

Medición transcutánea de la concentración de hemoglobina en el recién nacido mediante espectroscopia incruenta de luz blanca

Heike Rabe, MD^a, Natascha Stupp^b, Murat Özgün^b, Eric Hams, MD^b, Holger Jungmann, MD^c

OBJETIVO: Comparar la medición espectroscópica transcutánea de hemoglobina con los valores venosos de ésta en el recién nacido.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio prospectivo sobre recién nacidos pretérmino y a término sanos, que respiraban de forma espontánea.

RESULTADOS: Los registros correspondieron a 85 recién nacidos estables (mediana de la edad gestacional a la medición, 36 semanas [rango, 34-43]; mediana del peso, 1.890 g [rango, 1.095-4.360]). Los valores espectroscópicos de hemoglobina fueron corregidos por su heterogénea distribución en el tejido. Luego se compararon los valores venoso y espectroscópico de la hemoglobina con el método de Bland-Altman, que ofrece un error inferior al 5%.

CONCLUSIÓN: Este estudio piloto pudo demostrar una buena relación entre los 2 métodos de medición de la hemoglobina. Es necesario realizar estudios de mayor tamaño para validar el método espectroscópico en situaciones que modifican la microcirculación cutánea, como la sepsis.

La anemia de la prematuridad es un problema usual en la asistencia al recién nacido pretérmino, que requiere para su tratamiento de frecuentes transfusiones de concentrados de hemáties de donante¹. Las pérdidas sanguíneas de sangre iatrogénicas, debidas a las punciones venosas, son una causa importante de anemia en los recién nacidos prematuros². La hematopoyesis no puede producir un número suficiente de hemáties nuevos para equilibrar las pérdidas. Por ello, se han introducido en neonatología nuevas técnicas incruentas (p. ej., para estimar la bilirrubina sérica), a fin de disminuir la pérdida iatrogénica de sangre^{3,4}. Presentamos una nueva técnica espectroscópica incruenta (Mediscan 2000) que mide la hemoglobina de forma transcutánea y cuantitativa en los recién nacidos pretérmino y a término. Este estudio preliminar compara los valores de hemoglobina medidos espectroscópicamente con los resultados de la punción venosa de los mismos recién nacidos.

^aBrighton & Sussex University Hospitals NHS Trust. Department of Neonatology. Eastern Road, Brighton. Reino Unido. ^bChildren's University Hospital. Münster. Alemania. ^cInstitute of Cancer Research. University of Witten/Herdecke. Herdecke. Alemania.

Financiación: Proyecto financiado mediante una beca de investigación del Children's University Hospital de Münster.

MÉTODOS

El aparato

El aparato espectroscópico de luz visible y casi infrarrojo (Mediscan 2000, MBR Messtechnik, Herdecke, Alemania, patente n.º DE 19831424, Oficina alemana de patentes, Munich, Alemania) utiliza luz blanca halógena que se emite sobre la piel mediante 6 fibras de sílice (de 200 μ m de diámetro). La luz reflejada, que ha viajado a través del tejido cutáneo, se recoge mediante una fibra de sílice de 200 μ m de diámetro y su espectro se analiza en el rango de 350-1.020 nm. Los espectros se calibran antes de cada registro. De este modo, al contrario que la espectroscopia casi infrarroja convencional, se analiza toda la gama de frecuencias de la luz. La distancia entre la superficie externa de las 6 fibras emisoras y la fibra central receptora es de 250 μ m (desviación estándar [DE] = 4). La disposición individual de las fibras consigue esta separación. Los principios técnicos del método se recogen en otra publicación⁵. Esta técnica ha sido utilizada en la medición cuantitativa de los carotenoides en la piel de los adultos^{6,7,9}.

Base matemática del método

En resumen, el método funciona como describimos a continuación. La anatomía de los capilares del recién nacido muestra un patrón de distribución heterogéneo⁹. La hemoglobina se distribuye de forma heterogénea en los capilares y el tejido por los cambios de la distribución de la perfusión capilar¹⁰.

El primer paso del método consiste en calcular el producto de la concentración por la longitud del recorrido de la luz entre la fibra emisora y la receptora. En un segundo paso, se calcula la concentración de hemoglobina. Ambos pasos se realizan con la ayuda de un proceso iterativo.

El primer paso se realiza así: si se calcula el producto de la concentración por la longitud del recorrido a partir de las mediciones directas, el valor resultante será bajo. Ello se debe a la heterogénea distribución de la hemoglobina en el tejido. La heterogénea distribución de la hemoglobina es una propiedad geométrica, que difiere entre los puntos de medición. Por ello, el grado de heterogeneidad se determina de forma individual en cada punto de medición. Si se conoce este grado, se calcula el factor de concentración de la longitud del recorrido de una hemoglobina de distribución homogénea. El grado de distribución heterogénea se calcula así: en una primera etapa se establece la relación entre la hemoglobina de distribución heterogénea y la hemoglobina medida de distribución heterogénea; luego se aplica a esta relación el algoritmo de ajuste no lineal de Levenberg-Marquardt, polinómico de tercer orden; después se cambia paso a paso la distribución homogénea de la hemoglobina a una distribución heterogénea. En cada paso se calcula la relación. Si se convierte en lineal, será polinómica de primer orden, las distribuciones serán iguales y se sabrá el grado de heterogeneidad. Entonces se conocerá el verdadero producto de la concentración por la longitud del recorrido.

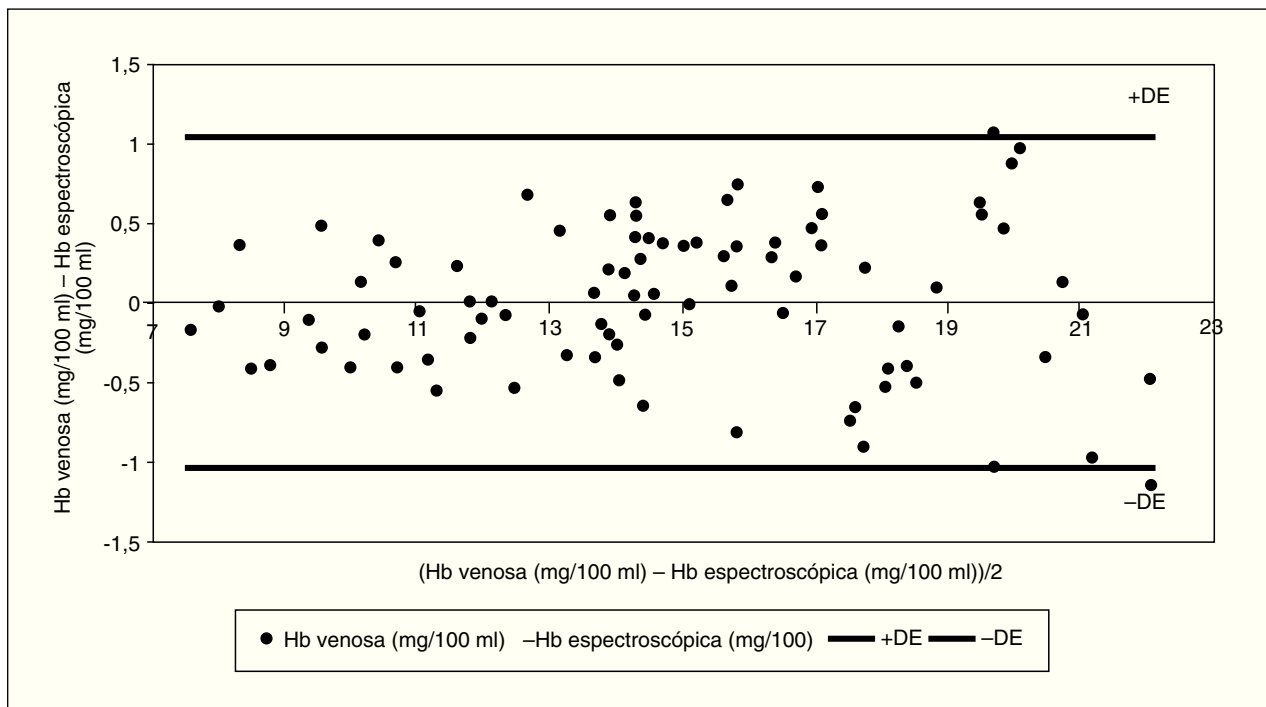


Fig. 1. Comparación de los valores de hemoglobina venosa y espectroscópica obtenidos en la cara interna del antebrazo aplicando el método de Bland y Altman¹⁴. La concordancia tiene un error inferior al 5%. El coeficiente de correlación positiva es 0,98. DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina.

En el segundo paso se calcula la verdadera concentración de hemoglobina. Como ya se conoce el grado de heterogeneidad de la hemoglobina, se puede utilizar un sistema de 2 componentes: la hemoglobina y el tejido sin hemoglobina.

Wodick y Lübbers¹¹ demostraron que los espectros sólo se modifican por la distribución de la hemoglobina, y no por la disposición específica de esta distribución. Las distintas disposiciones de la hemoglobina con el mismo grado de heterogeneidad modifican del mismo modo los espectros. Se conocen todas las propiedades ópticas del compartimiento de la hemoglobina: absorción, dispersión y coeficiente de anisotropía (propiedades ópticas de la sangre total). La longitud del recorrido de la luz es idéntica en ambos compartimientos. Se conoce el grado de heterogeneidad de la distribución tisular (1 - grado de heterogeneidad de la hemoglobina). Mediante el ajuste de Levenberg-Marquardt podemos determinar las propiedades ópticas del tejido a partir del espectro medido en una longitud determinada del recorrido. Esto se hace así: en el lecho capilar encontramos una cantidad oscilante de hemoglobina. La detección de un patrón oscilante de hemoglobina en el lecho capilar es un fenómeno bien conocido y descrito por muchos métodos.

Con el método anteriormente descrito se miden 2 concentraciones distintas de hemoglobina y 2 longitudes de recorrido en el mismo punto de medición (contenido máximo y mínimo de hemoglobina en el tejido). Luego se calcula la diferencia de hemoglobina. La diferencia modifica la longitud del recorrido en el tejido y, por ello, la longitud del recorrido por tejido sin hemoglobina. Los cambios de la distancia de recorrido se calculan a partir de las diferencias de hemoglobina, y estos procesos se realizan repetidamente hasta que las diferencias calculadas y el error de las diferencias medidas en el componente tisular sin hemoglobina son mínimas (proceso iterativo). Finalmente, se encuentra la mejor estimación de la longitud del recorrido. La longitud del recorrido tisular de la luz se calcula a partir de la proporción longitud del recorrido tisular: longitud del recorrido tisular de la diferencia. Luego se calcula la concentración a partir del conocido producto entre la longitud del recorrido y la concentración.

Se ha publicado que la variabilidad de las mediciones transcutáneas repetidas de la hemoglobina es inferior al 5%^{12,13}.

Mediciones

Este estudio piloto intentó la medición cuantitativa de la hemoglobina cutánea en el recién nacido pretérmino y a término y su comparación con los valores venosos. La hemoglobina venosa se determinó semanalmente, según el protocolo de la unidad. Las mediciones espectroscópicas se realizaron en el marco de un estudio de mayor tamaño sobre la microcirculación cutánea en el recién nacido pretérmino y a término. No se extrajo sangre específicamente para el estudio. Por ello, sólo se obtuvieron 85 conjuntos de datos de comparación. Las mediciones espectroscópicas fueron realizadas mediante una sonda manual sobre el antebrazo de los recién nacidos. Todos ellos estaban en situación estable y tenían una presión arterial normal para su edad, un tiempo de llenado capilar < 3 s en la yema de los dedos y fueron estudiados a la misma hora, al final de la tarde o al anochecer, tras una toma. La última condición dependió de la disponibilidad del personal de investigación y no alteró el trabajo normal de la unidad. Los criterios de exclusión consistieron en signos clínicos o de laboratorio de infección, malformaciones congénitas y necesidad de oxígeno o de respiración artificial. Se tomaron durante 1 min los valores espectroscópicos iniciales de la hemoglobina total y se calcularon los valores medios. Las muestras venosas para la medición de la hemoglobina fueron procesadas en un contador Coulter estándar (K-1000, Sysmex GMBH, Dusseldorf, Alemania). Luego se compararon los valores de hemoglobina según el método de Bland-Altman¹⁴. Los comités de ética hospitalarios aprobaron el estudio. Antes del estudio se obtuvo el consentimiento informado de los progenitores.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 85 recién nacidos. La mediana de peso al nacimiento fue de 1.040 g (rango, 600-4.160), la mediana de edad gestacional fue de 33 semanas (rango, 24-41). El estudio fue realizado a una media de edad posmenstrual de 36 semanas (rango, 34-43). La mediana de peso fue de 1.890 g (rango, 34-43). La mediana del

intervalo entre la toma de muestra sanguínea y la medición espectroscópica fue de 11 h (rango, 9-14 h). Sólo se estudió una vez a cada recién nacido.

En la figura 1 se muestra la comparación, según Bland y Altman¹⁴, de la hemoglobina venosa y la espectroscópica, con corrección por la distribución heterogénea. Los resultados muestran un error inferior al 5%, que cumple la norma de comparación de 2 ensayos de laboratorio.

DISCUSIÓN

Durante la última década se han realizado varios intentos de medición cuantitativa de la hemoglobina cutánea, tanto por espectroscopia casi infrarroja¹⁵ como por otros métodos espectroscópicos¹⁶⁻²⁰, y de utilizarla como medida de la circulación cutánea. La espectroscopia casi infrarroja convencional sólo puede medir cambios relativos del parámetro en el individuo específico, por lo que no puede ser utilizada en mediciones cuantitativas^{20,21}. Según nuestros conocimientos, hasta ahora no se ha podido conseguir este objetivo con los métodos citados.

Un estudio reciente de Van Woerkom et al²², que utilizó un instrumento de espectroscopia óptica difusa (Oxyplex TS, ISS, Champaign, IL, Estados Unidos), demostró una correlación fiable entre la hemoglobina tisular y la hemoglobina venosa antes y después de una transfusión de concentrado de hematíes a recién nacidos pretérmino. La sonda de fibra óptica utilizada con este método tiene una distancia de 1 cm entre el emisor y el receptor, mucho menor que la de la espectroscopia casi infrarroja convencional.

En nuestro método (Mediscan 2000), la distancia entre emisor y receptor es aun menor, como corresponde al principio de medición física que permite medidas cuantitativas de la concentración. Además, es incruento, fácil de manejar y no daña la vulnerable piel de los recién nacidos pretérmino y a término.

Según la información de que disponemos, éste es el primer informe de una estimación incruenta de la hemoglobina en la piel del recién nacido pretérmino con tan buena concordancia con los valores venosos de hemoglobina. Esta concordancia se logra aplicando procesos iterativos que tienen en cuenta el tejido sin hemoglobina. Éste podría ser el primer paso hacia la disminución de la pérdida sanguínea iatrogénica por punción venosa para obtener un hemograma en el futuro. El siguiente paso será incorporar el modelo matemático de la distribución heterogénea de la hemoglobina a la medición directa y confirmar los resultados en una muestra de mayor tamaño y con menor intervalo entre las mediciones venosa y espectroscópica. Se deberá incluir a recién nacidos con alteraciones que modifiquen la microcirculación (p. ej., sepsis). Es necesario realizar más estudios para determinar si este método puede disminuir la pérdida iatrogénica de sangre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maier RF, Obladen M, Messinger D, Wardrop CA. Factors related to transfusion in very low birth weight infants treated with erythropoietin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74:182F-6F.
2. Strauss RG. Neonatal anemia: pathophysiology and treatment. *Immunol Invest.* 1995;24:341-51.
3. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischARGE newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2000;106(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e17
4. Tayaba R, Gribetz D, Gribetz I, Holzman IR. Noninvasive estimation of serum bilirubin. *Pediatrics.* 1998;102(3). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/3/e28
5. Jungmann H, Niedorf F, Kietzmann M. Noninvasive reflection spectra provide quantitative information about spatial distribution of skin chromophores. *Med Phys.* 2005;32:1297-307.
6. Postaire E, Jungmann H, Bejot M, Heinrich U, Tronnier H. Evidence for antioxidant nutrients-induced pigmentation in skin: results of a clinical trial. *Biochem Mol Biol Int.* 1997;42:1023-33.
7. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Tronnier H, Sies H. Carotenoids in human skin: noninvasive measurement and identification of dermal carotenoids and carotenol esters. *Methods Enzymol.* 2000;319:494-502.
8. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:795-8.
9. Ryan TJ. The blood vessels of the skin. En: Jarret A, editor. *The physiology and pathophysiology of the skin.* New York: Academic Press; 1973.
10. Christ F, Genzel-Boroviczeny O, Schaudig S, et al. Monitoring of the microcirculation in cardiac surgery and neonates using orthogonal polarization spectral imaging. En: Messmer K, editor. *Orthogonal polarization spectral imaging. Progress in applied microcirculation.* Basel: Karger; 2000. p. 82-93.
11. Wodick R, Lübbers W. Methods for the determination of light pathway in the photometry of turbid solutions or tissue using penetrating or incident light [in German]. *Pflugers Arch.* 1973;342:29-40.
12. Stücker M, Steinbrügge J, Ihrig C, et al. Rhythmical variations of haemoglobin oxygenation in cutane capillaries. *Acta Derm Venerol.* 1998;78:408-11.
13. Steinbrügge J. Räumliche und Zeitliche Heterogenität der Kutanen Sauerstoffsättigung und Hämoglobinkonzentration bei Probanden und Patienten mit CVI [tesis doctoral]. Bochum: Ruhr University; 1998.
14. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1:307-10.
15. Nagashima Y, Yada Y, Hattori M, Sakai A. Development of a new instrument to measure oxygen saturation and total hemoglobin volume in local skin by near-infrared spectroscopy and its clinical application. *Int J Biometeorol.* 2000;44:11-9.
16. Berardesca E, Andersen PH, Bjerring P, Maibach HI. Erythema induced by organic solvents: *in vivo* evaluation of oxygenized and deoxygenized haemoglobin by reflectance spectroscopy. *Contact Dermatitis.* 1992;27:8-11.
17. Harrison DK, Evans SD, Abbot NC, Beck JS, McCollum PT. Spectrophotometric measurements of haemoglobin saturation and concentration in skin during the tuberculin reaction in normal human subjects. *Clin Phys Physiol Meas.* 1992;13:349-63.
18. Newton DJ, Harrison DK, Delaney CJ, Beck JS, McCollum PT. Comparison of macro- and micro-lightguide spectrophotometric measurements of microvascular hemoglobin oxygenation in the tuberculin reaction in normal human skin. *Physiol Meas.* 1994;15:115-28.
19. Wolff KD, Marks C, Uekermann B, Specht M, Frank KH. Monitoring of flaps by measurement of intracapillary haemoglobin oxygenation with EMPHO II: experimental and clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996;34:524-9.
20. Dullenkopf A, Lohmeyer U, Salgo B, Gerber AC, Weiss M. Noninvasive monitoring of haemoglobin concentration in paediatric surgical patients using near-infrared spectroscopy. *Anaesthesia.* 2004;59:453-8.
21. Edwards AD. The clinical role of near infrared spectroscopy. *J Perinat Med.* 1994;22:535-9.
22. Van Woerkom R, El-Rify ES, Cerussi A, et al. Non-invasive diffuse optical spectroscopy measures tissue response to red blood cell transfusion in low birth weight infants [abstract]. *Pediatr Res.* 2003;53:361A.