: LOW=col(source(s), name("#LOW"))
DATA: HIGH=col(source(s), name("#HIGH"))
GUIDE: axis(dim(2), label("Media"))
GUIDE: text.footnote(label("Error Bars: 95% CI"))
SCALE: cat(dim(1), include("0", "1", "2"))
SCALE: linear(dim(2), include(0))
ELEMENT: point(position(INDEX*SUMMARY))
ELEMENT: interval(position(region.spread.range(INDEX*(LOW+HIGH))), shape.interior(shape.ibeam))
END GPL.
```

*2_ Supuestos de normalidad.

*3_ Coeficientes de CORRELACIÓN para comparar máquinas: la existencia de correlación no implica que dos o más procedimientos coincidan en sus determinaciones; se puede obtener una correlación perfecta con ausencia absoluta de coincidencia.

*4_ Prueba T de Student para muestras emparejadas (este método no debe utilizarse en el contexto de la reproducibilidad porque cuanto mayores sean las diferencias entre los métodos mayor será el error estándar de la diferencia y menor significación estadística habrá. Un resultado no significativo no implica que exista acuerdo.

T-TEST para comparar dos máquinas *****.

```
T-TEST PAIRS=SYSMEX WITH SpHb (PAIRED)
```

```
/CRITERIA=CI(.9500)
```

```
/MISSING=LISTWISE.
```

*5_ COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTRACLASE para comparar dos máquinas (acuerdo y consistencia) ***.

*ACUERDO ++++.

```
RELIABILITY
```

```
/VARIABLES=SYSMEX GP4000
```

```
/SCALE('ALL VARIABLES') ALL
```

```
/MODEL=ALPHA
```

```
/STATISTICS=DESCRIPTIVE ANOVA
```

```
/ICC=MODEL(MIXED) TYPE(ABSOLUTE) CIN=95 TESTVAL=0.
```

*CONSISTENCIA ++++.

```
RELIABILITY
```

```
/VARIABLES=SYSMEX GP4000
```

```
/SCALE('ALL VARIABLES') ALL
```

```
/MODEL=ALPHA
```

```
/STATISTICS=DESCRIPTIVE ANOVA
```

```
/ICC=MODEL(MIXED) TYPE(CONSISTENCY) CIN=95 TESTVAL=0.
```

*6_ Regresión de PASSING Y BABLOCK ABL800 para comparar dos métodos.

*7_ Coeficiente de correlación del LIN mide acuerdo absoluto, valora la precisión de las medidas (variabilidad alrededor de la recta de regresión y exactitud a partir de la desviación de los datos respecto a la recta.

```
!AGREE x= ABL800 /y= sysmex /N=xxx /CL=95/METHOD=BO.
```

*8_ Método de KM: porcentaje de desacuerdos clínicamente relevantes entre dos métodos*****.

```
TEMPORARY.  
COMPUTE DIF_sysmex_seriek = ABS (SYSMEX- SPHb).  
COMPUTE ESTADO=1.  
KM DIF_sysmex_seriek  
/STATUS=ESTADO(1)  
/PRINT TABLE  
/PLOT SURVIVAL.
```

* 9_ Método de Bland_Altman.

```
T-TEST PAIRS=A2_standar WITH A2_Genp (PAIRED)  
/CRITERIA=CI(.9500)  
/MISSING=LISTWISE.  
TEMPORARY.  
COMPUTE Y= A2_standar -A2_genp.  
COMPUTE X=(A2_standar +A2_genp)/2.  
VARIABLE LABELS Y 'Diferencia' x 'Promedio'.  
GRAPH SCATTERPLOT (BIVAR)= X WITH Y.
```

```
TEMPORARY.  
COMPUTE YX=A2_standar -A2_genp .  
EXAMINE VARIABLES=YX  
/PLOT BOXPLOT NPLOT  
/COMPARE GROUP  
/STATISTICS NONE  
/CINTERVAL 95  
/MISSING LISTWISE  
/NOTOTAL.
```

* Comprobación del supuesto de normalidad para la diferencia.

```
TEMPORARY.  
COMPUTE YX=A1_standar -A1_Ucipo .  
EXAMINE VARIABLES=YX  
/PLOT BOXPLOT NPLOT  
/COMPARE GROUP  
/STATISTICS NONE  
/CINTERVAL 95  
/MISSING LISTWISE  
/NOTOTA
```

11. BIBLIOGRAFÍA

1. **Hébert PC**, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
2. **Learoyd P**. A short history of blood transfusion. Scientific & technical training manager- Lead DDR. Leeds Blood Center. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/history_of_transfusion.pdf
3. **Red Gold**. The epic story of blood. Chiron|Blood testing. Ortho-Clinical Diagnostics, a Johnson-Johnson company. [citado el 11 de noviembre de 2010] Disponible en: <http://www.pbs.org/wnet/redgold/history/index.html>.
4. **Blundell, J**. Extirpation of the uterus. *The Lancet*. 1829;12(298):215.
5. **Bayne-Jones S**. Dr. Karl Landsteiner Nobel Prize Laureate in medicine, 1930. *Science*. 1931;73(1901):599-604.
6. **Lille-Szyskowicz I**. Development of studies on pleiades of blood groups. *Postepy Hig Med Dosw*.1957;11(3):229-33.
7. **Arthus N**. Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang. *Archives de physiologie normale et pathologique*.1890;2:739-746.
8. **Lewisohn R**. Blood transfusión by the citrate method. *Surg Gynaecol Obstet*. 1915;2:37-47.
9. **Rous P**, Turner JR. The preservation of living red blood cells in vitro. *J Exp Med*. 1916;23(2):239-248.
10. **Yudin S**. Transfusion of cadaver blood. *JAMA*. 1936;106:997-9.
11. **Fantus B**. The therapy of the Cook Country Hospital. *JAMA*. 1937:109-131.
12. **Duran-Jorda F**. The Barcelona Blood-Transfusion Service. *Lancet*. 1939;233:773-6.
13. **Vives Mañé J**. Resultados obtenidos en 130 transfusiones con sangre citrada, método de Durán. *Revista Sanidad de Guerra*. 1938;2:101-5.
14. **Vamvakas EC**, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogenic blood transfusión-related mortality. *Transfusion medicine reviews*. 2010;24(2):77-124.
15. **Leal R**, Alberca I, Asuero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento «Sevilla» de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. *Med Clin (Barc)*.2006;127 Supl 1:3-20.
16. **American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvants Therapies**. Practice guidelines for perioperative blood transfusión and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*.2006;105(1):198-208.

17. **Colomina MJ**, Basora M. Principios de práctica transfusional. En: Vicente LLau J. Basora M, Gómez A, Moral V. Tratado de medicina transfusional perioperatoria. 1º ed. Barcelona: Elsevier España S.L.; 2010. p.9-20.
18. **Adams RC**, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor surgical risk. Some suggestions for decreasing risk. *Surg Gynecol Obstet.* 1942;74:1011-1019.
19. **McFarland JG**. Perioperative blood transfusions: indications and options. *Chest* 1999;115(5 Suppl):113S-121S.
20. **Glover P**. Blood loss at delivery: how accurate is your estimation? *Aust J Midwifery.*2003;16(2):21-4.
21. **Sehat KR**, Evans RL, Newman JH, Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty, *J Bone and Joint Surg.* 2004;86(4):561-65.
22. **Meiser A**, Casagrande O, Skipka G, Laubenthal H. Quantification of blood loss. How precise is visual estimation and what does its accuracy depend on? *Anaesthesist* 2001;50:13-20.
23. **Howe C**, Paschall C, Panwalker A, Beal J. A model for clinical estimation of perioperative hemorrhage. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis.*2003;9(2):131-135.
24. **Lee MH**, Ingvertsen BT, Kirpensteign J, Jensen AL. Quantification of surgical blood loss. *Vet Surg* 2006;35:388-393.
25. **Collicott, PE**. Advanced Trauma Life sSupport (ATLS): past, present, future-16th stone lecture, american trauma society. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 1992;33(5):749-753.
26. **Vallet B**, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Critical Care.*2010;14:213.
27. **Weiskopf RB**, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA.* 1998;279(3):217-21.
28. **Hébert PC**, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al. Is a low transfusión threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med.* 2001;29(2):227-34.
29. **Robin E**, Costecalde M, Lebuffe G, Vallet B. Clinical relevance of data from the pulmonary artery catheter. *Critical Care.*2006;10(Suppl 3):S3.
30. **Madjdpour C**, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med.*2006; 34(5 Suppl): S102-8.
31. **Rivers E**, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.

32. **Douketis JD**, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH. Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S.
33. **Kristensen SD**, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, De Hert S et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2014;31(10):517-73.
34. **Muñiz-Díaz E**. Definiciones Europeas de incidentes/complicaciones relacionados con la Donación y elaboración de Componentes. En: II Foro/debate de Hemovigilancia..Madrid. 20 de mayo de 2009. Disponible en: www.msps.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/congresos/docs/Definiciones_Europa_ForoHV_2009.pdf
35. **Muñiz-Díaz E**. La hemovigilància a Catalunya. Informe 2008. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Disponible en: http://www.bancsang.net/media/pdf/Informe_v8.pdf
36. Unidad de Hemovigilancia. Área de Hemoterapia. Informe de Hemovigilancia 2008. Octubre 2009. Disponible en: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/hemovigilancia/docs/informe_2008.pdf
37. **Dodd RY**, Notari IV EP, Stramer SL: Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. Transfusion. 2002;42(8):975-9.
38. **Popovsky MA**, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. Transfusion.1985;25:573-7.
39. **Silliman CC**, McLaughlin NJ. Transfusion-related acute lung injury. Blood rev. 2006;20(3):139-59.
40. **Stainsby D**, Jones H, Asher D, et al, on behalf of the SHOT Seeing Group. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. Trans Med Rev.2006;20:237-82.
41. **Hardy JF**, Bélisle S. The benefits of allogeneic blood transfusion. What evidence do we have? In: NATA Textbook., editor. Transfusion Medicine and alternatives to blood transfusions. Paris: R & J Éditions Médicales;2000:48-59.
42. **Pineda AA**, Taswell HF, Brzica SJ. Transfusion reaction: An immunologic hazard of blood transfusion. Transfusion.1978;18:1-7.
43. **Hébert P.C**, Wells G, Blajchman M.A, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 1999; 340(6):409-17.

44. **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(5):931-7,937. e1-2; discussion 938-9.
45. **Ferraris VA**, Davenport DL, Saha SP, Austin PC, Zwischenberger JB. Surgical Outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg.* 2012;147(1):49-55.
46. **Leal-Noval SR**, Rincon-Ferrari MD, Garcia-Curiel A et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest.*2001;119(5):1461-8.
47. **Goodnough LT**, Shander A, Spivak JL, Waters JH, Friedman AJ, Carson JL, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg.*2005; 101:1858 – 61.
48. **Salisbury AC**, Reid KJ, Alexander KP, Masoudi FA, Lai SM, Chan PS, et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.*2011;171(18):1646–53.
49. **Shander A**, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusión: the international consensus conference on transfusión outcomes. *Transfus Med Rev.*2011; 25(3):232–46.e53.
50. **Atzil S**, Arad M, Glasner A, Abiri N, Avraham R, Greenfeld K. Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology.*2008;109(6):989-97.
51. **Duran L**, Moral MV, Basora M, Colomina MJ, Llau JV, Sánchez CA et al. Estudio epidemiológico de la anemia preoperatoria en pacientes sometidos a cirugía oncológica en España. *Estudio RECIRON. Cir Esp.* 2009;85(1):45-52.
52. **Al-Refaie WB**, Parsons HM, Markin A, Abrams J, and Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: A continued reason for concern. *Surgery* 2012;152(3):344-54.
53. **Sitges-Serra A**, Insenser JJ, Membrilla E. Blood transfusion and postoperative infections in patients undergoing elective surgery. *Surg Infect (Larchmt).* 2006;7(suppl 2): S33-5 .
54. **Kader AS**, Lim JT, Berthelet E et al. Prognostic significance of blood transfusions in patients with esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol.*2007;30:492-97.
55. **Lieberman MD**, Shou J, Sigal RK, Yu J, Goldfine J, Daly J. Transfusion-induced immunosuppression results in diminished host survival in a murine neuroblastoma model. *J Surg Res.* 1990;48:498-503.
56. **Leal-Noval SR**, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the Sevilla Document. *Blood Transfus.*2013;11(4):585-610.

57. **Schmidt A**, Sues HC, Siegel E, Peetz D, Bengtsson A, Gervais HW. Is cell salvage safe in liver resection? A pilot study. *J Clin Anesth.* 2009;21(8):579-84.
58. **Elias D**, Lapierre V, Billard V. Perioperative autotransfusion with salvage blood in cancer surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.*2000;19(10):739-44.
59. **Lucas DJ**, Schexneider KI, Weiss M, Wolfgang CI, Frank SM, Hirose K et al. Trends and risk factors for transfusion in hepatopancreatobiliary surgery. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(4):719-28.
60. **Yamamoto J**, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H. Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery.* 1994; 115(3):303-309.
61. **Kwon A-H**, Matsui Y, Kamiyama Y. Perioperative blood transfusion in hepatocellular carcinomas: influence of immunologic profile and recurrence free survival. *Cancer.* 2001;91(4):771-8.
62. **Shinozuka N**, Koyama I, Arai T, Numajirir Y, Watanabe T, Nagashima N, et al. Autologous blood transfusion in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Am J Surg.* 2000;179(1):42-5.
63. **Kneuert PJ**, Patel SH, Chu CK, Maithel, SK., Sarmiento JM, Delman KA.Effects of perioperative red blood cell transfusion on disease recurrence and survival after duodenopancreatectomy for ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(5):1327-34.
64. Principios físicos del intercambio gaseoso; difusión del oxígeno y el dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria. En: Guyton AC. *Tratado de Fisiología Médica.* Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 1996. p. 543-566.
65. **Wikipedia** contributors. Karl von Vierordt [Internet]. *Wikipedia, The Free Encyclopedia*, 2014. [Fecha de última revisión: Octubre 2014. Fecha de consulta: Enero 2015]. Disponible en: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Karl_von_Vierordt&oldid=638811846.
66. **Verso ML.** Some Nineteenth-Century Pioneers of Haematology. *Med Hist.*197;15(1):55-67.
67. **Verso ML.** The evolution of blood-counting techniques. *Med Hist.*1964;8(2):149-58.
68. **Cramer A.** Bijdrage tot de quantitative mikroskopische analyse van het bloed. Het tellen der bloedligchaampjes, *Ned. Lancet.*1855;4:453.
69. **Garrigós L.** Los comienzos de la determinación colorimétrica de la hemoglobina en la sangre: ¿innovación o evolución?. *Actes d'història de la ciencia i de la tècnica. Nova època.*2008;1(1):53-63.
70. BeckmanCoulter [homepage on the Internet] .California:Beckman Coulter, Inc.; [consultado en Enero 2015].Disponible en: <https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/wsr/industrial/products/coulter-counter-analyzers/index.htm>.

71. **Hirsch FG**, Texter EC, Wood LA, Ballard WC, Horan FE, Wright IS. The electrical conductivity of blood: I. Relationship to erythrocyte concentration. *Blood*. 1950; (5):1017-1035.
72. Spectrophotometry. En: Zijlstra WG, Buursma A, van Assendelft. Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin. 1ª ed. The Netherlands: VSP BV;2000. p. 17-24.
73. Espectroscopia de absorción ultravioleta visible. En: Hernández Hernández L, González Pérez C. Introducción al análisis instrumental. 1ª ed. Barcelona: Editorial Ariel,S. A. ;2002. p. 63.
74. **Van Kampen E**, Zijlstra WG. Standardization of hemoglobinometry. II. The hemoglobincyanide method. *Clin Chim Acta*.1961;6:538-44.
75. **Beeler MF**, Deupree RH, Goheen EM. Proposal for adoption of an international method and standard solution for hemoglobinometry specifications for preparation of the standard solution, and notification of availability of a reference standard solution. *Am J Clin Pathol*. 1965;44:207-10.
76. International committee for standardization in haematology. Recommendations for haemoglobinometry in human blood. *Br J Haematol*.1967;13:71-5.
77. **Valenciano E**, Schosinsky K, Sáenz GF. Estudio crítico y experimental de la hemoglobinometria. *Sangre*.1979;24(6):1133-41.
78. **Lewis SM**, Bain BJ, Bates I. Hematología práctica.10ª ed.Madrid.ELSEVIER.2008. Capítulo 3. Técnicas hematológicas básicas; p. 23-50.
79. Recomendaciones para el estudio de la cooximetría. Recomendación (2010). Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comité científico. Comisión de Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica. Documento M. Fase 3. Versión 2.
80. **Stott GJ**, Lewis SM. A simple and reliable method for estimating haemoglobin. *Bulletin of the World Health Organization*.1995;73:369-73.
81. Instrumentation laboratory [Internet]. IL GEM 4000 Operator's Manual, January 2008.Disponible en: www.cdha.nshealth.ca/.../il-gem-4000-operating-and-maintenance-procedure.pdf
82. **Bénéteau-Burnat B**, Pernet P, Pilon A, Latour D, Goujon S, Feuillu A. Evaluation of the GEM®Premier™ 4000: a compact blood gas CO-Oximeter and electrolyte analyzer for point-of-care and laboratory testing. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(2):271-9.
83. Radiometer Medical ApS. [Internet]. ABL800 FLEX operator's manual. (última revisión 2012. Disponible en: <http://www.radiometeramerica.com/~media/Files/RadiometerComCloneset/RAME/Manuals/ABL800/994-909C%20ABL800%20Operators%20Manual%20-%20English%20US.pdf>
84. Sysmex Corporation. [Internet]. XE-5000™ Sistema automatizado de hematología (última revisión 2011). Disponible en: <https://www.sysmex.com/la/es/Products/Documents/XE-5000-Español.pdf>

85. Masimo Corporation. [Internet]. Radical_7. Signal extraction pulse CO-oximeter. Operator's Manual. <http://www.infiniti.se/upload/Bruksanvisningar/Masimo/Radical-7/MAS UM EN All Radical-7%20OM.pdf>.
86. **Macknet MR**, Allard M, Applegate RL, Rook J. The accuracy of noninvasive and continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-oximetry in human subjects undergoing hemodilution. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1424-6.
87. **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*. 2010;115(6):1302-7.
88. **Butwick AJ**, Hilton G, Riley ET, Carvalho B. Non-invasive measurement of hemoglobin during cesarean hysterectomy: a case series. *International Journal of Obstetric Anesthesia*;2011;20(3):240-5.
89. **Butwick A**, Hilton G, Carvalho B. Non-invasive haemoglobin measurement in patients undergoing elective Caesarean section. *Br J Anaesth*.2012;108 (2): 271-7.
90. **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(4):522-8.
91. **Skelton VA**, Wijayasinghe N, Sharafudeen S, Sange A, Parry NS, Junghans C. Evaluation of point-of-care haemoglobin measuring devices: a comparison of Radical-7™ pulse co-oximetry, HemoCue_ and laboratory haemoglobin measurements in obstetric patients. *Anaesthesia*. 2013;68:40-45.
92. **Frasca D**, Dahyot-Fizelier C, Catherine K, Levrat Q, Debaene B, Mimoz O. Accuracy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2011;39(10):2277-82.
93. **Lamhaut L**, Apriotesse R, Combes X, Lejay M, Carli P, Vivien B. Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring by spectrophotometry (SpHb) and HemoCue® with automated laboratory hemoglobin measurement. *Anesthesiology*. 2011; 115(3):548-54.
94. **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*. 2014;29(4):238-42.
95. **Serrano Hernando FJ**, Martín Conejero A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:969-82.
96. **Dyer RA**, Reed AR, van Dyk D et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2009; 111:753-65.
97. **Applegate RL**, Barr SJ, Collier, CE, Rook JL, Mangus DB, Allard, MW .Evaluation of Pulse Cooximetry in Patients Undergoing Abdominal or Pelvic Surgery. *Anesthesiology*. 2012; 116(1):65-72.

98. **Causey MW**, Miller S, Foster A, Beekley A, Zenger D, Martin M. Validation of noninvasive hemoglobin measurements using the Masimo Radical-7 SpHb Station. *Am J Surg.*2011;201(5):592-8.
99. **Chen PP**, Short TG, Leung DH, Oh TE. A clinical evaluation of the HemoCue hemoglobinometer using capillary, venous and arterial samples. *Anaesth Intensive Care.*1992;20:497-500.
100. **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(4):858-63.
101. **Miller RD**, Ward TA, McCulloch CE, Cohen NH. Does a digital regional nerve block improve the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring? *J Anesth.* 2012; 26(6):845-50.
102. **Joseph B**, Hadjizacharia P, Aziz H, Snyder K, Wynne J, Kulvatunyou N, et al. Continuous noninvasive hemoglobin monitor from pulse ox: ready for prime time? *World J Surg.*2013; 37(3):525-9.
103. **Moore LJ**, Wade CE, Vincent L, Podbielski J, Camp E, Junco DD. Evaluation of noninvasive hemoglobin measurement in trauma patients. *Am J Surg.* 2013;206(6):1041-7.
104. **Nyugen BV**, Vicent JL, Nowak E, Coat M, Paleiron N, Gouny P et al. The accuracy of noninvasive hemoglobin measurement by multiwavelength pulse oximetry after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2011;113(5):1052-7.
105. **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(6):1302-7.
106. **Sjöstrand F**, Rodhe P, Berglund E, Lundstrom N, Svensen C. The Use of a noninvasive hemoglobin monitor for volume kinetic analysis in an emergency room setting. *Anesth Analg.* 2013;116(2):337-42.
107. **Frasca D**, Dahyot-Fizelier C, Catherine K, Levrat Q, Debaene B, Mimos O. Accuracy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2011;39(10):2277-82.
108. **Coquin J**, Dewitte A, Manach YL, Caujolle M, Joannes-Boyau O, Fleureau C, et al. Precision of noninvasive hemoglobin-level measurement by pulse co-oximetry in patients admitted to intensive care units for severe gastrointestinal bleeds. *Crit Care Med.* 2012;40(9):2576-82.
109. **Tsuei BJ**, Hanseman DJ, Blakeman MJ, Blakeman TC, Yang SH, Branson RD et al. Accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring in patients at risk for hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 77 (3 Suppl 2): S134-S139.
110. **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(9):1813-9.

111. **Kim SH**, Lilot M, Murphy LS, Sidhu KS, Rinehart J, Cannesson M. Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2014;119(2):332-46.
112. **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(4):271-4.
113. **Isosu T**, Obara S, Hosono A, Ohashi S, Nakano Y, Imaizumi T, et al. Validation of continuous and noninvasive hemoglobin monitoring by pulse CO-oximetry in Japanese surgical patients. *J Clin Monit Comput*. 2013;(27)1:55-60.
114. **Mokken FC**, van der Waart FJ, Henny CP, Goedhart PT, Gelb AW. Differences in peripheral arterial and venous hemorheologic parameters. *Ann Hematol*. 1996;73(3):135-7.
115. **Llau Pitarch JV**, De Andrés Ibáñez J, Gomar Sancho C, Gómez Luque A, Hidalgo Martínez F, Torres Morera LM. Guía clínica de fármacos inhibidores de la hemostasia y anestesia regional neuroaxial (artículo especial). *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2005;52(7):413-20.
116. **Ehrmeyer SS**, Laessig RH, Leinweber JE, Oryall JJ. 1990 Medicare/CLIA final rules for proficiency testing: minimum intralaboratory performance characteristics (CV and bias) needed to pass. *Clinical Chemistry*. 1990; 36:1736-1740.
117. **Ballart JF**, García-Closas R, Arija V, Ribas L, Serra Majem L. Prevalencia de anemia ferropénica y déficit de hierro en la población adulta de Cataluña. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2006;6(1):7-13.
118. **Marrugat J**, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clin (Barc)*. 1998; 111:267-76.
119. **Passing H**, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem*. 1983; 21:709-20.
120. **Delgado M**, Llorca J, Doménech JM. Estudios para pruebas diagnósticas y factores pronósticos. 3ªed.Barcelona. Signo; 2006.
121. **Pita Fernández S**, Pértegas Díaz S. La fiabilidad de las medidas clínicas: el análisis de concordancia para variables numéricas. http://www.fisterra.com/mbe/investiga/conc_numerica/conc_numerica.asp#Tabla%205.
122. **Lin LI**. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989;45(1):255-68.
123. **Bland JM**, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;I(8476):307-10.
124. **Luiz RR**, Costa AJ, Kale PL, Werneck GL. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(10):963-7.

125. **Doménech Massons JM**, Navarro Pastor JB. Construcción de un modelo de regresión logística. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. Barcelona:Signo;2006. p. 109-31.
126. **Lee JH**, Park YH, Kim JT. Current use of noninvasive hemoglobin monitoring in anesthesia. *Curr Anesthesiol Rep.*2014;4:233-4.
127. **Morey TE**, Gravenstein N, Rice MJ. Assessing point-of-care hemoglobin measurement: be careful we don't bias with bias. *Anesth Analg.* 2011;113(6):1289-91.
128. **Gayat E**, Aulagnier J, Matthieu E, Boisson M, Fischler M. Non-invasive measurement of haemoglobin: assessment of two different point-of-care technologies. *PLoS One.* 2010;7(1):e30065.
129. **Bergek C**, Zdolsek JH, Hahn RG. Accuracy of noninvasive haemoglobin measurement by pulse oximetry depends on the type of infusion fluid. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(2):73-9.
130. **Stadlbauer V**, Wallner S, Stojakovic T, Smolle KH. J Comparison of 3 different multianalyte point-of-care devices during clinical routine on a medical intensive care unit. *J Crit Care.*2011;26(4):433.e1-11.
131. **Cegarra Sanmartin V**. Comparación de tres métodos de medición de hemoglobina en cirugía cardíaca. [Tesina Doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona;2012. Disponible en: http://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2012/hdl_2072_203376/TR-CegarraSanmartin.pdf
132. **Martínez A**, Cegarra V, Revuelta M, Maestre M.L, Paniagua P. Comparison of haemoglobin and haematocrit values from three point-of care-testing devices and the laboratory blood gas analyser. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26 (Suppl 45): 3AP1-9.
133. **Steinfeldt-Visscher J**, Weerwind PW, Teerenstra S, Brouwer MH. Reliability of point-of-care hematocrit, blood gas, electrolyte, lactate and glucose measurement during cardiopulmonary bypass. *Perfusion.*2006;21(1):33-7.
134. **Carabini LM**, Navarre WJ, Ault ML, Bebawy JF, Gupta DK. A comparison of hemoglobin measured by Co-oximetry and central laboratory during major spine fusion surgery. *Anesth Analg.* 2015; 120(1):60-5.
135. **Spielmann N**, Mauch J, Madjdpour C, Schmutz M, Weiss M, Haas T. Accuracy and precision of hemoglobin point-of-care testing during major surgery. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(1):86-90.
136. **Lacroix J**, Tucci M. Noninvasive or invasive hemoglobin measurement? *Crit Care Med* 2012; 40(9):2715-6.
137. **O'Reilly M**. Understanding noninvasive and continuous hemoglobin monitoring. *Crit Care Med.* 2013;41(5):e52.
138. **Ehrenfeld JM**, Henneman JP, Sandberg WS: Impact of continuous and noninvasive hemoglobin monitoring on intraoperative blood transfusions. In: Proceedings of the 2010 Annual Meeting of the American Society Anesthesiologists [abstract LB05]. San Diego, CA, 2010.

139. **Gehring H**, Duembgen L, Peterlein M, et al: Hemoximetry as the “gold standard”? Error assessment based on differences among identical blood gas analyzer devices of five manufacturers. *Anesth Analg*. 2007; 105(6):S24–S30.
140. **Rice MJ**, Coursin DB: Continuous measurement of glucose: facts and challenges. *Anesthesiology*.2012; 116(1):199–204.
141. **Rice MJ**, Gravenstein N, Morey TE. Noninvasive Hemoglobin Monitoring: How Accurate Is Enough? *Anesth Analg*. 2013;117(4):902-7.
142. **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(5):622–8.
143. **Park SG**, Lee OH, Park YH, Shin HY, Kang H, Baek CW et al. The changes of non-invasive hemoglobin and perfusion index of Pulse CO-Oximetry during induction of general anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(4):352-357.
144. **Awada WN**, Mohmoued MF, Radwan TM, Hussien GZ, Elkady HW. Continuous and noninvasive hemoglobin monitoring reduces red blood cell transfusion during neurosurgery: a prospective cohort study. *J Clin Monit Comput*. 2015; 29(6):733-740.
145. **Doménech JM**, Granero R. SPSS Macro **!CIP**. Confidence Intervals for Proportions [computer program]. V2009.05.18. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; **2009**. Disponible en: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.
146. **Doménech JM**, Granero R. SPSS Macro **!AGREE**. Passing-Bablok & Bland-Altman methods [computer program]. V2011.07.29. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; **2011**. Disponible en: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.