



Universidad  
**Norbert Wiener**

Powered by **Arizona State University**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA  
MÉDICA EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA  
PATOLÓGICA**

**Tesis**

Desarrollo y validación de un test para la medición de metahemoglobina mediante  
el análisis de imágenes con un smartphone - 2023

**Para optar el Título Profesional de**

Licenciado en Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

**Presentado por:**

**Autora:** Leon Trujillo, Bryan Estiff


**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9843-1241>

**Asesor:** Mg. Saldaña Orejón, Italo Moisés

**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2389-7984>

**Lima – Perú**

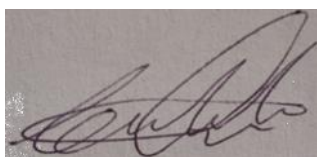
**2024**

 Universidad Norbert Wiener	<b>DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</b>	
	<b>CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033</b>	<b>VERSIÓN: 01</b> REVISIÓN: 01

Yo, Bryan Estiff León Trujillo egresado de la Facultad de **Ciencias de la Salud** y Escuela Académica Profesional de **Tecnología Médica** de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo de investigación "DESARROLLO Y VALIDACION DE UN TEST PARA LA MEDICIÓN DE METAHEMOGLOBINA MEDIANTE EL ANALISIS DE IMÁGENES CON UN SMARTPHONE - 2023" Asesorado por el docente: Mg. Saldaña Orejón, Italo Moisés DNI 10042008 ORCID 0000-0003-2389-7984 tiene un índice de similitud de 5 (cinco) % verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....  
 Firma de autor 1  
 Bryan Estiff León Trujillo  
 DNI: 61178196



.....  
 Firma  
 Mg. Saldaña Orejón, Italo Moisés  
 DNI: 10042008

Lima, 07 de febrero del 2024

Tesis

**“DESARROLLO Y VALIDACION DE UN TEST PARA LA MEDICIÓN DE  
METAHEMOGLOBINA MEDIANTE EL ANALISIS DE IMÁGENES CON  
UN SMARTPHONE - 2023”**

LINEA DE INVESTIGACION

“BIOQUÍMICA”

Asesor:

Mg. Saldaña Orejón, Italo Moisés

Código ORCID: 0000-0003-2389-7984

## **DEDICATORIA**

Este trabajo de investigación, fruto de un gran esfuerzo y sacrificio se la dedico a Dios, quien me dio la fortaleza espiritual, así como también a mi familia, mi madre que siempre se me motivaba para terminar con la tesis, y a mi padre que está en el cielo, fue él quien desde muy pequeño me hablaba de la superación personal, y a mis hermanos, quienes me apoyaron en todo momento.

## AGRADECIMIENTO

Debido a la importante y constante colaboración, brindo mi agradecimiento a todas las personas que me apoyaron de alguna u otra manera para la realización de este trabajo de investigación; como al Dr. Walter Loza y al Licenciado TM Joel Rojas, quienes me ayudaron con el proceso para la ejecución del presente trabajo, junto con los Licenciados del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, como la Lic. TM Yhonny Silva, el Lic. TM Moisés Galindo, y el Lic. TM Walter Santiesteban, quienes me apoyaron con la recolección de las muestras.

Un especial agradecimiento a mi asesor el Lic. TM Italo Moisés Saldaña Orejón, quien me apoyo en todo momento, asesorándome en todo el proceso de la estructuración y desarrollo, guiándome a través de cada una de las etapas de la presente tesis.

A mi familia quienes fueron mi motivación constante durante toda mi formación profesional.

Por último, quiero agradecer al Hospital Carlos Lanfranco La Hoz y a la casa comercial Diagnostica peruana, por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo la presente investigación.

## ÍNDICE

Portada	
Título	
Dedicatoria	i
Agradecimiento	ii
Índice	iii
Índice de Tablas	vii
Índice de Figuras	viii
Resumen	xii
ABSTRACT	xiii
INTRODUCCION	xiv
<b>CAPITULO I: EL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	2
1.2.1. Problema general	2
1.2.2. Problemas específicos	2
1.3. Objetivos de la investigación	3
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. objetivos específicos	3
1.4. Justificación de la investigación	3
1.4.1. Teórica	3
1.4.2. Metodológica	4

1.4.3. Práctica	4
1.5. Limitaciones de la investigación	5
<b>CAPITULO II: MARCO TEÓRICO</b>	6
2.1. Antecedentes de la investigación	6
2.1.1. Antecedentes internacionales	6
2.2. Bases teóricas	10
2.2.1. Definición de metahemoglobina	10
2.2.2. Fisiopatología de la metahemoglobinemia	10
2.2.3. Tratamiento de la metahemoglobinemia	12
2.2.3. Determinación de metahemoglobina en el laboratorio	13
2.2.4. Análisis de imágenes con Smartphone su aplicación en el laboratorio clínico	15
2.3. Formulación de la hipótesis	16
2.3.1. Hipótesis general	16
<b>CAPITULO III: METODOLOGÍA</b>	17
3.1. Método de la investigación	17
3.2. Enfoque investigativo	17
3.3. Tipo de investigación	17
3.4. Diseño de la investigación	17
3.5. Población, muestra y muestreo	17
3.6. Variables y operacionalización	19

3.7.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	19
3.7.1.	Técnica	19
3.7.2.	Descripción del instrumento	21
3.7.3.	Validación	21
3.7.4.	Confiabilidad	22
3.8.	Procesamiento y análisis de datos	23
3.9.	Aspectos éticos	23
<b>4.</b>	<b>CAPITULO IV: PRESENTACION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS</b>	<b>24</b>
4.1	RESULTADOS	24
4.1.1	Análisis descriptivo de resultados	24
4.1.2	Prueba de hipótesis	37
4.1.3	Discusión de resultados	62
<b>5.</b>	<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>66</b>
<b>5.1</b>	Conclusiones	66
<b>5.2</b>	Recomendaciones	67

## Referencias

## Anexos

**Anexo 1** Matriz de consistencia

**Anexo 2** Instrumentos

**Anexo 3** Informe del test de similitud

**Anexo 4** Aprobación del comité de ética

**Anexo 5** Aprobación del comité de ética del hospital Carlos Lanfranco La Hoz

**Anexo 6** carta de aprobación de proyecto de investigación

**INDICE DE TABLAS**

<b>Tablas</b>	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1:</b> Las concentraciones de metahemoglobina determinadas en el equipo de gasometría ABL-800 Flex obtenidas de la inducción a diferentes concentraciones de nitrito de sodio.	23
<b>Tabla 2:</b> Valores RGB medidos a través de una aplicación del Smartphone con para la determinación de metahemoglobina en la muestra de sangre arterial.	25
<b>Tabla 3:</b> Valores del canal red para hallar concentraciones de metahemoglobina obtenidos a partir de la fórmula por ecuación de regresión lineal con mínimos cuadrados.	28
<b>Tabla 4:</b> Concentraciones de metahemoglobina determinados por el gasómetro ABL-800 Flex.	29
<b>Tabla 5:</b> Determinación de valores de canales RGB por análisis de imagen con el Smartphone.	30
<b>Tabla 6:</b> Determinación de metahemoglobina por análisis de imagen por Smartphone.	31
<b>Tabla 7:</b> Niveles de sesgo y porcentaje de error en la medición de las concentraciones de metahemoglobina en el gasómetro ABL-800 Flex y el análisis de imagen con un Smartphone.	32
<b>Tabla 8:</b> Concentración de metahemoglobina obtenidos con la cámara celular, y con el equipo de gasometría ABL-800 FLEX.	33

- Tabla 9:** Sesgos para la determinación de metahemoglobina por el analisis de imágenes 37  
en muestra con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 50ul de nitrito de sodio.
- Tabla 10:** Sesgos para la determinación de metahemoglobina por el analisis de imágenes 39  
en muestra con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 110ul de nitrito de sodio.
- Tabla 11:** Sesgos para la determinación de metahemoglobina por el analisis de imágenes 41  
en muestra con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 150ul de nitrito de sodio.
- Tabla 12:** Sesgo para la determinacion de metahemoglobina por el analisis de imágenes en 43  
muestras inducidas con nitrito de sodio antes de agregar la concentración de azul de metileno con 0.05mg/dL.
- Tabla 13:** Sesgo para la determinacion de metahemoglobina por el analisis de imágenes en 44  
muestras inducidas con nitrito de sodio antes de agregar la concentracion de azul de metileno con 0.5mg/dL.
- Tabla 14:** Sesgo para la determinacion de metahemoglobina por el analisis de imágenes en 44  
muestras inducidas con nitrito de sodio en concentracion de azul de metileno con 2 mg/dL.
- Tabla 15:** Sesgo para la determinacion de metahemoglobina por el analisis de imágenes en 46  
muestras inmediatamente despues de agregar la concentracion de azul de metileno con 0.05 mg/dL.

- Tabla 16:** Sesgo para la determinacion de metahemoglobina por el analisis de imágenes en 47  
muestras inmediatamente despues de agregar la concentracion de azul de  
metileno con 0.5 mg/dL.
- Tabla 17:** Sesgo para la determinacion de metahemoglobina por el analisis de imágenes en 47  
muestras inmediatamente despues de agregar la concentracion de azul de  
metileno con 2 mg/dL.
- Tabla 18** Sesgo para la determinacion de metahemoglobina por el analisis de imágenes en 49  
muestras 1 hora despues de agregar la concentracion de azul de metileno con  
0.05 mg/dL.
- Tabla 19** Sesgo para la determinacion de metahemoglobina por el analisis de imágenes en 50  
muestras 1 hora despues de agregar la concentracion de azul de metileno con 0.5  
mg/dL.
- Tabla 20** Sesgo para la determinacion de metahemoglobina por el analisis de imágenes en 50  
muestras 1 hora despues de agregar la concentracion de azul de metileno con 2  
mg/dL.

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figuras</b>	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1:</b> Las concentraciones de metahemoglobina determinadas en el equipo de gasometría ABL-800 Flex obtenidas de la inducción a diferentes concentraciones de nitrito de sodio.	24
<b>Figura 2:</b> Relación entre la medición de metahemoglobina entre el gasómetro ABL-800 FLEX y el test de imágenes mediante un Smartphone.	26
<b>Figura 3:</b> Relación entre la medición de metahemoglobina entre el gasómetro ABL-800 FLEX y un Smartphone.	27
<b>Figura 4:</b> Coeficiente de concordancia entre el método de cooximetría con el test para el análisis por imágenes mediante un smartphone para la medición de metahemoglobina.	34
<b>Figura 5:</b> Gráfico de Bland Altman para hallar el coeficiente de concordancia entre el método de cooximetría y el test para el análisis por imágenes mediante un smartphone para la medición de metahemoglobina.	35
<b>Figura 6:</b> Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 50 ul de nitrito de sodio.	38
<b>Figura 7:</b> Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 110 ul de nitrito de sodio.	40

- Figura 8:** Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 150 ul de nitrito de sodio. 42
- Figura 9:** Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes antes de agregar concentraciones de azul de metileno a las muestras inducidas con diferentes concentraciones de nitrito de sodio. 45
- Figura 10:** Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes inmediatamente después de agregar las concentraciones de azul de metileno a las muestras inducidas con diferentes concentraciones de nitrito de sodio. 48
- Figura 11:** Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes 1 hora después de agregar las concentraciones de azul de metileno a las muestras inducidas con diferentes concentraciones de nitrito de sodio. 51

## RESUMEN

**Objetivo:** Desarrollar y validar un test para la medición de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone. **Material y métodos:** El diseño del presente trabajo de investigación es descriptivo transversal, de nivel correlativo, cuantitativo y prospectivo; estará conformada por un conjunto de muestras de sangre arterial extraídas en tubos con heparina de litio en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el área de bioquímica, en los meses de Setiembre del 2023a Enero del 2024. **Resultados:** Se evidencio una relación lineal entre la concentración de nitrito de sodio y la concentración de metahemoglobina obtenida en el gasómetro ABL-800 Flex, donde su valor de R2 fue igual a 0.9971. Así mismo, se observó que los valores del canal red presento una relación inversamente proporcional a la concentración de metahemoglobina, por ello, se realizó las mediciones por análisis de imagen mediante la ecuación de regresión logística  $Y = -1.0036x + 132.44$ , así mismo, según la investigación la determinación de metahemoglobina con el celular presentó un sesgo menor respecto al nivel de hemoglobina y concentración de azul de metileno. **Conclusiones:** se desarrolló un método sencillo y económico de utilizar para la determinación de metahemoglobinemia, a través de la medición del canal red de valores RGB con la cámara de un Smartphone, obteniéndose además poca interferencia con los niveles de hemoglobina y azul de metileno. Lo cual será de mucha utilidad en centros de salud con recursos limitados, o en circunstancias donde las concentraciones de metahemoglobina no se pueden medir rápidamente.

**Palabras clave:** metahemoglobina, análisis espectral, cooximetría, teléfono inteligente.

## ABSTRACT

**Objective:** To develop and validate a test for the measurement of methemoglobin by means of image analysis with a Smartphone. **Material and methods:** The design of this research work is descriptive, cross-sectional, correlative, quantitative and prospective; it will consist of a set of arterial blood samples taken in tubes with lithium heparin at the Carlos Lanfranco La Hoz Hospital in the biochemistry area, in the months of September 2023 to January 2024. **Results:** There was a linear relationship between sodium nitrite concentration and methemoglobin concentration obtained in the ABL-800 Flex gasometer, where its R2 value was equal to 0.9971. Likewise, it was observed that the values of the network channel presented a relationship inversely proportional to the methemoglobin concentration, therefore, measurements were performed by image analysis using the logistic regression equation  $Y = -1.0036x + 132.44$ . Likewise, according to the research, the determination of methemoglobin with the cell phone showed a lower bias with respect to the level of hemoglobin and concentration of methylene blue. **Conclusions:** a simple and economic method was developed for the determination of methemoglobinemia, through the measurement of the RGB values network channel with the camera of a Smartphone, obtaining also little interference with the levels of hemoglobin and methylene blue. This will be very useful in health centers with limited resources, or in circumstances where methemoglobin concentrations cannot be measured quickly.

**Key words:** methemoglobin, spectral analysis, co-oximetry, smartphone.

## INTRODUCCIÓN

El análisis de imágenes mediante un teléfono inteligente resulta ser un proceso más económico y sencillo de usar para la determinación de analitos en el campo de la salud, contribuyendo con el manejo clínico en centros de salud donde exista recursos limitados o donde no cuenten con los equipos necesarios por el alto costo.

La investigación, se estructura de la siguiente manera:

En el capítulo relacionado al Problema de la investigación, donde se desarrolla la descripción de la problemática actual y de acuerdo con ello, se definirán los objetivos.

Así mismo, se presenta la justificación de la investigación de manera teórica, metodológica y práctica; con las limitaciones temporales, espaciales y de recursos.

Por otro lado, en el capítulo del Marco Teórico, se plantea el análisis de diferentes estudios a nivel internacional para identificar el desarrollo y las conclusiones que otros investigadores han llegado y que puedan reforzar a la investigación, así mismo, mediante un estudio de fuentes bibliográficas, se busca establecer las bases teóricas que puedan definir la variable.

Respecto al capítulo de la metodología, se presenta el diseño de la investigación, el método que se tuvo en cuenta para seleccionar la muestra.

En el capítulo de la presentación y discusión de los resultados, se pretende identificar a través de los datos obtenidos el nivel de concordancia que presenta el test de imágenes para la medición de metahemoglobina teniendo como análisis referencial al gasómetro ABL-800 Flex, y a su vez, mediante la información recopilada en los antecedentes, poder comparar dichos resultados y comprobar de forma confiable lo que se quiere demostrar.

En el capítulo referente a las conclusiones y recomendaciones, se pretende responder a los objetivos planteados en el inicio, y las recomendaciones que son necesarias.

## CAPITULO I: EL PROBLEMA

### 1.1 Planteamiento del problema

La metahemoglobinemia es una desoxihemoglobina que se presenta ante cambios estructurales de la hemoglobina dándose la oxidación del hierro en estado férrico ( $Fe^{+++}$ ), provocando un desplazamiento de la curva de disociación del oxígeno hacia la izquierda, causando así un deterioro en el suministro de oxígeno a los tejidos, produciendo cianosis, aumento de ácido láctico, malestar general, cefaleas, entre otros signos y síntomas (1, 2, 3).

Puede presentarse como un trastorno congénito debido a la deficiencia de la actividad de la enzima NADPH catalizada por el citocromo b5 reductasa, lo cual permite regresar el suministro normal de oxígeno en la sangre; por una mutación en la estructura de la hemoglobina convirtiéndola en hemoglobina inestable (hemoglobina M); o por causa adquirida, ante la exposición de agentes químicos como el uso de herbicidas que se emplea en la agricultura para el control de plagas en las cosechas de arroz o ante ingesta de fármacos de entornos ambulatorios como las sulfonamidas, la lidocaína, benzocaína, nitritos y anestésicos, puede convertirse en una situación potencialmente mortal si no se trata con prontitud (4, 5, 6, 7).

El método estándar para la determinación de la metahemoglobinemia es empleando un espectrofotómetro UV-vis o un cooxímetro, el cual mide múltiples longitudes de onda, ambos equipos se basan en la espectrofotometría, la cual se fundamenta en la ley de Lambert - Beer, donde se cuantificará las absorbancias de la metahemoglobina, sin embargo, cabe señalar que esta prueba de detección no se realiza de forma rutinaria en la mayoría hospitales o centros de salud de emergencia (8, 9, 10).

Por lo tanto, se puede esperar que su disponibilidad sea aún más limitada en entornos clínicos de bajos recursos en el interior del Perú, por ello, una opción viable, económica y simple que puede beneficiar a aquellos laboratorios que no realicen la metodología de medición con un espectrofotómetro debido a los

reactivos o no cuenten cooxímetro por el elevado costo de los equipos, sería empleando la cámara de un teléfono inteligente, de la mano con una aplicación móvil para determinar valores RGB en una muestra con metahemoglobina, contribuyendo así con el pronto diagnóstico y decisión clínica.

## **1.2.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1. PROBLEMA GENERAL:**

- ¿Cómo desarrollar y validar un test de bajo costo para la medición de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone?

### **1.2.2. PROBLEMA ESPECÍFICO:**

- ¿Cuál es la diferencia del método de cooximetría con el test para el análisis por imágenes mediante un Smartphone para la medición de metahemoglobina?
- ¿Cómo interviene el efecto de la variación de concentración de la hemoglobina en la determinación de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone?
- ¿Cómo interfiere el azul de metileno en la determinación de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone?

## **1.3.OBJETIVO**

### **1.3.1. OBJETIVO GENERAL**

- Desarrollar y validar un test para la medición de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone.

### **1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar la concordancia entre el método de cooximetría con el test para el análisis por imágenes mediante un Smartphone para la medición de metahemoglobina.

- Evaluar la eficiencia del test en diferentes niveles de hemoglobina y metahemoglobina para el análisis de imágenes con un Smartphone.
- Determinar la interferencia espectral del azul de metileno en la determinación de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone.

## **1.4. Justificación**

### **1.4.1. Teórica**

La determinación de metahemoglobinemia es a través de un espectrofotómetro UV-vis o con un cooxímetro basado en el principio de espectrofotometría, sin embargo, estos equipos sofisticados, no siempre están presentes en un laboratorio, debido a sus altos costos o al difícil acceso de reactivos. Por otro lado, el procesamiento de imágenes puede identificar determinados parámetros indicados por el color de una sustancia, para ello se pueden emplear los teléfonos inteligentes determinando la concentración de dicha sustancia coloreada. Por ello, la presente investigación pretende acercarnos más al conocimiento teórico sobre el análisis de imágenes y como puede emplearse esta metodología para la medición de diversos constituyentes de interés clínico.

### **1.4.2. Metodológica**

Los teléfonos inteligentes son más fáciles de usar, cuentan con un sistema operativo, el cual permite a los usuarios contar con una gran variedad de aplicaciones, además de ello, cuentan con cámaras digitales, que pueden resultar útiles para la medición colorimétrica de una sustancia a través de una imagen, generando una gran innovación en el uso de los diferentes dispositivos móviles en el ámbito de la química clínica. Por lo tanto, el objetivo del estudio busca a través de diversos ensayos validar la técnica en mención, para lo cual se inducirá la formación de metahemoglobina con nitrito de sodio, para luego medir el porcentaje de metahemoglobina con

un espectrofotómetro UV-vis, un equipo de cooximetría y el test que pretendemos validar, y comparar los valores obtenidos entre esas metodologías, y evaluar la variabilidad de la técnica a diferentes niveles de hemoglobina y cuando esté presente el azul de metileno que es el fármaco para el tratamiento que se utiliza con más frecuencia cuando existe un cuadro de metahemoglobinemia.

### **1.4.3. Práctica**

La determinación del color utilizando el teléfono inteligente, se puede hacer mediante una aplicación, el cual determina los valores promedio RGB (en una escala de 0-255 en intensidad) de las imágenes tomadas por la cámara. Este método para medir las diferentes concentraciones de metahemoglobinemia permitirá tener a futuro una mayor accesibilidad a ensayos para laboratorios que no cuentan con equipos sofisticados como espectrofotómetros UV-vis o cooxímetros.

### **1.5. Limitaciones de la investigación**

No se empleó la técnica referencial de Evelyn-Malloy para la determinación de metahemoglobina mediante el espectrofotómetro debido a que no se consiguieron los reactivos necesarios para la reacción, ya que emplea el reactivo de cianuro de potasio el cual es un reactivo altamente tóxico de acceso restringido, por ello se medirán los niveles de metahemoglobina a través del cooxímetro radiometer ABL-800 Flex, el cual presenta un rango de medición entre 0 – 70% de metahemoglobina en sangre arterial; otra limitación es que difieren los valores RGB cuando se usa la cámara de un celular diferente, sin embargo, la relación se mantiene d junto con la cámara de un Smartphone.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedes de la investigación

#### 2.1.1. Antecedentes internacionales:

**Khachornsakkuly y Dungchai** (9) tuvieron como propósito el “presentar un método de teléfono inteligente colorimétrico asistido por un dispositivo simple combinado con una aplicación de ultrasonido para la detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y ciertas biomoléculas para probar sus aplicaciones utilizando la propiedad mimética de la peroxidasa”. Para ello, diseñaron un dispositivo 3D de sistema cerrado apropiado a partir de material acrílico con tiras de LED visibles de 6,0 cm para el control de luz. La técnica se basó en el cambio de intensidad de color producto de la transformación de tetrametilbencidina (TMB) a tetrametilbencidina oxidada (oxTMB) por el proceso de oxidación con radical hidroxilo (OH<sup>·</sup>). El producto oxTMB ocurre sin peroxidasa y puede detectarse con un canal de saturación utilizando la metodología HSV *a través de* la aplicación de un teléfono inteligente. Para probar la propiedad imitadora de la peroxidasa, los autores validaron la técnica mediante la determinación de ciertas biomoléculas, que incluyen glucosa, ácido úrico, acetilcolina y colesterol total. El método propuesto proporcionó los límites de detección (LOD) más bajos de 2,0, 5,0, 12,50, 7,50 y 10,0 nmol L<sup>-1</sup> para H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, glucosa, ácido úrico, acetilcolina y colesterol, respectivamente, en comparación con los LOD obtenidos de otros métodos colorimétricos de teléfonos inteligentes; La reproducibilidad se calculó a partir de la detección de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 25,0 y 50,0 nmol/L con las desviaciones estándar más altas de 3.47 y 4.58%. Los autores concluyeron que el dispositivo desarrollado ofrece rentabilidad, bajo consumo de reactivos y generación de residuos, portabilidad y alta estabilidad, exactitud y precisión, así como ultra sensibilidad y selectividad. La aplicación de ultrasonido en el teléfono inteligente formó OH<sup>·</sup> a partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y la saturación de color del producto adecuado se detectó con éxito con la cámara del teléfono inteligente.

**Bickler y Rhodes** (10) tuvieron como objetivo de investigación “determinar si un espectrómetro infrarrojo de bolsillo económico y un teléfono inteligente (SCiO Pocket Molecular Sensor, Consumer Physics Ltd., Israel) detecta con precisión COHb y MetHb en gotas de sangre individuales”, La COHb se creó agregando gas monóxido de carbono a jeringas de sangre heparinizada humana o de vaca. En jeringas separadas, se produjo MetHb mediante la adición de nitrito de sodio. Este modelo predijo una intoxicación por monóxido de carbono clínicamente significativa (COHb  $\geq 15$  %) con una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 88 % (regresión  $r = 0,63$ , pendiente  $P < 0,0001$ ), con un sesgo medio del 0,11 % y un error RMS del 21 %. Se detectó metahemoglobinemia lo suficientemente grave como para causar síntomas ( $> 20$  % de MetHb) con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 71 % (regresión  $r = 0,92$ , pendiente  $P < 0,001$ ), sesgo medio del 2,7 % y error RMS del 21 %. Aunque fue preciso como un CO-oxímetro de laboratorio, un escáner/teléfono inteligente infrarrojo de bolsillo de bajo costo detecta  $> 15$  % de COHb o  $> 20$  % de MetHb en una sola gota de sangre con suficiente precisión para ser útil como detección clínica inicial.

**Alawsi, Mattia, Bawi y Beraldi** (11) cuyo propósito de investigación fue el “análisis colorimétrico para muestras bioquímicas, mediante el desarrollo de una aplicación de Android de detección colorimétrica para teléfonos inteligentes fácil de usar que puede medir la concentración molar del analito líquido bioquímico” para ello, examinaron con la aplicación móvil tres materiales bioquímicos distintos después de la preparación con cinco concentraciones diferentes y pruebas como glucosa, triglicéridos y urea. Sus resultados mostraron que, para los triglicéridos, glucosa y la urea, el coeficiente de regresión de absorbancia y transmitancia ( $R^2$ ) para la aplicación de detección colorimétrica fue de 0,9825 y 0,9899; 0,9405 y 0,9502; 0,9431 y 0,8597, respectivamente. Mientras que para la medida del espectrofotómetro los valores de ( $R^2$ ) fueron

0.9973 a 560 nm y 0.9793 a 600 nm; 0,952 a 620 nm y 0,9364 a 410 nm; 0,9948 a 570 nm y 0,9827 a 530 nm, respectivamente. Los autores concluyeron que su aplicación para la detección colorimétrica puede ser un buen candidato para una variedad de analitos bioquímicos lo cual permitirá a los usuarios realizar pruebas y determinar las concentraciones de estos, simplemente a través de la captura de imágenes de las muestras cuidadosamente preparadas.

**Hidayat, Horino y Rzeznicka** (12) tuvieron el propósito de investigación el “describir un nuevo método para determinar la concentración de potasio en plasma sanguíneo utilizando un teléfono inteligente con un accesorio óptico” a través de la turbidez de tetrafenilborato de sodio (reactivo de precipitación de potasio) en plasma sanguíneo. Así mismo, obtuvieron las imágenes por la cámara de un teléfono inteligente y analizaron a través de un algoritmo de procesamiento de imágenes personalizado, el cual permite la transformación de los datos de la imagen del espacio de color RGB al espacio de color HSV y el cálculo de un valor medio del componente de intensidad de luz. La precisión del método se confirmó comparando los resultados con los resultados obtenidos utilizando un dispositivo comercial de electrodos selectivos de iones (ISE) y espectroscopia de absorción atómica. La precisión del método estuvo dentro de  $\pm 0,18$  mM y la precisión de  $\pm 0,27$  mM en el rango concentración de potasio de 1,5 a 7,5 mM cuando se utilizó la calibración de plasma sanguíneo. Los autores concluyeron que la ventaja del método es el bajo costo y la integración con un teléfono inteligente que ofrece la posibilidad de medir la concentración de potasio a pedido y en áreas remotas donde el acceso a los hospitales es limitado o por personas que necesitan monitorear las fluctuaciones diarias de potasio.

**Destanoğlu, et al** (13) tuvieron como propósito “desarrollar un método colorimétrico simple y confiable basado en imágenes digitales para el análisis de la actividad de la enzima

biotinidasa en muestras de suero” para ello fabricaron una caja analizadora para determinar la distancia óptima y la fuente de luz LED en el laboratorio, tomaron imágenes de las soluciones en una microplaca de 96 pocillos con la cámara de un teléfono inteligente y examinaron cada espacio de color. La relación más confiable fue entre las intensidades sustraídas del blanco del canal verde y las concentraciones del analito, que estaban en el rango de 35 a 400 ng/ml de ácido *p*-aminobenzoico ( $r = 0,999$ ). El límite de detección y el límite de cuantificación fueron 11 y 35 ng/mL. Utilizaron el canal de color G para obtener las respuestas analíticas de las fotografías. Todos los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el software MS Office Excel2016 después de exportar los datos en formato CSV desde la aplicación, ya que los resultados se mostraban uno por uno en el teléfono inteligente. El método propuesto se aplicó con éxito a muestras de suero de 60 pacientes con biotinidasa y 60 controles sanos. Los autores concluyeron que este método se puede realizar fácilmente para determinar la actividad de la enzima biotinidasa en cualquier lugar sin necesidad de instrumentos sofisticados.

**Meng, et al** (14) Tuvieron como propósito “desarrollar un dispositivo desechable que tiene el potencial de usarse en un entorno para cuantificar con precisión los niveles de hemoglobina en sangre total basándose en análisis colorimétricos utilizando la cámara de un teléfono inteligente”. Para ello emplearon un biosensor con un chip de microfluidos desechable que se fabrica con cintas de grado médico y papel de filtro en un portaobjetos de vidrio junto con una microbomba de polidimetilsiloaxano la cual fue hecha a medida para mejorar el flujo capilar. Cuando la sangre fluye a través del dispositivo, tomaron las imágenes del portaobjetos de vidrio utilizando un teléfono inteligente equipado con un accesorio impreso en 3D personalizado. El accesorio tiene un diodo emisor de luz (LED) que funciona como fuente de luz independiente para reducir interferencias como el ruido causado por la iluminación de fondo y las fuentes de luz externas para

poder medir la concentración de hemoglobina. Utilizaron los valores RGB obtenidos de la imagen para cuantificar los niveles de hemoglobina a través de un modelo logarítmico que especifica la relación entre el canal Rojo de los valores RGB el cual se trazó para proporcionar el estándar para los valores promedio del canal rojo en diferentes concentraciones. Los autores concluyeron en que el dispositivo para cuantificar hemoglobina en polvo de hemoglobina bovina, sangre de res congelada y sangre humana ofrece ventajas como facilidad de uso, precisión, sencillez y flexibilidad, además, la medición colorimétrica realizada el dispositivo biomédico combinado con un teléfono inteligente se puede extender a otros reactivos y ensayos.

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Definición de metahemoglobina**

Es una desoxihemoglobina que se caracteriza por tener en su estructura molecular, hierro en estado férrico ( $Fe^{+++}$ ), en lugar de hierro en estado ferroso ( $Fe^{++}$ ), ocasionando cambios alostéricos en la molécula, desplazando de esa manera la curva de disociación del oxígeno a la izquierda, obteniendo menor capacidad de transporte de oxígeno en sangre, y provocando además un incremento en la afinidad de monóxido de carbono que la hemoglobina, generando una deficiencia en el suministro de oxígeno conduciendo así a una hipoxia celular, cianosis y producción de ácido láctico (1, 15, 16).

### **2.2.2. Fisiopatología de la Metahemoglobinemia**

Normalmente una pequeña cantidad de hierro es oxidado al estado férrico ( $Fe^{+++}$ ) durante el suministro de oxígeno a los tejidos. Los niveles de metahemoglobina se mantienen a niveles menores al 1% debido a la acción de la enzima citocromo-b5 reductasa (CYB5R), el cual reduce el citocromo b5 empleando el NADH como donante de Hidrogeno obteniendo la hemoglobina en estado ferroso (16, 17, 18).

Así mismo, una vía alternativa para la reducción de la metahemoglobina y empleada en casos donde haya deficiencia de la enzima CYB5R, es mediante la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato hidrógeno metahemoglobina reductasa (NADPH-MetHb reductasa), enzima que utiliza NADPH a través de la acción de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) utilizada con el fin de obtener suministro de oxígeno. (19, 20, 21).

Se pueden presentar como metahemoglobina congénita, que es causada por la deficiencia de NADH citocromo b5 reductasa o por mutaciones del CYB5R3 gen que codifica al CYB5R, aunque es muy rara su aparición. Se clasifica en dos subtipos diferentes:

Tipo I, donde el defecto CYB5R se expresa solo en los eritrocitos, y se asocia a niveles superiores al 25% de metahemoglobina presentando manifestaciones clínicas tales como la cianosis, cefalea, fatiga y disnea; particularmente la cianosis puede ser el único signo, debido a que la mayoría de los pacientes tipo I son asintomáticos (19, 21, 22).

Tipo II, causado por la baja actividad de la enzima en todas las células y tejidos. Con alteraciones en el metabolismo lipídico y afectación neurológica en los primeros meses de vida. En esta última condición, el 8%-40% de la Hemoglobina está en forma de Metahemoglobina. Este tipo está asociado con una alta morbilidad y mortalidad debido a manifestaciones neurológicas graves, constituye el 10% de todos los casos de metahemoglobinemia congénita (19, 21, 22).

No obstante, también puede ser causada por la hemoglobina M la cual tiene una afinidad anormal por el oxígeno, y que resulta de un trastorno autosómico recesivo en los genes que codifican proteínas de globina, donde se produce una sustitución de tirosina por histidina proximal o distal de la cadena alfa, beta o gamma en dicha porción estructural, generando así que el hierro se autooxide espontáneamente. Se han descrito múltiples variantes de hemoglobina M (Boston, Fort Ripley, Hyde Park, Iwate, Kankakee, Osaka, Saskatoon). Cuando la Hemoglobina M se

expone a oxidantes exógenos, como nitritos o sulfamidas, entre otros, las personas afectadas tienen un mayor incremento de metahemoglobina en la sangre a comparación de las personas con metahemoglobina adquirida y pueden permanecer asintomáticos (15, 16, 18, 20).

Otra presentación, es la metahemoglobinemia adquirida, que se da por la ingesta o exposición física a agentes tóxicos que aceleran la oxidación de la Hemoglobina y que ocurre cuando la capacidad de la enzima citocromo b5 reductasa se ve superada por el estrés oxidativo del agente exógeno. Entre estos fármacos, resaltan las sulfonamidas, la lidocaína, derivados de la anilina, nitritos, anestésicos. Los nitritos contaminan los suministros de agua, además son utilizados como conservantes en los alimentos como vegetales. Las manifestaciones clínicas se generan cuando hay una producción de metahemoglobina acelerada que supera la capacidad de la NADPH, y que aumentan a medida que aumentan los niveles de metahemoglobina (21, 22, 23, 24, 25).

### **2.2.3. Tratamiento de la metahemoglobinemia**

El tratamiento se emplea dependiendo de la gravedad de los síntomas y los valores de metahemoglobina en la sangre, siendo administrado el azul de metileno como tratamiento de primera línea para disminuir los niveles de Metahemoglobina, interactuando en la vía alternativa de NADPH-MetHb reductasa el cual reduce el azul de metileno a azul de leucometileno usando la NADPH, actuando de ese modo como donante de electrones para reducir la metahemoglobina a hemoglobina ferrosa con suministros de oxígeno en los eritrocitos, generalmente se administra a pacientes que presentan niveles de metahemoglobina >20% y la dosis inicial habitual es de 1 a 2 mg/kg infundida por vía intravenosa durante 3 a 5 minutos, la dosis se puede repetir en 30 a 60 minutos si los síntomas o niveles no disminuyen, sin embargo, en pacientes con sulfahemoglobinemia, cuyos síntomas son similares a la metahemoglobinemia, aquellos con

deficiencia de NADPH-MetHb reductasa y en pacientes con deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenadas (G6PD), podrían no mejorar y producir un cuadro hemolítico (17, 20, 22, 24, 26, 27).

El ácido ascórbico o vitamina C puede reducir directamente la Metahemoglobina, pero la velocidad de reacción es deficiente e ineficaz cuando se usa solo, y está indicada cuando exista déficit de G6PD; generalmente requiere múltiples dosis y puede llevar 24 horas o más para reducir los niveles de Metahemoglobina. Las dosis en adultos oscilaron entre 0,5 g cada 12 h  $\times$  16 dosis, mientras que las dosis en niños han oscilado entre 0,5 g cada 12 h  $\times$  16 dosis y 1 g cada 4 h  $\times$  8 dosis, la administración a altas dosis está asociada con la excreción de oxalatos en la orina (21, 23, 26, 28, 29).

También se puede optar por otras opciones terapéuticas, tal es el caso de la riboflavina, el cual es efectivo a través de la flavina reductasa de los glóbulos rojos, también se puede optar por la oxigenoterapia hiperbárica donde se busca promover la reducción de metahemoglobina a oxihemoglobina, la transfusión de sangre se da en casos donde los niveles de metahemoglobina oscilen el 70%, pero requieren mucho tiempo y es costoso, solo son considerados en casos críticos (2, 16, 30).

#### **2.2.4. Determinación de metahemoglobina en el laboratorio**

La metahemoglobinemia puede sospecharse ante la presencia de cianosis, que es el tono azulado en las membranas mucosas y piel, acompañada de una presión de oxígeno normal en la gasometría arterial, y una baja saturación de oxígeno lo cual se conoce como brecha de saturación, así como también por el aspecto de la sangre que toma un tono de color marrón chocolate (2, 16).

Se puede emplear como sospecha la oximetría de pulso, el cual es un método no invasivo el cual calcula la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) a partir de una relación de absorbancia de luz de 2

longitudes de onda, 660nm y 940nm, empleando la ley de Lambert-Beer donde la concentración de una sustancia es directamente proporcional a la cantidad de luz absorbida en una longitud de onda.

esta relación permite calcular la proporción de oxihemoglobina a desoxihemoglobina, sin embargo, presenta interferencias ante la pigmentación de la piel oscura y ante la presencia de dishemoglobinas como la metahemoglobinemia pues absorbe luz a 660nm y 940nm lo que resulta en una relación de absorbancia de 1.0 y que corresponde a una saturación de oxígeno de 85% aproximadamente (24, 27, 31, 32).

El estándar de oro para el diagnóstico de metahemoglobinemia se realiza mediante la técnica de Evelyn-Malloy que se realiza mediante el empleo de un espectrofotómetro UV-vis, cuantificando las absorbancias de las muestras haciéndolas reaccionar con ferrocianuro de potasio y cianuro de potasio, sin embargo, el difícil acceso a estos reactivos debido a su toxicidad hacen necesario requerir la utilización de otro método como la cooximetría y se basa en una técnica espectrofotométrica que mide múltiples longitudes de onda, los cuales corresponden a oxihemoglobina, desoxihemoglobina, carboxihemoglobina, metahemoglobina, que son fracciones de hemoglobina total y que presentan diferentes picos de absorbancia. Debido a la inestabilidad de la metahemoglobina, una vez extraída la muestra sanguínea, la recomendación es realizar el ensayo lo más pronto posible, pues los niveles de metahemoglobina aumentan con el tiempo en la sangre, sin embargo, el pico de absorción de la metahemoglobina es de 630 nm y el pico de absorción de la sulfahemoglobina de 614 nm. Debido a la proximidad de estos picos de absorción, algunos cooxímetros no distinguen entre ellos. Como resultado, se ha instituido un tratamiento incorrecto para la metahemoglobinemia en presencia de sulfahemoglobinemia. Así mismo el uso terapéutico del azul de metileno puede sobreestimar los valores de metahemoglobina pues las características

de absorbancia son similares a las de metahemoglobina o con hidroxicobalamina genera falsos positivos en el diagnóstico de metahemoglobinemia o ante la presencia de variantes de la hemoglobina M, ante esos casos, se necesitara confirmarse con metodologías tradicionales como electroforesis, también la presencia de turbidez producida por hiperlipemia, tiene repercusión significativa en el estudio de esta metodología (28, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39).

Por ello, una prueba para diferenciar entre una sulfahemoglobina y una metahemoglobina es la aplicación de la prueba de cianuro de potasio, debido a que la metahemoglobina reacciona con el cianuro para formar cianometahemoglobina, que otorgara el color marrón chocolate en caso de la sulfahemoglobina a comparación del color rojo brillante de la metahemoglobina. La sulfahemoglobina tiene un aspecto similar al de la metahemoglobina, pero es inerte y no se une al cianuro. Por ello después de añadir unas gotas de cianuro de potasio, la metahemoglobina se vuelve de color rojo brillante, mientras que la sulfahemoglobina permanece de color marrón oscuro (1, 26, 28)

### **2.2.5. Análisis de imágenes con Smartphone su aplicación en el laboratorio clínico**

El incremento por el uso y los avances en la tecnología de teléfonos inteligentes, en colaboración con las cámaras digitales han contribuido a las mediciones colorimétricas para la detección y diagnóstico de enfermedades en una amplia gama de analitos tanto en química clínica, como en otras áreas de salud, reduciendo así costos por la compra y mantenimiento de equipos sofisticados e infraestructura en entornos rurales. Los teléfonos inteligentes se han convertido en poderosos dispositivos portátiles que integran alta potencia de procesamiento de imágenes, junto con sensores físicos y conectividad. Los sensores de imagen dentro del módulo de la cámara del teléfono inteligente son lo suficientemente sensibles para muchas aplicaciones relevantes para el diagnóstico clínico. Se pueden obtener las mediciones de absorbancia de imágenes de los teléfonos

inteligentes analizando valores RGB (rojo, verde y azul) con un rango de intensidad de 0 – 255 respectivamente (9, 11, 40).

El modelo RGB es uno de los más empleados, cada color aparece en sus componentes espectrales primarias, Rojo (Red), Verde (Green) y azul (Blue). Las imágenes que se encuentran constituidas en el espacio de color RGB vienen a ser el resultado de la suma de tres planos de imagen independiente. Así mismo las cámaras digitales utilizan este espacio de color para capturar las imágenes, para descomponer posteriormente el color en los niveles por pixel de cada uno de los colores primarios así poder realizar el análisis de toda la información contenida en la imagen. Ya hay varios dispositivos habilitados para teléfonos inteligentes que se han aplicado al diagnóstico médico como la cuantificación de cortisol, diagnóstico de bilirrubina, detección de anticuerpos y ARN en sangre y detección de VIH o hepatitis entre otros. Recientemente se han descrito plataformas de fluorescencia de teléfonos inteligentes para la detección de potasio en la orina (12, 41, 42, 43).

El diagnóstico basado en teléfonos inteligentes se está convirtiendo en un campo en desarrollo prometedor que permite la descentralización de los laboratorios clínicos mejorando la atención médica lo que hace que la entrega de diagnósticos precisos en áreas remotas y entornos de recursos limitados sea prácticamente posible (44, 45).

## **2.3. HIPOTESIS**

### **2.3.1. Hipótesis general**

- El test de proceso de imágenes con un Smartphone para medir metahemoglobina presenta una alta concordancia con el método de cooximetría para determinar metahemoglobinemia.

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Método de la investigación**

Esta investigación presenta método hipotético-deductivo ya que se tiene el control de los datos obtenidos y se obtendrán conclusiones en base a la hipótesis que se asume como verdadera (46).

### **3.2. Enfoque de la investigación**

El enfoque de la presente investigación es cuantitativo debido a que se busca estimar las magnitudes de los fenómenos y, además, contestar las preguntas de investigación y probar la hipótesis planteada utilizando la recolección y análisis de datos (46).

### **3.3. Tipo de investigación**

Esta investigación es de tipo aplicada debido a que con el conocimiento y el objetivo del estudio se busca solucionar el problema de aquellos centros de salud que no cuenten con equipos sofisticados con ayuda del test que se busca validar para la determinación de metahemoglobinemia (46).

### **3.4. Diseño de la investigación**

El diseño del presente trabajo de investigación es descriptivo transversal debido a que se evalúan pruebas diagnósticas y estudios de concordancia, es de nivel correlacional, y prospectivo, debido a que los datos serán recogidos en un único momento durante un periodo futuro (47).

### **3.5. Población, muestra y muestreo**

Estará conformada por un conjunto de muestras de sangre total extraídas en tubos de heparina de litio en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el área de bioquímica al cual se le inducirá a la metahemoglobinemia en los meses de Setiembre del 2023 a Enero del 2024.

**Muestra:** se tomaron a 100 muestras de sangre total para la inducción de metahemoglobinemia que cumplieron con los criterios de inclusión del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz durante Setiembre del 2023 - Enero del 2024, además, se realizó la medición de metahemoglobina con el método de procesos de imágenes con el Smartphone y el método de referencia en 20 muestras provenientes de pacientes con el diagnóstico de metahemoglobinemia para realizar el estudio de concordancia.

**Muestreo:** Técnica de muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Muestras de sangre provenientes del servicio de emergencias.
- Muestras no coaguladas.
- Muestras de pacientes con mayoría de edad
- Muestras de sangre recolectadas en tubos con heparina de litio

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Muestras que presenten lipemias, ictericia o hemolisis

### 3.6.VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA VALORATIVA
<b>Variable 1:</b> Validación de un test mediante estudio de imágenes para determinar metahemoglobinemia	Mediante la comparación con la técnica por espectrofotometría y cooximetría	No amerita	Niveles de metahemoglobina	De razón	0= 0 1= 255
<b>Variable 2:</b> Test para medir metahemoglobina mediante espectrofotometría y cooximetría	Mediante el principio de espectrofotometría empleando un espectrofotómetro UV-vis y un cooxímetros.	No amerita	Niveles de metahemoglobina	De razón	0= 0% 1= 1,5%
<b>Variables intervinientes</b> Interferencia por azul de metileno	Determinar si se presenta interferencia por azul de metileno en el test de análisis espectral.	Tratamiento para metahemoglobinemia	Con interferencia Sin interferencia	De razón	0= 0 1=255.
Niveles de hemoglobina	Determinar la eficiencia del test en los diferentes niveles de hemoglobina a través del test de análisis espectral.	Normal: 11.2 – 16.0 g/dl Alto: > 16.0g/dl Bajo: <11.2 g/dl	Niveles de hemoglobina altos Niveles de hemoglobina bajos	De razón	0= 0 1=255

### 3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

#### 3.7.1. Técnica

Se verificará que la toma de muestras de sangre siga los protocolos establecidos por el laboratorio en mención con uso de tubos con heparina de litio, aplicando todas las medidas de bioseguridad y con los materiales adecuados siguiendo los protocolos para la obtención de muestra

según la NCLSI y se empleará la técnica de análisis documental para registrar los datos obtenidos del presente proyecto de investigación.

Se inducirán concentraciones variables de metahemoglobina en 100 muestras de sangre total que serán extraídas en tubos con heparina de litio de muestras descartadas de pacientes ambulatorios mediante la adición de concentraciones variadas de nitrito de sodio diluidas en solución salina (cloruro de sodio al 0,9 %) para obtener diferentes concentraciones para generar el rango de 0 % a 70% de metahemoglobina, posteriormente se agregaran 200 ul de una de estas soluciones de nitrito de sodio a 1 mL de muestra de sangre total con heparina de litio, luego se mezclaran e incubaran durante 5 a 10 minutos a temperatura ambiente y

después se someterá a la medición de metahemoglobina a través de un cooxímetro integrado en un gasómetro ABL-800 Flex y a su vez mediante la cámara de un teléfono inteligente para la determinación espectral mediante valores RGB.

Se colocarán series de muestras de metahemoglobina recién preparadas en cubetas de plástico y se escanearán en 1 minuto empleando la cámara de un teléfono Samsung A10s a una distancia de 20 cm de las cubetas usando la aplicación móvil RGB que permite medir directamente los valores medios de rojo, verde y azul.

También se evaluará el efecto de un rango de concentraciones de azul de metileno y concentraciones de hemoglobina en las muestras de sangre para identificar si presentan interferencias; en el caso del azul de metileno donde las muestras de sangre con metahemoglobina inducida con el nitrito de sodio se emplearán en una solución madre de azul de metileno de 10 mg/mL el cual se diluirá con solución salina para obtener concentraciones finales de 10, 100 y 400 mg/L. Se agregarán 60 ul de una de estas concentraciones finales de azul de metileno a 1,2 ml de muestras de sangre previamente inducidas para alcanzar

concentraciones finales de azul de metileno de 0,5, 5 y 20 mg/L. Se medirán posteriormente los valores de rojo, verde y azul de las muestras, es decir, que se determinará antes de la adición del azul de metileno, justo después de la adición de azul de metileno y después de 1 hora de incubación.

Posteriormente, se evaluará el efecto de la variación en la concentración de hemoglobina, para determinar si se encontrara un efecto en el valor del color rojo de las muestras de sangre sin inducción de metahemoglobina y con inducción de metahemoglobina en el rango de 7 g/ dL a 16 g/ dL de hemoglobina.

### **3.7.2. Descripción del instrumento**

Se realizaran las determinaciones de metahemoglobina mediante un espectrofotómetro digital Coleman 35D para la cuantificación de metahemoglobina y también con la técnica de cooximetría integrado en el gasómetro ABL 800 Flex Radiometer, posteriormente se compararon los resultados con los del test que se busca validar, para ello, los datos fueron transcritos y registrados en tres fichas de recolección de datos, el primero para la comparación donde se anotaran los valores obtenidos con el espectrofotómetro, el cooxímetro y con teléfono inteligente; el segundo para la evaluación por interferencia por variaciones en la concentración de hemoglobina en las muestras con metahemoglobinemia, y finalmente el tercero para la evaluación por interferencia en las concentraciones con azul de metileno.

### **3.7.3. Validación**

Se validó el espectrofotómetro digital Coleman 35D mediante especificaciones del fabricante antes de realizar las mediciones pues es el Gold estándar para la determinación de metahemoglobinemia, así mismo se validó el gasómetro ABL-800 Flex (Radiometer, Copenhague, Dinamarca) a través de la casa comercial antes de realizar las mediciones, este equipo emplea la

metodología de cooximetría, aporta información necesaria para una adecuada administración terapéutica pues utiliza la espectrofotometría con 128 longitudes de onda en un rango de 478 – 672 nm, los cuales permiten revelar todos los detalles del espectro medido proporcionando un plano espectral de alta precisión siendo menos susceptible a interferencias con azul de metileno además permite la detección y corrección de múltiples sustancias que pueden interferir con la medición de metahemoglobina como la presencia de bilirrubinas, y hemoglobina fetal, sin embargo, puede presentarse interferencias en pacientes que presenten hemoglobina con afinidad anormal por el oxígeno (variantes estructurales de hemoglobina M), de igual manera, puede brindar una falsa lectura ante la presencia de sulfahemoglobinemia y en tratamiento con hidroxicoBALAMINA que es un análogo de la vitamina b12 y que se administra como tratamiento de carboxihemoglobinemia. A su vez se validó el software que se usara para la determinación de valores RGB para la medición de metahemoglobina en el teléfono inteligente.

#### **3.7.4. Confiabilidad**

Se garantizan los resultados brindados por el equipo de gasometría pues antes de realizar el estudio será calibrado con patrones de referencia interno y con controles de 3 niveles de decisión clínica de forma diaria al igual que el espectrofotómetro, por el método de cooximetría cuenta con una precisión de detección de metahemoglobina de  $\pm 0 - 1\%$  según el rango por ello se considera como un estándar de oro en la medición de metahemoglobinemia, de esa manera se podrá validar la técnica del test espectral al comparar los resultados de ambas metodologías.

### 3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos

Se empleó el programa Microsoft Excel versión 2016 para la elaboración de las fichas de recolección de datos para registrar los resultados obtenidos, así mismo, también para realizar la ecuación de regresión logística de mínimos cuadrados, otro programa estadístico empleado fue el Medcalc en su versión 22.016, para realizar el test estadístico de concordancia con la gráfica de Bland-Altman y el coeficiente de correlación de Lin, para evaluar la concordancia entre los sistemas de medidas. tomando en cuenta los siguientes valores, los cuales serán considerados para el coeficiente de Lin:

Grado de concordancia	Valor del coeficiente de Lin
Casi perfecta	> 0.99
Sustancial	0.95 – 0.99
Moderada	0.90 – 0.90
Pobre	< 0.90

### 3.9. Aspectos éticos

En la presente investigación se trabajará con muestras residuales posterior al análisis de gasometría en el laboratorio, en tal sentido, no se generarán repercusiones ni riesgos para los pacientes que se incluyan dentro del estudio, y serán relacionados principalmente a una brecha en la confidencialidad. Además, durante la implementación del estudio se respetaron los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se siguieron estrictamente las recomendaciones realizadas por el CIEI-UPNW.

## CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

### 4.1. RESULTADOS

#### 4.1.1. Análisis descriptivo de resultados

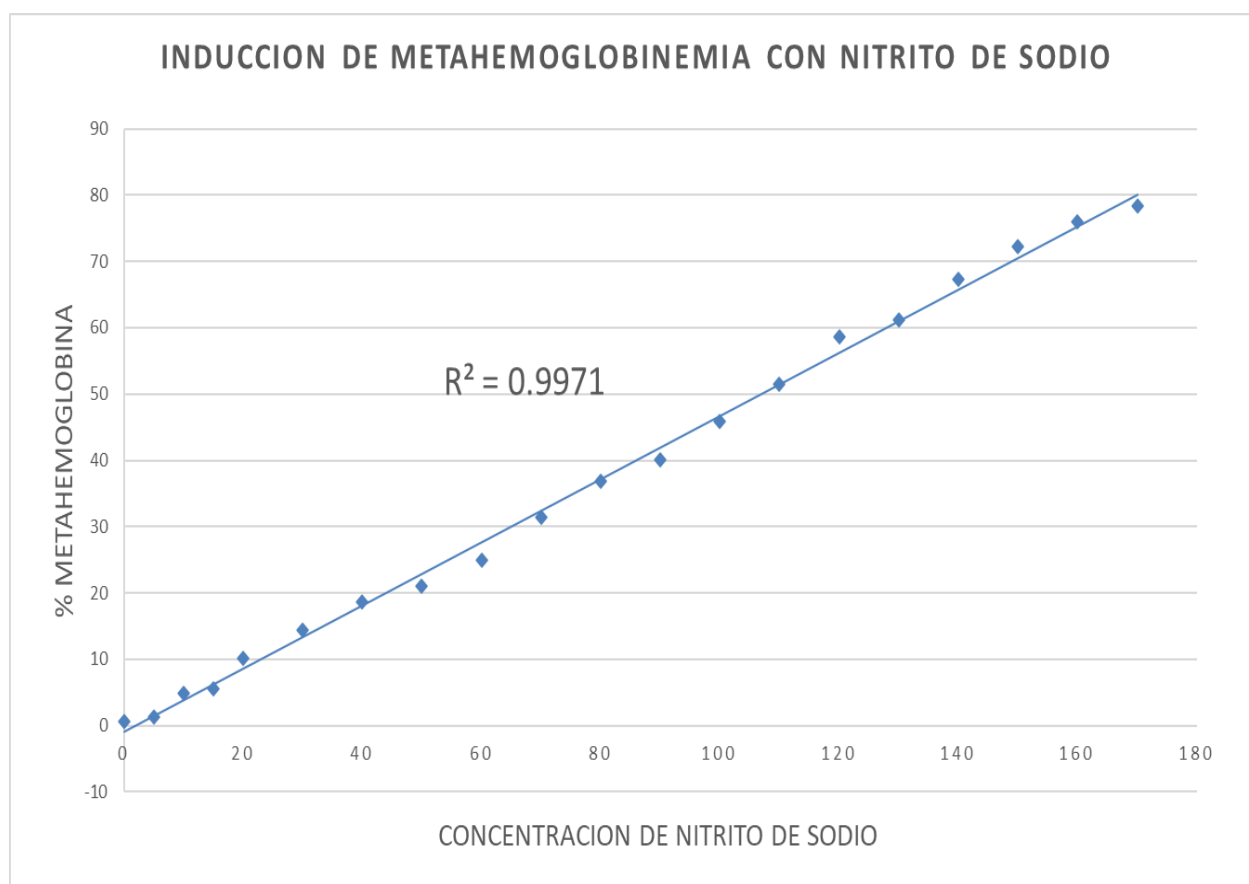
Se procedió a inducir 20 muestras de sangre arterial con un volumen de 1 mL por cada muestra con diferentes concentraciones de nitrito de sodio para obtener diferentes concentraciones de metahemoglobina, las cuales fueron medidas a través del gasómetro ABL-800 Flex. La cantidad de nitrito de sodio utilizada se observan en la siguiente tabla:

**Tabla 1:** *Las concentraciones de metahemoglobina determinadas en el equipo de gasometría ABL-800 Flex obtenidas de la inducción a diferentes concentraciones de nitrito de sodio.*

Solucion salina (ul)	Concentracion de nitrito de sodio (ul)	Concentracion de MetHB en el gasometro ABL-800 Flex (%)
200	0	0.6
195	5	1.3
190	10	4.8
185	15	5.6
180	20	10.1
170	30	14.4
160	40	18.7
150	50	21.1
140	60	24.9
130	70	31.4
120	80	36.8
110	90	40.1
100	100	45.8
90	110	51.5
80	120	58.7
70	130	61.1
60	140	67.3
50	150	72.2
40	160	75.9
30	170	78.3

Así mismo, se realizó el siguiente gráfico de correlación entre la concentración de nitrito de sodio con la concentración de metahemoglobina medida con el gasómetro ABL-800 Flex.

**Figura 1:** Las concentraciones de metahemoglobina determinadas en el equipo de gasometría ABL-800 Flex obtenidas de la inducción a diferentes concentraciones de nitrito de sodio



**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:** Se puede observar que hay una relación lineal entre la concentración de nitrito de sodio y la concentración de metahemoglobina obtenida en el gasómetro, también se puede observar la recta de regresión y su valor de  $R^2$  que es el coeficiente de determinación fue igual a 0.9971.

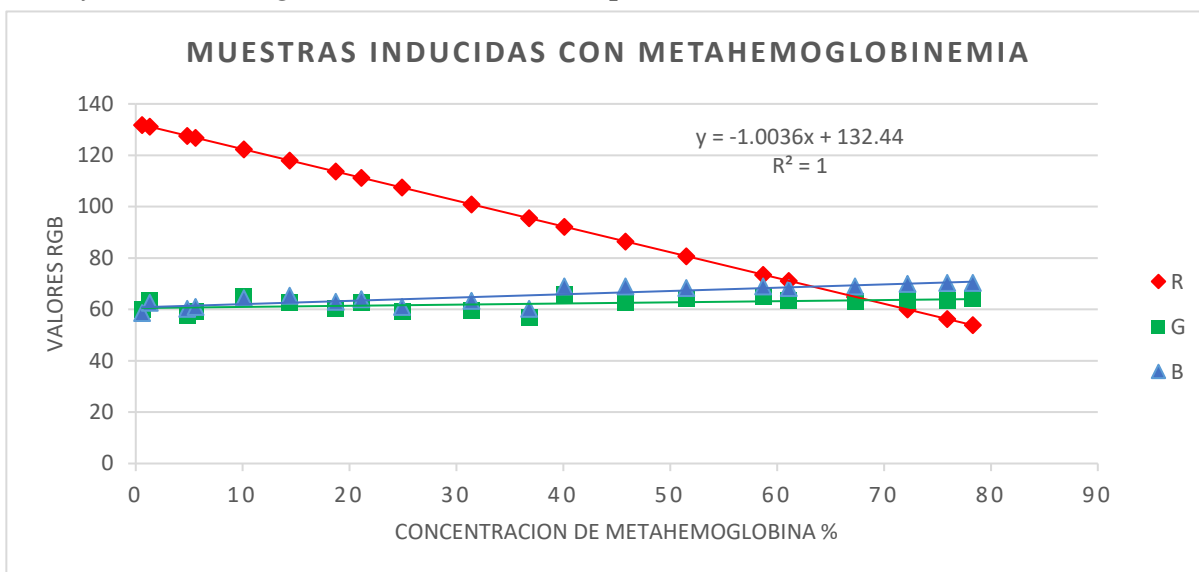
Respecto a la tabla 2, se muestran que de las 20 muestras de sangre inducidas con nitrito de sodio se determinaron las concentraciones de metahemoglobina mediante el gasómetro ABL-800 FLEX, y a sí mismo, mediante el análisis de imagen con un Smartphone, obteniendo los siguientes valores RGB:

**Tabla 2: Valores RGB medidos a través de una aplicación del Smartphone con para la determinación de metahemoglobina en la muestra de sangre arterial.**

% METHB	DETERMINACION CON CAMARA CELULAR		
GASOMETRO	R	G	B
0.6	132	60	59
1.3	131	63	63
4.8	128	58	60
5.6	127	59	61
10.1	122	65	64
14.4	118	63	65
18.7	114	60	63
21.1	111	63	64
24.9	107	59	61
31.4	101	60	63
36.8	96	57	60
40.1	92	66	69
45.8	86	63	69
51.5	81	64	68
58.7	74	65	69
61.1	71	63	68
67.3	65	63	69
72.2	60	63	70
75.9	56	63	70
78.3	54	64	70

A continuación, se realizó el siguiente gráfico de correlación con los valores de los canales RGB y la concentración de metahemoglobina obtenida por el gasómetro ABL-800 Flex con los valores obtenidos de la tabla 2.

**Figura 2:** *Relación entre la medición de metahemoglobina entre el gasómetro ABL-800 FLEX y el test de imágenes mediante un Smartphone.*

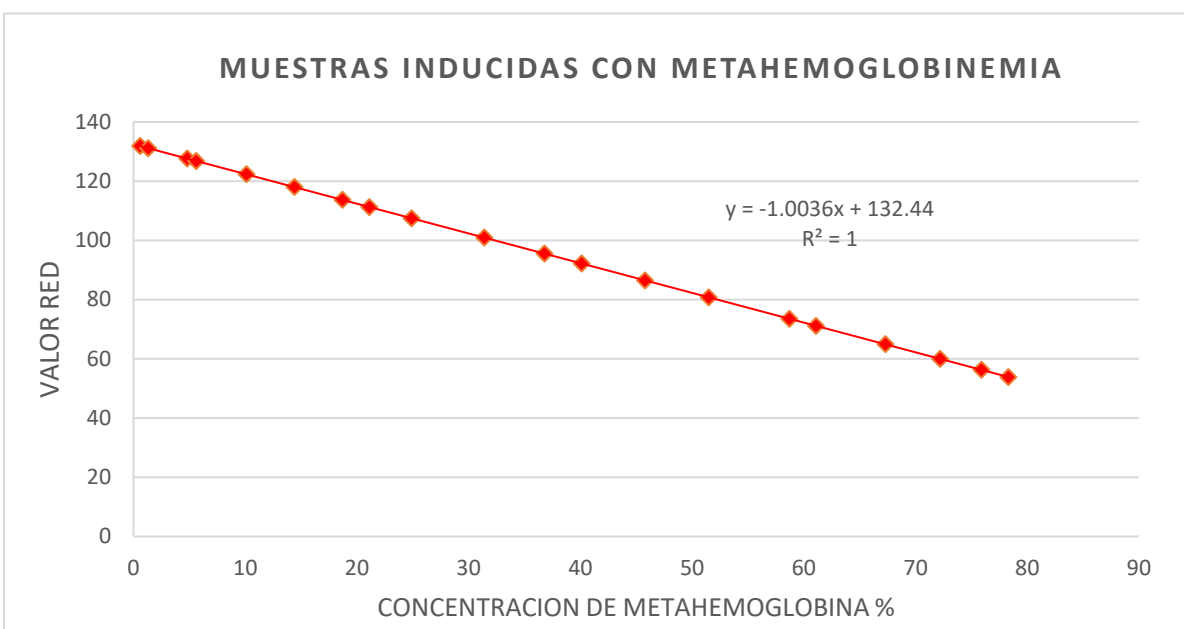


**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:** De la medición de los valores de los canales RGB que se utilizó para el análisis de imagen, se aprecia que el valor rojo presenta una relación inversamente proporcional a la concentración de metahemoglobina en comparación con los valores azul y verde que fueron lineales y no presentaron variaciones significativas en sus valores, por lo tanto, solo se consideró al valor rojo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imagen en un Smartphone

Tomando en cuenta solo al valor del canal Red de los datos de la tabla 2, se realizó el siguiente gráfico, donde se observa la curva de correlación lineal entre los valores red y la concentración de metahemoglobina.

**Figura 3: Relación entre la medición de metahemoglobina entre el gasómetro ABL-800 FLEX y un Smartphone.**



**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:** El valor del color rojo cambió de 132 a 54 cuando los niveles de metahemoglobina cambiaron del 0 % al 78% respectivamente, se obtuvo un valor de coeficiente de determinación igual a la unidad, el cual refleja un buen modelo de relación lineal inversamente proporcional entre la concentración de metahemoglobina y los valores del canal red para la medición por la cámara del celular.

Por ello, se seleccionó solo al valor del canal red, debido a que presenta una proporción inversamente proporcional a la concentración de metahemoglobina, a continuación, se muestran los datos con los valores del canal red obtenido mediante el análisis de imagen con la cámara del celular y a través de la fórmula de mínimos cuadrados en regresión logística,  $y = -1.0036x + 132.44$ , donde “y” represento los valores del canal red, y de esa manera determinar las concentraciones de metahemoglobina por el método de proceso de imágenes, obteniendo los siguientes concentraciones de metahemoglobina, donde se puede observar que es similar a las concentraciones obtenidas por el gasómetro ABL-800 Flex.

**Tabla 3:** *Valores del canal red para hallar concentraciones de metahemoglobina obtenidos a partir de la fórmula por ecuación de regresión lineal con mínimos cuadrados.*

CANAL RED	% METHB POR ANALISIS DEL CELULAR	% METHB GASOMETRO ABL-800 Flex
132	0.4	0.6
131	1.4	1.3
128	4.4	4.8
127	5.4	5.6
122	10.4	10.1
118	14.3	14.4
114	18.4	18.7
111	21.3	21.1
107	25.3	24.9
101	31.3	31.4
96	36.3	36.8
92	40.2	40.1
86	46.3	45.8
81	51.3	51.5
74	58.2	58.7
71	61.2	61.1
65	67.2	67.3
60	72.2	72.2
56	76.2	75.9
54	78.2	78.3

Posteriormente, una vez obtenida la fórmula para realizar la ecuación para determinar las concentraciones de metahemoglobina a partir del análisis de imagen con la cámara del celular, se procedió a realizar la determinación con 20 muestras con diagnóstico de metahemoglobinemia que fueron determinadas en el gasómetro ABL-800 Flex y posteriormente realizar el estudio de concordancia, las concentraciones obtenidas fueron las siguientes:

**Tabla 4: Concentraciones de metahemoglobina determinados por el gasómetro ABL-800 Flex.**

%METHB POR GASOMETRO ABL-800 Flex
2.2
6.8
9.4
13.9
17.1
20.8
28
32.2
36.8
40.1
43.9
45.8
51.5
56.8
58.7
61.1
63.3
67.3
72.2
75.9

De esas 20 muestras, también se procesaron por análisis de imágenes con la cámara del celular, obteniendo los siguientes valores RGB:

**Tabla 5: Determinación de valores de canales RGB por análisis de imagen con el Smartphone.**

DETERMINACION CON CAMARA CELULAR		
R	G	B
130	60	61
125	59	62
123	59	62
118	59	62
115	61	64
111	64	65
104	61	68
100	62	69
95	62	69
92	62	69
88	64	70
86	63	70
81	65	70
75	64	70
73	61	67
71	66	72
69	63	70
65	63	72
60	63	72
56	64	70

Y con los valores del canal Red, y aplicando la fórmula de la ecuación de la figura 2,  $Y = -1.0036x + 132.44$ , se obtuvieron las siguientes concentraciones de metahemoglobina:

**Tabla 6: Determinación de metahemoglobina por análisis de imagen por Smartphone.**

$y = -1.0036x + 132.44$	
y (valor Red)	x (%METHB por celular)
130	2.4
125	7.4
123	9.4
118	14.4
115	17.4
111	21.4
104	28.3
100	32.3
95	37.3
92	40.3
88	44.3
86	46.3
81	51.3
75	57.2
73	59.2
71	61.2
69	63.2
65	67.2
60	72.2
56	76.2

Después, se determinó la diferencia entre el valor referencial obtenido por el gasómetro ABL-800 Flex y el valor del canal red por análisis de imágenes obtenido por el Smartphone para hallar el sesgo, donde los valores positivos indican que el valor obtenido por el análisis de imágenes fue mayor al obtenido por el gasómetro ABL-800 Flex, mientras que valores negativos indican que los valores obtenidos fueron menores al gasómetro, y solo tiene significancia en valores mayores al 5%; así mismo, se determinó el porcentaje de error mediante la diferencia entre el valor obtenido por la cámara y el gasómetro, multiplicado por 100 y posteriormente dividiendo con el valor referencial obtenido por el gasómetro ABL-800 Flex, donde se observaron el mayor porcentaje de error en las 2 primeras mediciones realizadas en comparación del resto, solo es significativo los valores mayores al 10%.

**Tabla 7: Niveles de sesgo y porcentaje de error en la medición de las concentraciones de metahemoglobina en el gasómetro ABL-800 Flex y el análisis de imagen con un Smartphone.**

%METHB POR CELULAR	%METHB POR GASOMETRO ABL-800 Flex	Sesgo	% Sesgo
2.4	2.2	0.2	9.09
7.4	6.8	0.6	8.82
9.4	9.4	0.0	0.00
14.4	13.9	0.5	3.60
17.3	17.1	0.2	1.17
21.4	20.8	0.6	2.88
28.3	28	0.3	1.07
32.2	32.2	0.0	0.00
37.3	36.8	0.5	1.36
40.2	40.1	0.1	0.25
44.2	43.9	0.3	0.68
46.3	45.8	0.5	1.09
51.3	51.5	-0.2	-0.39
57.2	56.8	0.4	0.70
59.2	58.7	0.5	0.85
61.2	61.1	0.1	0.16
63.2	63.3	-0.1	-0.16
67.2	67.3	-0.1	-0.15
72.1	72.2	-0.1	-0.14
76.2	75.9	0.3	0.40

- **Determinar la concordancia entre el método de cooximetría con el test para el análisis por imágenes mediante un Smartphone para la medición de metahemoglobina.**

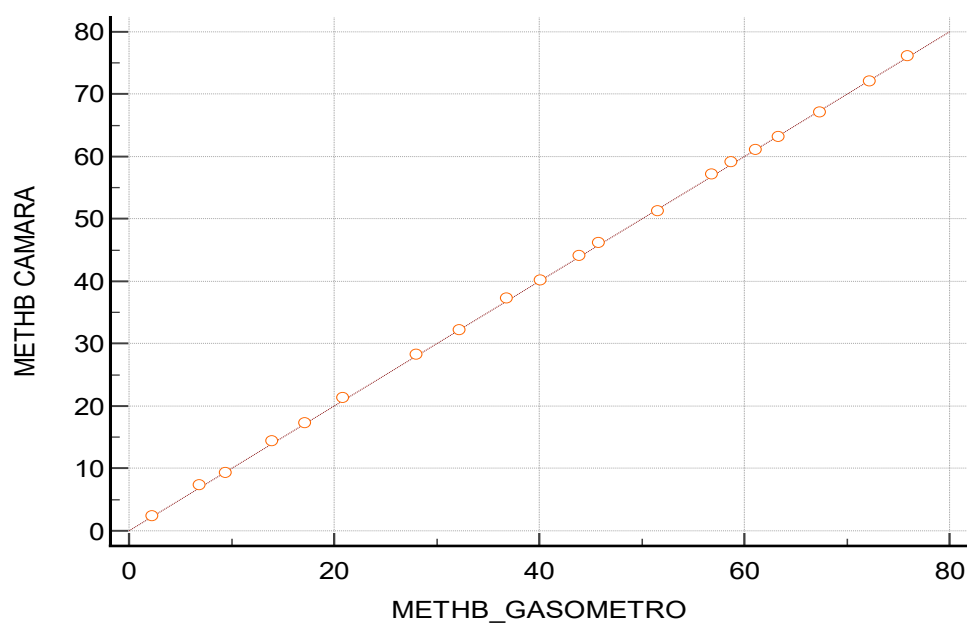
Para hacer el estudio de concordancia se utilizaron las 20 muestras con diagnóstico de metahemoglobinemia en diferentes concentraciones de metahemoglobina determinada en el gasómetro ABL-800 Flex y también por análisis de imagen con el Smartphone, las cuales fueron:

***Tabla 8: Concentración de metahemoglobina obtenidos con la cámara celular, y con el equipo de gasometría ABL-800 FLEX.***

<b>%METHB POR CELULAR</b>	<b>%METHB POR GASOMETRO ABL-800 Flex</b>
2.4	2.2
7.4	6.8
9.4	9.4
14.4	13.9
17.3	17.1
21.4	20.8
28.3	28
32.2	32.2
37.3	36.8
40.2	40.1
44.2	43.9
46.3	45.8
51.3	51.5
57.2	56.8
59.2	58.7
61.2	61.1
63.2	63.3
67.2	67.3
72.1	72.2
76.2	75.9

En función a la tabla 8, se compararon las concentraciones de metahemoglobina obtenidas tanto por el cooxímetro ABL-800 FLEX, como los calculados por la fórmula de mínimos cuadrados obtenidos por los valores del canal red de la cámara del teléfono inteligente, obteniéndose los siguientes gráficos:

**Figura 4:** Coeficiente de concordancia entre el método de cooximetría con el test para el análisis por imágenes mediante un smartphone para la medición de metahemoglobina.

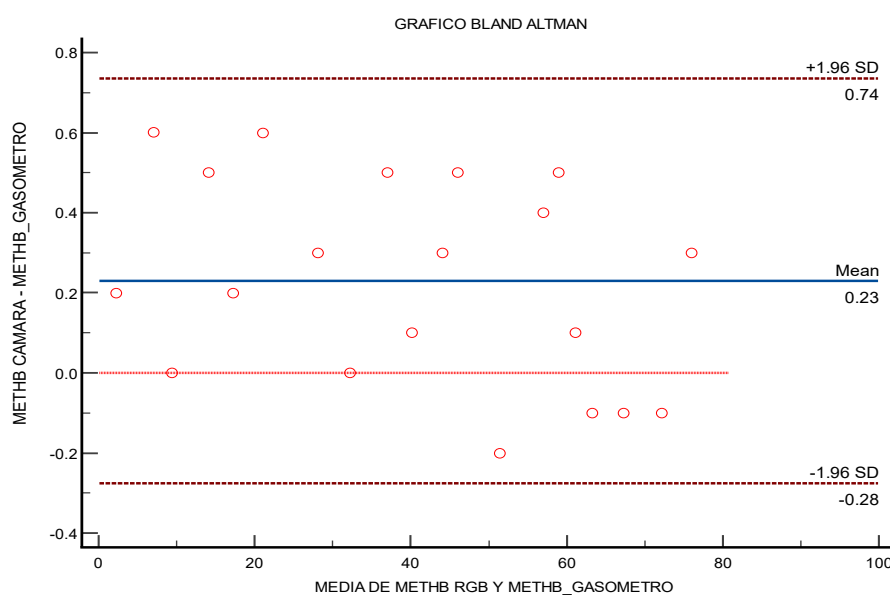


Tamaño de la muestra	20
Coeficiente de correlación de concordancia	0.9999
Intervalo de confianza del 95%	0.9997 a 1.0000
Pearson $\rho$ (precisión)	0.9999
Factor de corrección de sesgo Cb (precisión)	0.9999

**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:** Se procesaron 20 muestras con diagnóstico de metahemoglobinemia, y se realizó el grafico para hallar el coeficiente correlación de concordancia de Linn, el cual es un índice para evaluar el acuerdo entre dos métodos, en este estudio, presentó un nivel de correlación del 0.99, el cual se puede calificar como casi perfecta; así mismo, ambos métodos presentaron una relación lineal, obteniendo de esa manera un coeficiente de Pearson y factor de corrección de sesgo del 0.9999.

**Figura 5:** Grafico de Bland Altman para hallar el coeficiente de concordancia entre el método de cooximetria y el test para el análisis por imágenes mediante un smartphone para la medición de metahemoglobina.



Método A	METHB_RGB
Método B	METHB_GASOMETRO
Tamaño de la muestra	20
Opción	Plot differences
Media aritmética	0.2300

Intervalo de confianza 95%	0.1094 a 0.3506
P (H <sub>0</sub> : Media=0)	0.0008
Límite Inferior	-0.2751
Intervalo de confianza 95%	-0.4848 a -0.06546
Límite Superior	0.7351
Intervalo de confianza 95%	0.5255 a 0.9448

**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:** En la gráfica de Bland Altman, se puede observar que la mayoría de los datos obtenidos están dentro del rango de concordancia óptimo, con una media aritmética de 0.23, y el rango de concordancia oscila desde el -0.28 al 0.74, el cual corresponde a +/-1.96 de desviación estándar de los datos estudiados, ninguno de los datos está fuera de los datos de concordancia.

### **Hipótesis general**

- **El test de proceso de imágenes con un Smartphone para medir metahemoglobina presenta una alta concordancia con el método de cooximetría para determinar metahemoglobinemia**

Se pudo comprobar la hipótesis al obtener un grado de concordancia de coeficiente de concordancia de Linn del 0.99, el cual corresponde a un acuerdo casi perfecto, por ello, se comprueba y se acepta la pregunta de investigación.

- **Evaluar la eficiencia del test en diferentes niveles de hemoglobina y metahemoglobina para el análisis de imágenes con un Smartphone.**

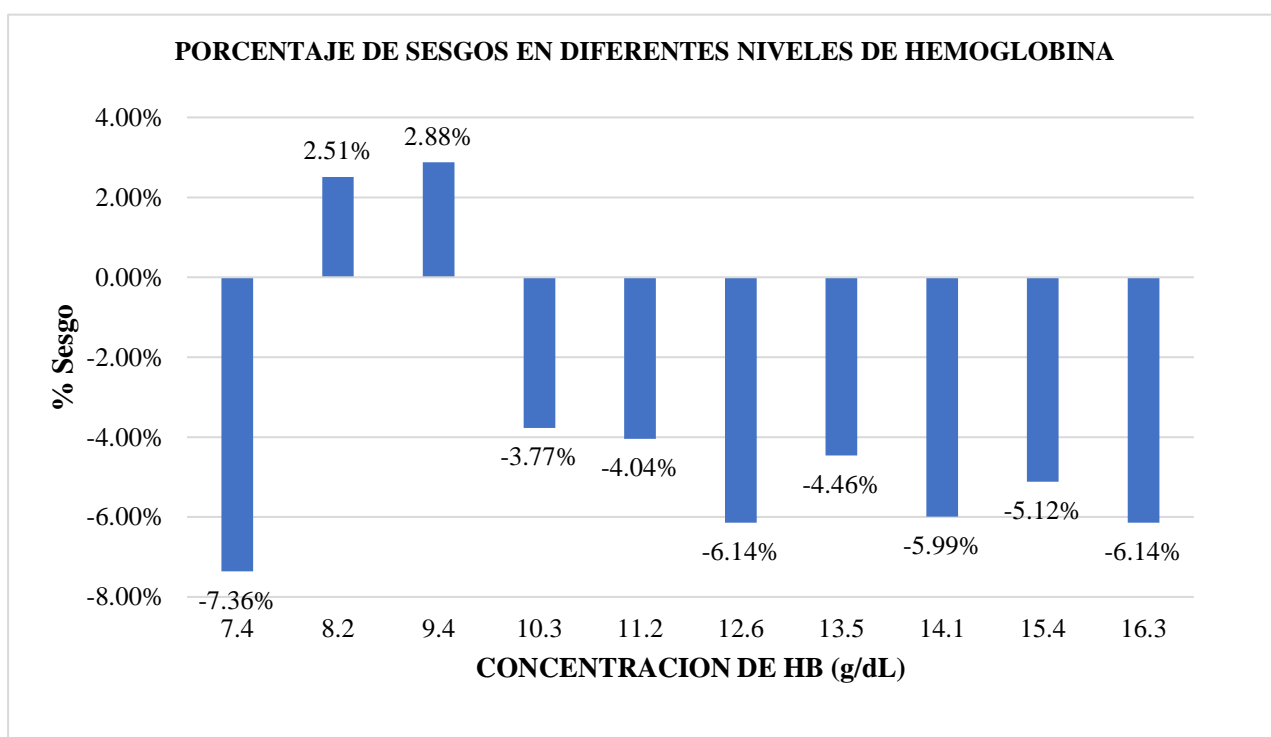
Para evaluar si los niveles de hemoglobina afectaban la determinación de metahemoglobina con el análisis de imagen, se utilizó 10 muestras de sangre total con diferentes concentraciones de hemoglobina en un rango de 7-16g/dL, a las cuales se le agregó 50ul de nitrito de sodio para inducir aproximadamente una concentración de metahemoglobina del 20%. Los sesgos encontrados cuando se compara a los valores hallados por el método de referencia utilizado en el presente estudio (co oximetría) se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 9: Sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestra con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 50ul de nitrito de sodio**

CONCENTRACION DE HB (g/dL)	%METHB POR GASOMETRO ABL-800 FLEX	%METHB POR CELULAR	Sesgo	% Sesgo
7.4	23.1	21.4	-1.7	-7.36
8.2	19.9	20.4	0.5	2.51
9.4	20.8	21.4	0.6	2.88
10.3	21.2	20.4	-0.8	-3.77
11.2	22.3	21.4	-0.9	-4.04
12.6	22.8	21.4	-1.4	-6.14
13.5	22.4	21.4	-1.0	-4.46
14.1	21.7	20.4	-1.3	-5.99
15.4	21.5	20.4	-1.1	-5.12
16.3	22.8	21.4	-1.4	-6.14

Posteriormente, se realizó un gráfico de barras para observar el porcentaje de sesgos obtenidos en cada medición realizando la división del nivel de sesgo entre el cooxímetro multiplicado por 100, para evaluar la presencia de interferencias en relación con la concentración de hemoglobina en el rango de 7-16 g/dL con la concentración de metahemoglobina del 20%, inducidas previamente con 50ul de nitrito de sodio.

**Figura 6:** *Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 50 ul de nitrito de sodio.*



**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:** Se presentaron con porcentajes de sesgos negativos en los niveles de hemoglobina de 7.4g/dL y 10.3g/dL a 16.3g/dL, a diferencia de los niveles 8.2g/dL y 9.4g/dL, donde se

presentaron porcentajes de error positivos en las mediciones con las concentraciones de metahemoglobina del 20%.

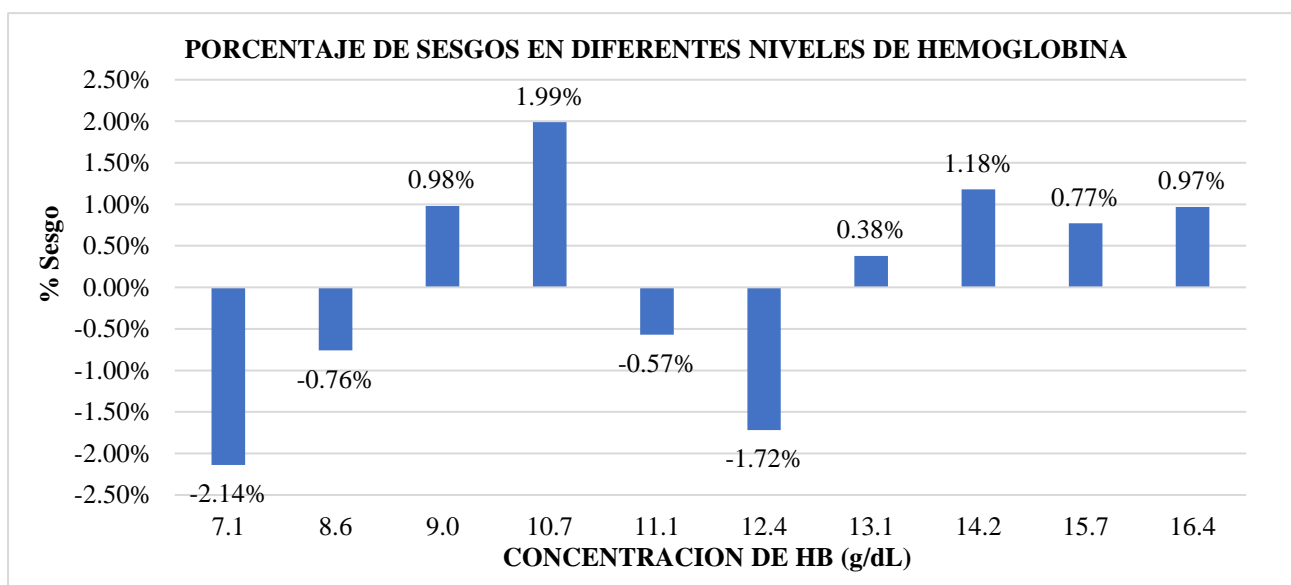
Así mismo, para evaluar si los niveles de hemoglobina afectaban la determinación de metahemoglobina con el análisis de imagen, se utilizó 10 muestras de sangre total con diferentes concentraciones de hemoglobina en un rango de 7-16g/dL, a las cuales se le agregó 110ul de nitrito de sodio para inducir aproximadamente una concentración de metahemoglobina del 50%. Los sesgos encontrados cuando se compara a los valores hallados por el método de referencia utilizado en el presente estudio (co oximetría) se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 10: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 110 ul de nitrito de sodio**

CONCENTRACION DE HB (g/dL)	%METHB POR GASOMETRO ABL-800 FLEX	%METHB POR CELULAR	Sesgo	% Sesgo
7.1	51.4	50.3	-1.1	-2.14
8.6	52.7	52.3	-0.4	-0.76
9.0	50.8	51.3	0.5	0.98
10.7	50.3	51.3	1.0	1.99
11.1	52.6	52.3	-0.3	-0.57
12.4	52.2	51.3	-0.9	-1.72
13.1	52.1	52.3	0.2	0.38
14.2	50.7	51.3	0.6	1.18
15.7	51.9	52.3	0.4	0.77
16.4	51.8	52.3	0.5	0.97

Luego, se realizó otro gráfico de barras para observar el porcentaje de sesgos obtenidos en cada medición realizando la división del nivel de sesgo entre el cooxímetro multiplicado por 100, para evaluar la presencia de interferencias en relación con la concentración de hemoglobina en el rango de 7-16 g/dL con la concentración de metahemoglobina del 50%, inducidas previamente con 110ul de nitrito de sodio.

**Figura 7: Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 110 ul de nitrito de sodio.**



**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:** se presentaron porcentajes de sesgo negativos en la concentración de hemoglobina de 7.1g/dL, 8.6g/dL, 11.1g/dL y 12.4g/dL, sin embargo, se presentaron porcentaje de sesgo en las concentraciones de hemoglobina del 9.0g/dL, 10.7g/dL y del 13.1g/dL al 16.4g/dL en las mediciones con las concentraciones de metahemoglobina del 50%.

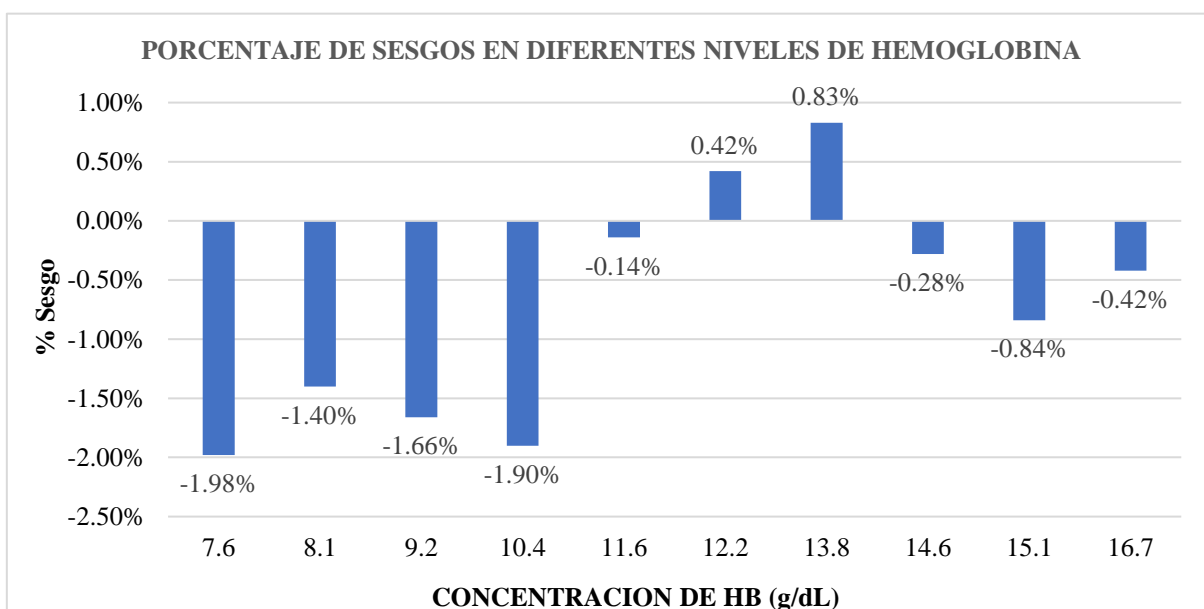
Después, para evaluar si los niveles de hemoglobina afectaban la determinación de metahemoglobina con el análisis de imagen, se utilizó 10 muestras de sangre total con diferentes concentraciones de hemoglobina en un rango de 7-16g/dL, a las cuales se le agregó 150ul de nitrito de sodio para inducir aproximadamente una concentración de metahemoglobina del 70%. Los sesgos encontrados cuando se compara a los valores hallados por el método de referencia utilizado en el presente estudio (co oximetría) se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 11: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 150 ul de nitrito de sodio**

CONCENTRACION DE HB (g/dL)	%METHB POR GASOMETRO ABL-800 FLEX	%METHB POR CELULAR	Sesgo	% Sesgo
7.6	70.6	69.2	-1.4	-1.98
8.1	71.2	70.2	-1.0	-1.40
9.2	72.4	71.2	-1.2	-1.66
10.4	73.6	72.2	-1.4	-1.90
11.6	71.3	71.2	-0.1	-0.14
12.2	70.9	71.2	0.3	0.42
13.8	72.6	73.2	0.6	0.83
14.6	72.4	72.2	-0.2	-0.28
15.1	71.8	71.2	-0.6	-0.84
16.7	71.5	71.2	-0.3	-0.42

Luego, se realizó otro gráfico de barras para observar el porcentaje de sesgos obtenidos en cada medición realizando la división del nivel de sesgo entre el cooxímetro multiplicado por 100, para evaluar la presencia de interferencias en relación con la concentración de hemoglobina en el rango de 7-16 g/dL con la concentración de metahemoglobina del 70%, inducidas previamente con 150ul de nitrito de sodio.

**Figura 8: Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras con diferentes niveles de hemoglobina inducidas con 150 ul de nitrito de sodio.**



**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:** se presenta porcentaje de sesgo negativo en concentraciones de hemoglobina de 7.6 g/dL a 10.4 g/dL, y luego de 14.6 g/dL a 16.7g/dL, sin embargo, presenta porcentaje de sesgo positivo en concentraciones de 11.9g/dL a 13.8 g/dL, en las mediciones con las concentraciones de metahemoglobina del 70%.

- **Determinar la interferencia espectral del azul de metileno en la determinación de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone.**

Se midieron 4 niveles de metahemoglobina para tener presentes los valores iniciales antes de agregar el azul de metileno a las 3 diferentes concentraciones, que fueron a 0,05 mg/dL, 0,5 mg/dL y 2 mg/dL, los cuales fueron inducidos previamente a diferentes concentraciones de nitrito de sodio y se determinaron en el gasómetro ABL 800 FLEX, y realizando la medición del valor del canal red a través de la cámara del celular, además, los sesgos y porcentaje de sesgo encontrados cuando se compara a los valores hallados por el método de referencia utilizado en el presente estudio (co oximetría) se muestra en las siguientes tablas:

**Tabla 12: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras inducidas con nitrito de sodio antes de agregar la concentración de azul de metileno con 0.05mg/dL.**

METHB %		AZUL DE METILENO 0.05mg/dL (Antes de agregar)		
CAMARA	GASOMETRO	R	Sesgo	% Sesgo
10.4	10.6	122	-0.2	-1.86
31.3	31.6	101	-0.3	-0.86
54.2	54.6	78	-0.4	-0.65
62.2	61.6	70	0.6	1.00

**Tabla 13: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras inducidas con nitrito de sodio antes de agregar la concentración de azul de metileno con 0.05mg/dL.**

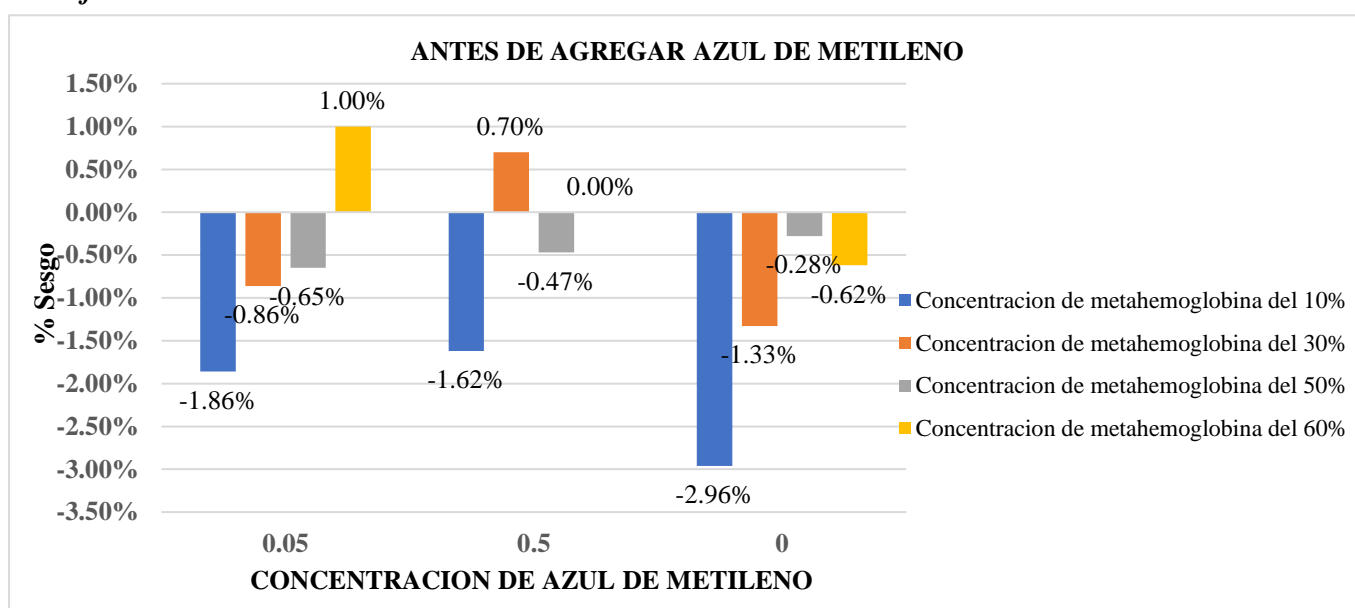
METHB %		AZUL DE METILENO 0.5mg/dL (Antes de agregar)		
CAMARA	GASOMETRO	R	Sesgo	%Sesgo
12.4	12.6	120	-0.2	-1.62
32.3	32.1	100	0.2	0.70
51.3	51.5	81	-0.2	-0.47
66.2	66.2	66	0.0	0.00

**Tabla 14: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras inducidas con nitrito de sodio antes de agregar la concentración de azul de metileno con 0.05mg/dL.**

METHB %		AZUL DE METILENO 2 mg/dL (Antes de agregar)		
CAMARA	GASOMETRO	R	Sesgo	%Sesgo
13.4	13.8	119	-0.4	-2.96
36.3	36.8	96	-0.5	-1.33
52.3	52.4	80	-0.1	-0.28
61.2	61.6	71	-0.4	-0.62

Se procedió a realizar un gráfico de barras para representar los porcentajes de sesgo los cuales se calcularon mediante la división entre el sesgo y el valor referencial multiplicando por 100, y fue empleado en cada medición obtenida en los 4 diferentes niveles de metahemoglobina, y que se realizó antes de agregar las 3 diferentes concentraciones de azul de metileno en el siguiente gráfico:

**Figura 9: Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes antes de agregar concentraciones de azul de metileno a las muestras inducidas con diferentes concentraciones de nitrito de sodio.**



**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:** Sin agregar ninguna concentración de azul de metileno en las muestras inducidas con nitrito de sodio, se obtuvieron porcentajes de sesgo negativos en las mediciones con concentraciones iniciales, es decir, en la concentración de metahemoglobina del 10% en las 3 diferentes concentraciones de azul de metileno, así mismo, se presentaron sesgos negativos en las concentraciones de metahemoglobina del 30% para la concentración de azul de metileno de 0,05 y 2 mg/dL, pero se obtuvo sesgo positivo en la concentración de azul de metileno del 0,5 mg/dL; por otro lado, se obtuvo sesgos negativos en la concentración de metahemoglobina del 50% en las

3 concentraciones de azul de metileno; en la concentración de metahemoglobina del 60% se observó un sesgo positivo en las concentraciones de 0,05 y 0,5mg/dL, pero en la concentración de 2mg/dL, se presentó un sesgo negativo.

Posteriormente, se agregaron, a los 4 niveles de metahemoglobina iniciales, el azul de metileno a las 3 diferentes concentraciones, que fueron a 0,05 mg/dL, 0,5 mg/dL y 2 mg/dL, y se determinaron en el gasómetro ABL 800 FLEX, y realizando la medición del valor del canal red a través de la cámara del celular, además, los sesgos y porcentaje de sesgo encontrados cuando se compara a los valores hallados por el método de referencia utilizado en el presente estudio (co oximetría) se muestra en las siguientes tablas:

**Tabla 15: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras inmediatamente después de agregar la concentración de azul de metileno con 0.05 mg/dL.**

METHB %		AZUL DE METILENO 0.05mg/dL (Inmediatamente después de agregar)		
CAMARA	GASOMETRO	R	Sesgo	% Sesgo
12.4	12.9	120	-0.5	-3.91
36.3	36.9	96	-0.6	-1.60
58.2	58.3	74	-0.1	-0.12
63.2	63.1	69	0.1	0.18

**Tabla 16: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras inmediatamente después de agregar la concentración de azul de metileno con 0.5 mg/dL.**

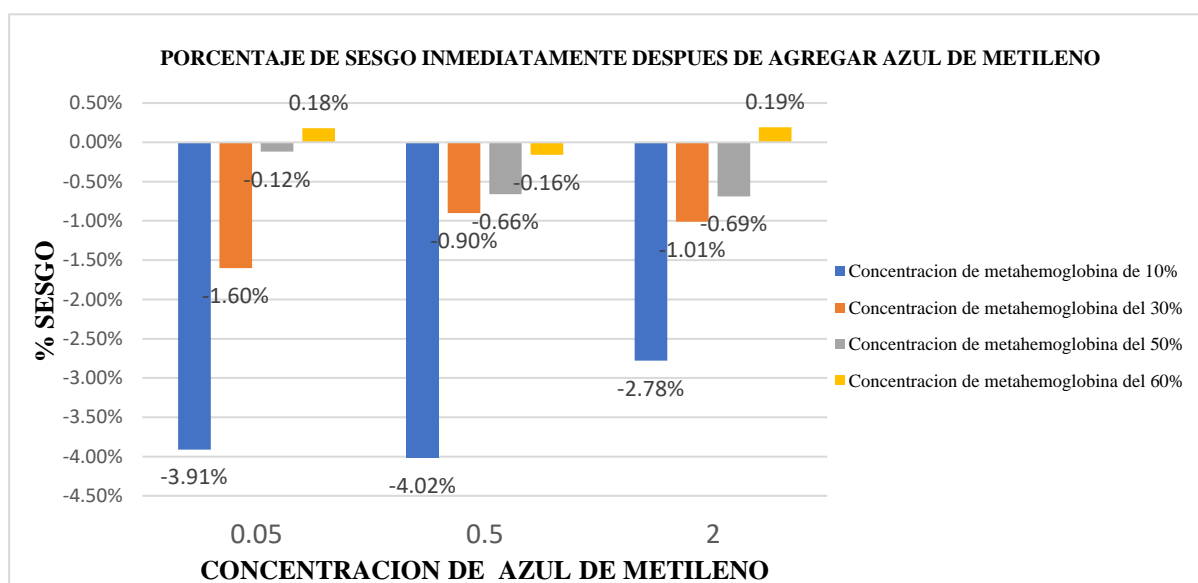
METHB %		AZUL DE METILENO 0.5mg/dL (Inmediatamente después de agregar)		
CAMARA	GASOMETRO	R	Sesgo	%Sesgo
9.4	9.8	123	-0.4	-4.02
29.3	29.6	103	-0.3	-0.90
53.2	53.6	79	-0.4	-0.66
69.2	69.3	63	-0.1	-0.16

**Tabla 17: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras inmediatamente después de agregar la concentración de azul de metileno con 2 mg/dL.**

METHB %		AZUL DE METILENO 2 mg/d (Inmediatamente después de agregar)		
CAMARA	GASOMETRO	R	Sesgo	%Sesgo
10.4	10.7	122	-0.3	-2.78
24.4	24.6	108	-0.2	-1.01
48.3	48.6	84	-0.3	-0.69
62.2	62.1	70	0.1	0.19

Se procedió a realizar un gráfico de barras para representar los porcentajes de sesgo los cuales se calcularon mediante la división entre el sesgo medido y el valor referencial multiplicando por 100, y que se empleo para evaluar la interferencia por azul de metileno a las 3 concentraciones, que son a 0,05, 0.5 y 2 mg/dL, se midió inmediatamente después de agregar la solución a las 4 muestras con las concentraciones de metahemoglobina iniciales tanto con la cámara del celular y del método de referencia en el siguiente grafico:

Figura 10: *Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes inmediatamente después de agregar las concentraciones de azul de metileno a las muestras inducidas con diferentes concentraciones de nitrito de sodio.*



**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**Interpretación:** Se presentó un ligero aumento en las concentraciones de metahemoglobina en comparación con las obtenidas inicialmente sin agregar azul de metileno, al medirse con el gasómetro ABL-800 Flex y así mismo, con la cámara del celular, donde se observó una disminución en los valores red debido al aumento en las concentraciones de metahemoglobina. Así mismo, se obtuvieron porcentajes de sesgo negativos en las mediciones de las concentraciones

de metahemoglobina de, 10%, 30% y 50% para las 3 concentraciones de azul de metileno, es decir, en 0.05, 0.5 y 2 mg/dL, así como también se obtuvo en la concentración de metahemoglobina del 60% pero solo para la concentración del 0.5 mg/dL, ya que, en las concentraciones de azul de metileno de 0.05 y 2 mg/dL se obtuvieron sesgos positivos en la concentración de metahemoglobina del 60%.

Después, se dejó incubar por 1 hora las concentraciones de azul de metileno en los 4 niveles de metahemoglobina iniciales, posteriormente, se determinaron en el gasómetro ABL 800 FLEX, y a través de la medición del valor del canal red a través de la cámara del celular, además, los sesgos y porcentaje de sesgo encontrados cuando se compara a los valores hallados por el método de referencia utilizado en el presente estudio (co-oximetría) se muestra en las siguientes tablas:

**Tabla 18: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras 1 hora después de agregar la concentración de azul de metileno con 0.05 mg/dL.**

METHB %		AZUL DE METILENO 0.05mg/dL (1 hora después de agregar)		
CAMARA	GASOMETRO	R	Sesgo	% Sesgo
28.3	28.3	104	0.0	0.13
54.2	54.1	78	0.1	0.27
71.2	71.2	61	0.0	-0.02
78.2	79.4	54	-1.2	-1.56

**Tabla 19: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras 1 hora después de agregar la concentración de azul de metileno con 0.5 mg/dL.**

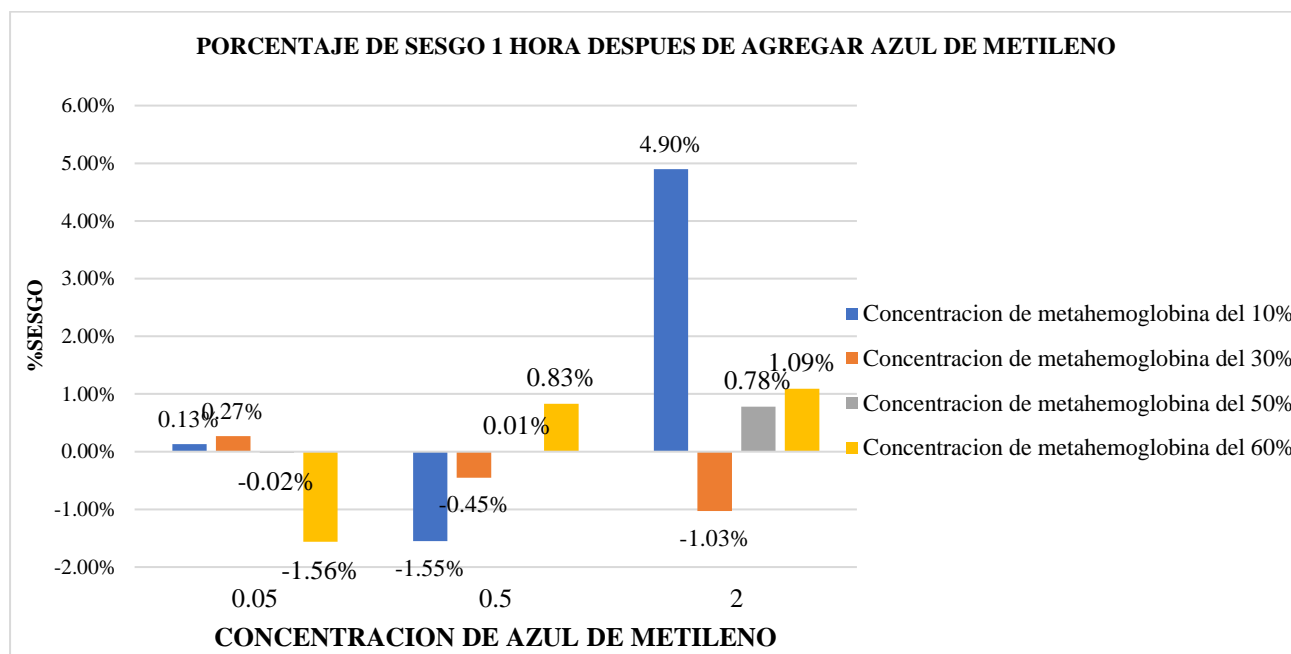
METHB %		AZUL DE METILENO 0.5mg/dL (1 hora después de agregar)		
CAMARA	GASOMETRO	R	Sesgo	%Sesgo
21.4	21.7	111	-0.3	-1.55
42.3	42.1	90	-0.2	-0.45
68.2	68.2	64	0.0	0.01
76.2	76.8	56	0.6	0.83

**Tabla 20: Sesgo para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes en muestras 1 hora después de agregar la concentración de azul de metileno con 2 mg/dL.**

METHB %		AZUL DE METILENO 2 mg/dL (1 hora después de agregar)		
CAMARA	GASOMETRO	R	Sesgo	% Sesgo
5.4	5.7	127	0.3	4.90
17.4	17.2	115	-0.2	-1.03
37.3	37.6	95	0.3	0.78
48.3	48.8	84	0.5	1.09

Se procedió a realizar un nuevo gráfico de barras para representar los porcentajes de sesgo, los cuales se calcularon mediante la división entre el sesgo y el valor referencial multiplicando por 100, y fue empleado en cada medición obtenida en los 4 diferentes niveles de metahemoglobina, y que se realizó 1 hora después de agregar las 3 diferentes concentraciones de azul de metileno en las muestras iniciales, y los porcentajes de sesgo se observan en el siguiente grafico:

**Figura 11: Porcentaje de sesgos para la determinación de metahemoglobina por el análisis de imágenes 1 hora después de agregar las concentraciones de azul de metileno a las muestras inducidas con diferentes concentraciones de nitrito de sodio.**



**Fuente:** Ficha de recolección de datos.

**Interpretación:** donde se presentaron una notable disminución en las concentraciones iniciales de metahemoglobina obtenido por el método referencial y así mismo se presentó un aumento en los valores del canal red en los 4 niveles obtenidos por el análisis de imagen a través de la cámara del celular. Así mismo, se obtuvieron porcentajes de sesgo positivos en las mediciones del 10%, 30%,

50% de metahemoglobina en la concentración de azul de metileno a una concentración de 0,05mg/dL, pero la concentración del 60% presento un porcentaje de sesgo negativo, por otro lado, en las mediciones del 10% y 30% de metahemoglobina se presentó un sesgo negativo en la concentración de azul de metileno de 0.5 mg/dL, mientras que los niveles 50% y 60% presentaron un porcentaje de sesgo positivo; en la concentración de azul de metileno de 2 mg/dL, en los niveles de metahemoglobina del 10%, 50%, y 60% presentaron un porcentaje de sesgo positivo a diferencia del nivel del 30% el cual presento un porcentaje de sesgo negativo.

#### **4.2.Discusión de la investigación**

Con los resultados obtenidos en este estudio se demuestra que la medición de los valores del canal red mediante el análisis de imagen con la cámara del teléfono inteligente para la determinación de metahemoglobina presenta una notable precisión ya que presenta una relación inversamente proporcional a la concentración de metahemoglobina al ser comparados con las mediciones obtenidas por el gasómetro ABL-800 FLEX.

Estos resultados guardan relación con lo que sostiene **Alawsi, Mattia, Bawi y Beraldi** (11), **Hidayat, Horino y Rzeznicka** (12), **Destanoğlu et al** (13), **Meng** (14) autores que realizaron en sus respectivos trabajos de investigación mediciones de los valores de los canales RGB con determinados analitos de estudio empleando la cámara de teléfonos inteligentes, y comparando los resultados obtenidos con las técnicas convencionales o de referencia, concluyendo así, que el uso del teléfono inteligente resultó muy útil para la detección colorimétrica para una gran variedad de analitos bioquímicos, facilitando de esa manera, a los trabajadores de salud que no cuenten con los equipos sofisticados para la realización de pruebas.

Con respecto a los estudios en la determinación de metahemoglobina empleando la cámara de un teléfono inteligente tenemos a **Bickler y Rhodes** (10) que determinaron con alta precisión derivados de hemoglobina como la carboxihemoglobina y la metahemoglobina en muestras de gotas de sangre en papel filtro, que fueron inducidas con nitrito de sodio y determinadas en un espectrómetro infrarrojo de bolsillo y un teléfono inteligente de bajo costo y compararon sus resultados con los obtenidos mediante un gasómetro ABL 90 Flex, sin embargo, no fue tan preciso a comparación del presente trabajo de investigación en la cual se realizó mediante cubetas con muestras de sangre arterial a través de la medición de los valores en los canales RGB con la cámara de un teléfono inteligente.

Los resultados muestran que la variabilidad en los niveles de hemoglobina de un rango de 7 a 16 g/dL, y la variación significativa de la concentración de metahemoglobina empleada en este estudio de 20%, 50% y 70 %, no estuvieron asociados, ya que, aunque se presentaron niveles y porcentajes de sesgos negativos, no fueron mayores al 10% y por lo tanto no se generó interferencia significativa en la medición de los valores en el canal rojo empleando la cámara del teléfono inteligente.

Así mismo, se investigó la magnitud de la interferencia de azul de metileno a concentraciones terapéuticas en la medición de metahemoglobina. La dosis de azul de metileno para tratar la metahemoglobinemia es de 1 a 2 mg/kg mediante la vía intravenosa. Los datos farmacocinéticos demuestran que el nivel de azul de metileno en sangre total alcanza una concentración máxima de 0,32 mg/dL a los 5 minutos posteriores a la administración intravenosa de 100 mg de azul de metileno, y que 30 minutos después cayó a 0,03 mg/dL.

Por lo tanto, se eligieron concentraciones de azul de metileno de 0,05 mg/dL y 0.5 mg/dL para imitar las concentraciones en sangre después de una dosis terapéutica de azul de metileno. El

estudio también se realizó a una concentración de 2 mg/dL de azul de metileno. En este estudio se realizaron los ensayos de interferencia en valores que oscilaron el 10%, 30%, 50% y 70% de concentraciones de metahemoglobina, las cuales se midieron antes, e inmediatamente después y posterior a 1 hora de la adición con un volumen de 60 ul de azul de metileno en la muestra de sangre con nitrito de sodio para inducir los diferentes niveles de metahemoglobina y que fueron determinadas en el gasómetro ABL-800 Flex y en la cámara del celular.

Presenta relación con el resultado del estudio de **Tseung SB, et al** (38) debido a que a una concentración de azul de metileno de 0,05 mg/L, se observó un ligero aumento de metahemoglobina y de forma inversa, el valor del canal rojo disminuye, sin embargo, en la medición realizada después de 1 hora incubada la muestra de sangre con el antídoto se resalta que los valores de metahemoglobina se incrementan considerablemente y a su vez, el valor del canal rojo disminuye. esto se puede deber a la escasa concentración y volumen del azul de metileno y a la alta acción del nitrito de sodio sobre la muestra de sangre arterial, dando lugar a una escasa o nula reducción de la metahemoglobina al emplear el cooxímetro y la cámara de teléfono celular como instrumentos de medición.

A una concentración de azul de metileno de 0.5 mg/dL, que simuló la concentración máxima de azul de metileno a los 5 min después de la administración del antídoto, disminuyo ligeramente los valores de 10 y 30% de metahemoglobina cuando se midieron inmediatamente después, debido a que la concentración de azul de metileno es mayor y la concentración de metahemoglobina es menor en comparación de concentraciones como 50 y 60%, esto puede deberse a la alta concentración de metahemoglobina inducida con nitrito de sodio dejando con poca efectividad al azul de metileno para la reducción de las concentraciones de metahemoglobina en la muestra.

En la concentración de azul de metileno a 2 mg/dL, se observó en la concentración de metahemoglobina del 10%, que la adición de azul de metileno dio un resultado menor por parte del gasómetro AB-800 FLEX y así mismo, un aumento en el valor del canal rojo. Las concentraciones más altas de metahemoglobina estaban relativamente libres de interferencia por parte del azul de metileno. Si se hubiera usado concentraciones mayores de azul de metileno, quizás se podría haber presentado interferencias significativas, pero es improbable que este fenómeno sea clínicamente significativo ya que dichas concentraciones de azul de metileno serían muy altas para el rango terapéutico habitual.

Existían varias limitaciones en el presente estudio. En primer lugar, este estudio de interferencia se llevó a cabo únicamente con el gasómetro ABL800 Flex, y solo en el rango de medición de 0 – 70% de metahemoglobina, así mismo, las concentraciones de metahemoglobina en las muestras de sangre no estaban espaciadas por igual y se diferenciaban ligeramente entre otras concentraciones a pesar de tener la misma adición de nitrito de sodio, puede deberse quizá a las variaciones menores en el tiempo y la temperatura de incubación.

## CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. CONCLUSIONES

En conclusión, respecto al objetivo general, se desarrolló un método sencillo y económico de utilizar para la determinación de metahemoglobinemia, el cual fue el uso de una cámara de un Smartphone donde demostró tener una muy alta concordancia con el equipo de referencia que fue el gasómetro ABL-800 Flex, obteniéndose además poca interferencia con los niveles de hemoglobina y azul de metileno. Lo cual será de mucha utilidad en centros de salud con recursos limitados, o en circunstancias donde las concentraciones de metahemoglobina no se pueden medir rápidamente

Respecto al objetivo específico 1, se observó una concordancia entre la determinación de metahemoglobina por el método referencial que fue el gasómetro ABL-800 Flex y el análisis de imagen a través de la cámara de celular, obteniéndose una concordancia de un valor de Linn igual a 0.99, el cual es una concordancia casi perfecta, obteniendo así con la concentración de metahemoglobina con precisión en muestras de sangre arteriales para guiar el manejo clínico.

En relación al objetivo específico 2, se evaluó la interferencia en diferentes niveles de hemoglobina a diversas concentraciones de metahemoglobina, esto se realizó para observar si en casos de anemia crónica o en casos de policitemia podían verse interferencias en su medición con la cámara celular, las cuales fueron determinadas con el cooxímetro ABL-800 Flex y con las mediciones de los valores del canal red a través del análisis de imagen con la cámara del celular, y se pudo comprobar que los niveles de sesgos fueron menores al 5% y los porcentajes de sesgos fueron menores al 10%.

Finalmente, referente al objetivo específico 3, se evaluó la interferencia con el tratamiento base que es la administración del azul de metileno para estabilizar las concentraciones de metahemoglobina, a diferentes concentraciones, y como se ha visto en el estudio, no presento interferencias en la posterior medición de metahemoglobina medida con el gasómetro ABL-800 Flex y con los valores RGB a través el análisis de imagen con la cámara celular, se observó que los niveles de sesgo no presentaron una variación mayor del 5% y el porcentaje de sesgo fueron menores al 10%.

## **5.2. Recomendaciones**

- De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, se recomienda que cada laboratorio realice la medición de metahemoglobina con sus propios equipos celulares, los resultados presentados en este estudio son referenciales, no se deben implementar estos resultados con otras marcas celulares, pues pueden presentar diferentes variaciones, ya que los valores de los canales RGB siempre serán consistentes para una marca y modelo de teléfono determinado.
- El siguiente método se puede emplear en centros de salud donde no exista la tecnología adecuada para la medición de metahemoglobina, por ello el uso del teléfono inteligente podría ser una alternativa que pueda suplir esa deficiencia que pueda existir en aquellos centros médicos.
- Se recomienda realizar los ensayos con diferentes equipos de gasometría para la determinación de metahemoglobina debido a que el equipo ABL-800 FLEX

presento como limitante que solo podía medir la metahemoglobina en un rango de 0 - 70%.

## REFERENCIAS

### Referencias bibliográficas

1. Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I, Russo R. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *Am. J. Hematol.* 2021; 96 (12): 1666–1678. Disponible en: <http://dx.doi:10.1002/ajh.26340>.
2. Murphy T, Fernandez M. Acquired methemoglobinemia from phenazopyridine use. *Internacional. JEM. J. Emerg. Med.* 2018; 11(1).
3. Askew S, Baranoski G. On the connection of dysfunctional hemoglobins and cyanosis: practical impressions for the clinical detection and differentiation of methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. *Biomed. Opt. Express.* 2018; 9(7).
4. Cefalu J, Joshi T, Spalitta M, Kadi C, Diaz J, Eskander J, et al. Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition, Pathophysiology, and Management. *Advances in Therapy.* 2020; 37(5), 1714–1723. Disponible en: <http://dx.doi:10.1007/s12325-020-01282-5>.
5. Obeagu E. A Review on Methaemoglobinaemia: From Diagnosis to Treatment. *Current Trends in Biomedical Engineering & Biosciences.* 2018; 14.
6. Shobhavat L, D'Costa A, Shroff K. Anemia presenting with desaturation: a focus on the basics. *Case Rep Pediatr.* 2021; (2):1-6.
7. Kuntzleman T, Jacobson E. Teaching Beer's law and absorption spectrophotometry with a smartphone: a substantially simplified protocol. *J. Chem. Educ.* 2016; (). Disponible en: <http://dx.doi:10.1021/acs.jchemed.5b00844>.

8. Paul A, Chacko S, Thomas. Congenital methaemoglobinaemia diagnosed in an adolescent boy. *BMJ Case Reports*. 2018; 12(3) Disponible en: <http://dx.doi:10.1136/bcr-2018-228470>.
9. Khachornsakkul K, Dungchai W. Development of an ultrasound-enhanced smartphone colorimetric biosensor for ultrasensitive hydrogen peroxide detection and its applications. *RSC Advances*. 2020; 10(41), 24463–24471.
10. Bickler MP, Rhodes LJ. Accuracy of detection of carboxyhemoglobin and methemoglobin in human and bovine blood with an inexpensive, pocket-size infrared scanner. *PLOS ONE*. 2018; 13(3) Disponible en: <http://dx.doi:10.1371/journal.pone.0193891>.
11. Alawsi T, Mattia G, Al-Bawi Z, Beraldi R. Smartphone-based colorimetric sensor application for measuring biochemical material concentration. *Sens. Bio-Sens. Res.* 2021; (). Disponible en: <http://dx.doi:10.1016/j.sbsr.2021.100404>.
12. Hidayat A.S, Horino H, Rzeznicka I.I. Smartphone-Enabled Quantification of Potassium in Blood Plasma. *Sensors*. 2021; 21. Disponible en: <http://dx.doi:10.3390/s21144751>.
13. Destanoğlu O, Cansever MŞ, İřat E, Zübarioğlu T, Aktuğlu Zeybek AÇ, Kıyıkım E. Analysis of Biotinidase Activity in Serum by Digital Imaging Colorimetry Detection. *ACS Omega*. 2023;8(42).
14. Meng Z, Tayyab M, Lin Z, Raji H, Javanmard M. A Smartphone-Based Disposable Hemoglobin Sensor Based on Colorimetric Analysis. *Sensors*. 2022;23(1):394.
15. Soliman D, Yassin M. Congenital methemoglobinemia misdiagnosed as polycythemia vera: Case report and review of literature. *Hematol. Rep.* 2018; 10(1).

16. Alsabri M, Viswanathan K, Elias A, Peichev M. Congenital Methemoglobinemia and Unstable Hemoglobin Variant in a Child With Cyanosis. *Cureus*. 2021; 13(7).
17. Tello D, Doodnauth A, Patel K, Gutierrez D, Dubey G. Poppers-Induced Methemoglobinemia: A Curious Case of the Blues. *Cureus*. 2021; 13(5).
18. Sepúlveda R, Barnafi E, Rojas V, Jara A. Metahemoglobinemia, una entidad de diagnóstico complejo. Reporte de un caso. *Rev. méd. Chile*. 2020; 148(12): 1838-1843.
19. Lepe JL, Aguilar LE, Godínez NC. Metahemoglobinemia adquirida en el recién nacido asociada con benzocaína y paracetamol. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2015; 72(4), 271–275.
20. Belfield KD, Tichy EM. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2018; (). Disponible en: <http://dx.doi:10.2146/ajhp160961>.
21. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2016; 30(2), 373–393. Disponible en: <http://dx.doi:10.1016/j.hoc.2015.11.006>.
22. Zabarte M, García JM, Domínguez JP. Metahemoglobinemia en lactantes mayores de un año. *Medicina Clínica*. 2018; ().
23. Reeves DJ, Saum LM, Birhiray R. I.V. ascorbic acid for treatment of apparent rasburicase-induced methemoglobinemia in a patient with acute kidney injury and assumed glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2016; 73(9).

24. DelaCruz M, Glick J, Merker S, Vearrier D. Survival after severe methemoglobinemia secondary to sodium nitrate ingestion. *Toxicol. Commun.* 2018; 2(1), 21–23. Disponible en: <http://dx.doi:10.1080/24734306.2018.1467532>.
25. González M, Escobar R, Acebey L, Aguilar M, Almodovar M, León Y. Intoxicación por sustancias metahemoglobinizantes. Algoritmo de actuación en la atención primaria y secundaria. *Revista de Toxicología en Línea RETEL.* 2018; 26-45. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/324952974>.
26. Labandeira J. Metahemoglobinemia. Servicio Navarro de Salud. Recuperado el 10 de Noviembre del 2022 de <https://administracionelectronica.navarra.es/AccesoFicheros/default.aspx?codigoAcceso=PortalDeSalud&fichero=Toxicologia%5CMetahemoglobinemia.pdf>.
27. Brandt S, Kimberger O, Weber B, Klose A, Stockmann S, Schmeller W, Gehring H, Kellner P. Methaemoglobinemia after Liposuction under Tumescant Local Anaesthesia - Diagnostic Value of Pulse Oximetry. *World J Plast Surg.* 2022; 11(1):111-116.
28. Tamayo Y, Agramonte O, Miguel M. Importancia clínica del diagnóstico de la metahemoglobinemia. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet].* 2022 [citado 2 Nov 2022]; 38 (3) Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1683>.
29. Quiñones KL, Carvajal O, Bello P, Pulido E, Caro MD. Metahemoglobinemia secundaria a aplicación de un anestésico tópico (EMLA). *Rev Pediatr Aten Primaria [Internet].* 2021 Mar [citado 2022 Nov 2]; 23(89): 79-81. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322021000100012&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322021000100012&lng=es)

30. Cannata G, Abate L, Scarabello C, Rubini M, Giacometti A, Principi N, et al. The Dose Makes the Poison: A Case Report of Acquired Methemoglobinemia. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(6).
31. Mejía H, Mejía M. Oximetría de pulso. *Rev. bol. ped.* [Internet]. 2012 [citado 2022 Nov 2]; 51(2): 149-155. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752012000200011&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752012000200011&lng=es)
32. Gutierrez H. Oximetría de pulso, bases del funcionamiento. *Inf. Medica*. 2018. 8-3. Disponible en: <https://es.calameo.com/read/005501301ca0d774c1da7>.
33. García E, Morales R, González A, Ríos E, Romero J, Calleros E. Determination of methemoglobin in individuals with chronic nitrate exposure. *Numero especial*. 2019; 35-41. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/341832265>.
34. Oliver P, Buño A, Galán A, Díaz R, Guevara P. Recomendaciones para el estudio de la cooximetría. *Sociedad Española de Bioquímica clínica y Patología molecular. Documentos de la SEQC*. [Internet]. 2010 [citado 12 Dic 2022]:. Disponible en: <http://www.seqc.es/download/doc/62/2845/951224035/858217/cms/estudio-de-la-oxigenacion-e-interpretacion-de-la-gasometria-arterial-revision-2014.pdf>.
35. Schiemsy T; Penders J, Kieffer D. Failing blood gas measurement due to methemoglobin forming hemoglobin variants: a case report and review of the literature. *Acta Clinica Belgica*. 2016; (), 1–4.
36. Chan HS, Au CM, Kwok SS, Chow YD, Chan HM. Co-oximetry interference. *Pathology*. 2015; 47(4), 392–393.

37. Shihana F, Dawson AH, Dissanayake DM. Method of stabilizing blood for the determination of methemoglobin. *J Clin Lab Anal.* 2011; 25(5):366-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/jcla.20487>
38. Tseung SB, et al., Interference of methylene blue therapy on methaemoglobin measurement, *Pathology* Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2022.07.018>
39. Kiernan E, Carpenter JE, Dunkley CA, Koch D, Morgan BW, Steck AR, et al. Elevated Methemoglobin Levels in a Patient Treated with Hydroxocobalamin After Suspected Cyanide Exposure. *The Journal of Emergency Medicine.* 2020; (). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.07.008>.
40. Paristiowati M, Moersilah M, Nurjayadi M, Fitria A. RGB-ColorMeter on smartphones as a simple spectrophotometer: An alternative method of teaching spectrophotometry at the vocational high school of chemical analysts. *J. Phys. Conf. Ser.* 2021; (). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/1869/1/012064>.
41. Mohammad Z. Portable biosensing devices for point-of-care diagnostics: Recent developments and applications. *TrA.* 2017; 91(), 26–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2017.04.001>.
42. Contreras JC, Wei Q, Ozcan A. Mobile Phone-Based Microscopy, Sensing, and Diagnostics. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics.* 2016; 22(3), 1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1109/JSTQE.2015.2478657>.
43. Fernández J, Gutiérrez H. Diseño y evaluación de un sistema colorimétrico para análisis clínico basado en una cámara digital y fuente de iluminación difusa *Opt. Pura Apl.* 2012. 45 (3) 315-321.

44. Hernández I, Neumann F, Brightmeyer J, Tis TB, Madaboosi N, Wei Q, et al. Smartphone-based clinical diagnostics: Towards democratization of evidence-based health care. *Journal of Internal Medicine*. 2018; (). Disponible en: <http://dx.doi:10.1111/joim.12820>.
45. Vashist SK, Mudanyali O, Schneider EM, Zengerle R, Ozcan A. Cellphone-based devices for bioanalytical sciences. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2014; 406(14), 3263–3277. Disponible en: <http://dx.doi:10.1007/s00216-013-7473-1>.
46. Hernández S y Mendoza T. *Metodología de la Investigación: Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta* Interamericana MH, editor.; 2018.
47. Argimon J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 4ta edición. España: Elsevier; 2013.
48. Peter C, Hongwan D, Küpfer A, Lauterburg BH. Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(3):247-50.
49. Ciaccheri L, Adinolfi B, Mencaglia AA, Mignani AG. Smartphone-Enabled Colorimetry. *Sensors (Basel)*. 2023;23(12):5559.
50. Li J, Sun Y, Chen C, Sheng T, Liu P, Zhang G. A smartphone-assisted microfluidic chemistry analyzer using image-based colorimetric assays for multi-index monitoring of diabetes and hyperlipidemia. *Analytica Chimica Acta*. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.11.025>).

## ANEXOS

## MATRIZ DE CONSISTENCIA

<b>TÍTULO:</b> Desarrollo y validación de un test para la medición de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone - 2023				
<b>Formulación del problema</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Hipótesis</b>	<b>VARIABLES</b>	<b>Metodología</b>
<p><b><u>Problema General</u></b></p> <p>¿Cómo desarrollar y validar un test de bajo costo para la medición de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone?</p>	<p><b><u>Objetivo General:</u></b></p> <p>Desarrollar y validar un test para la medición de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone.</p>	<p><b><u>Hipótesis General:</u></b></p> <p>El test de proceso de imágenes para medir metahemoglobina presenta una alta concordancia con el método de cooximetría para determinar metahemoglobinemia.</p>	<p><b><u>Variable 1</u></b></p> <p>Validación de un test mediante análisis espectral o estudio de imágenes para determinar metahemoglobinemia</p>	<p><b><u>Tipo de investigación</u></b></p> <p>Es aplicada con enfoque cuantitativo</p> <p><b><u>Método y diseño de la investigación:</u></b></p> <p>Estudio de diseño</p> <p>Es descriptivo transversal</p>

<p><b><u>Problemas Específicos:</u></b></p> <p>¿Cuál es la diferencia del método de cooximetría con el test para el análisis por imágenes mediante un Smartphone para la medición de metahemoglobina?</p>	<p><b><u>Objetivos Específicos:</u></b></p> <p>Determinar la concordancia entre el método de cooximetría con el test para el análisis por imágenes mediante un Smartphone para la medición de metahemoglobina.</p>		<p><b>Variable 2:</b></p> <p>Test para medir metahemoglobina mediante cooximetria</p>	<p>nivel correlativo y prospectivo</p> <p><b><u>Población</u></b></p> <p>Estará conformada por un conjunto de muestras de sangre total con heparina de litio en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el área de bioquímica a las cuales se le inducirá a la metahemoglobinemia en los meses de Setiembre del 2023 a Enero del 2024.</p>
<p>¿Cómo interviene el efecto de la variación de concentración de la hemoglobina en la determinación mediante el análisis de imágenes con un Smartphone?</p>	<p>Evaluar la eficiencia del test en diferentes niveles de hemoglobina y metahemoglobina para el análisis de imágenes con un Smartphone.</p>		<p><b>Variables intervinientes</b></p> <p>Interferencia por azul de metileno</p>	<p><b><u>Muestra</u></b></p> <p>Se pretende emplear 100 muestras para la inducción de metahemoglobinemia y en</p>
<p>¿Cómo interfiere el azul de metileno en la determinación de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone?</p>	<p>Determinar la interferencia espectral del azul de metileno en la determinación de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone</p>		<p>Niveles de hemoglobina</p>	<p>20 muestras provenientes de pacientes con diagnóstico de metahemoglobinemia para el estudio de concordancia.</p>

**Anexo 2 Instrumentos****Ficha de recolección de datos**

<b>MUESTRAS INDUCIDAS CON NITRATO DE SODIO</b>	<b>RESULTADOS CON EL COOXIMETRO ABL 800-FLEX</b>
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

MUESTRAS INDUCIDAS CON NITRATO DE SODIO	VALORES RGB OBTENIDOS CON LA CAMARA CELULAR A 20 CM DE DISTANCIA DE LA CUBETA
	Samsung A10 SM-A105F
1	R= G= B=
2	R= G= B=
3	R= G= B=
4	R= G= B=
5	R= G= B=
6	R= G= B=
7	R= G= B=
8	R= G= B=
9	R= G= B=
10	R= G= B=

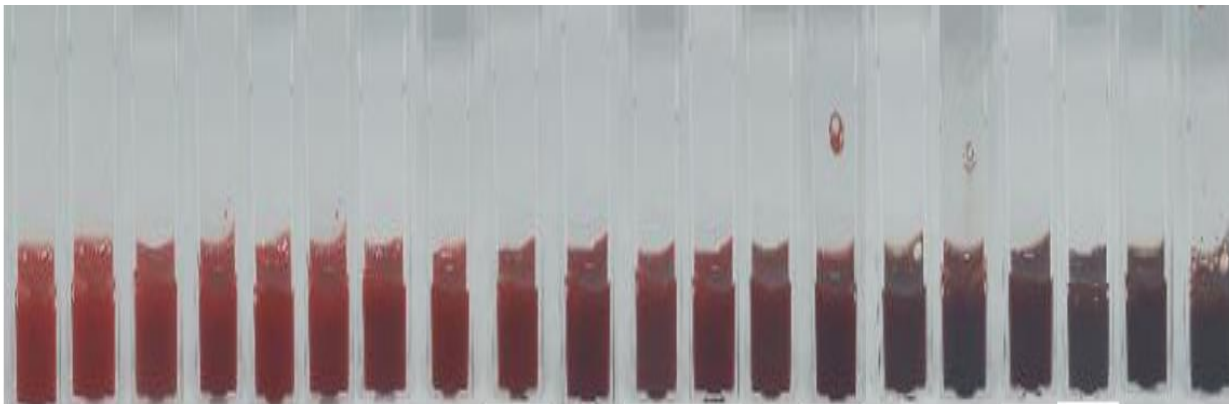
MUESTRAS INDUCIDAS CON NITRATO DE SODIO	VALORES RGB OBTENIDOS CON LA CAMARA CELULAR A 20 CM DE DISTANCIA DE LA CUBETA
	Samsung A10 SM-A105F
1. 7g/dl	R= G= B=
2. 8g/dl	R= G= B=
3. 9g/dl	R= G= B=
4. 10g/dl	R= G= B=
5. 11g/dl	R= G= B=
6. 12g/dl	R= G= B=
7. 13g/dl	R= G= B=
8. 14g/dl	R= G= B=
9. 15g/dl	R= G= B=
10. 16g/dl	R= G=

MUESTRAS INDUCIDAS CON NITRATO DE SODIO		VALORES RGB OBTENIDOS CON LA CAMARA CELULAR A 20 CM DE DISTANCIA DE LA CUBETA	
		Samsung A10 SM-A105F	
Antes de agregar MB	1	R=	
		G=	
		B=	
	2	R=	
		G=	
		B=	
	3	R=	
		G=	
		B=	
	4	R=	
	G=		
	B=		
5	R=		
	G=		
	B=		
6	R=		
	G=		
	B=		
7	R=		
	G=		
	B=		
8	R=		
	G=		
	B=		
9	R=		
	G=		
	B=		
10	R=		
	G=		
	B=		

MUESTRAS INDUCIDAS CON NITRATO DE SODIO		VALORES RGB OBTENIDOS CON LA CAMARA CELULAR A 20 CM DE DISTANCIA DE LA CUBETA	
		Samsung A10 SM-A105F	
Después de agregar MB	1	R=	
		G=	
		B=	
	2	R=	
		G=	
		B=	
	3	R=	
		G=	
		B=	
	4	R=	
	G=		
	B=		
5	R=		
	G=		
	B=		
6	R=		
	G=		
	B=		
7	R=		
	G=		
	B=		
8	R=		
	G=		
	B=		
9	R=		
	G=		
	B=		
10	R=		
	G=		
	B=		

MUESTRAS INDUCIDAS CON NITRATO DE SODIO		VALORES RGB OBTENIDOS CON LA CAMARA CELULAR A 20 CM DE DISTANCIA DE LA CUBETA
		Samsung A10 SM-A105F
1 hora después de agregar MB	1	R= G= B=
	2	R= G= B=
	3	R= G= B=
	4	R= G= B=
	5	R= G= B=
	6	R= G= B=
	7	R= G= B=
	8	R= G= B=
	9	R= G= B=
	10	R= G= B=

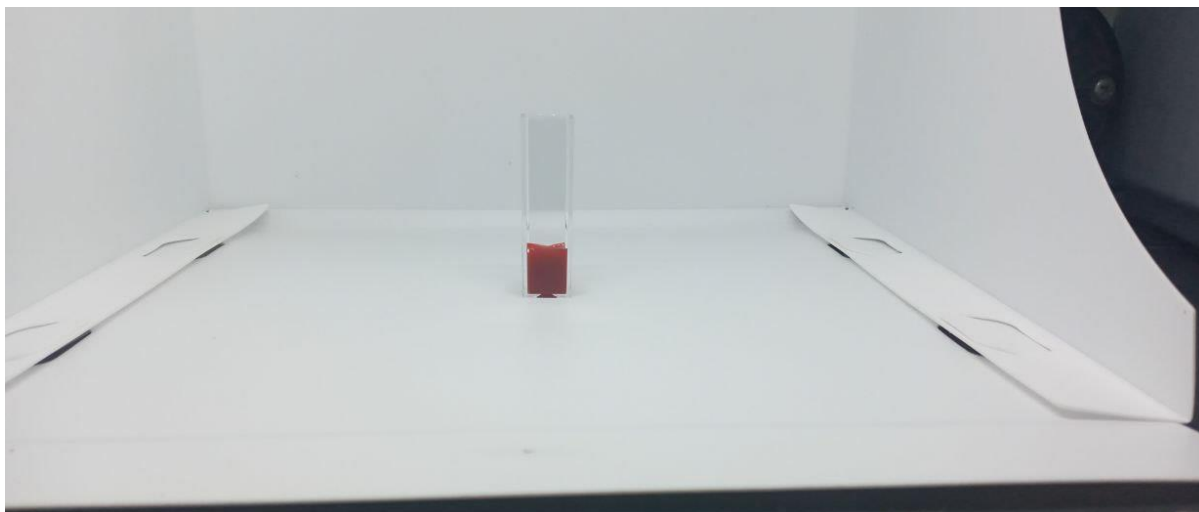
20 muestras de sangres arteriales que fueron inducidos con nitrito de sodio para determinar diferentes concentraciones de metahemoglobina



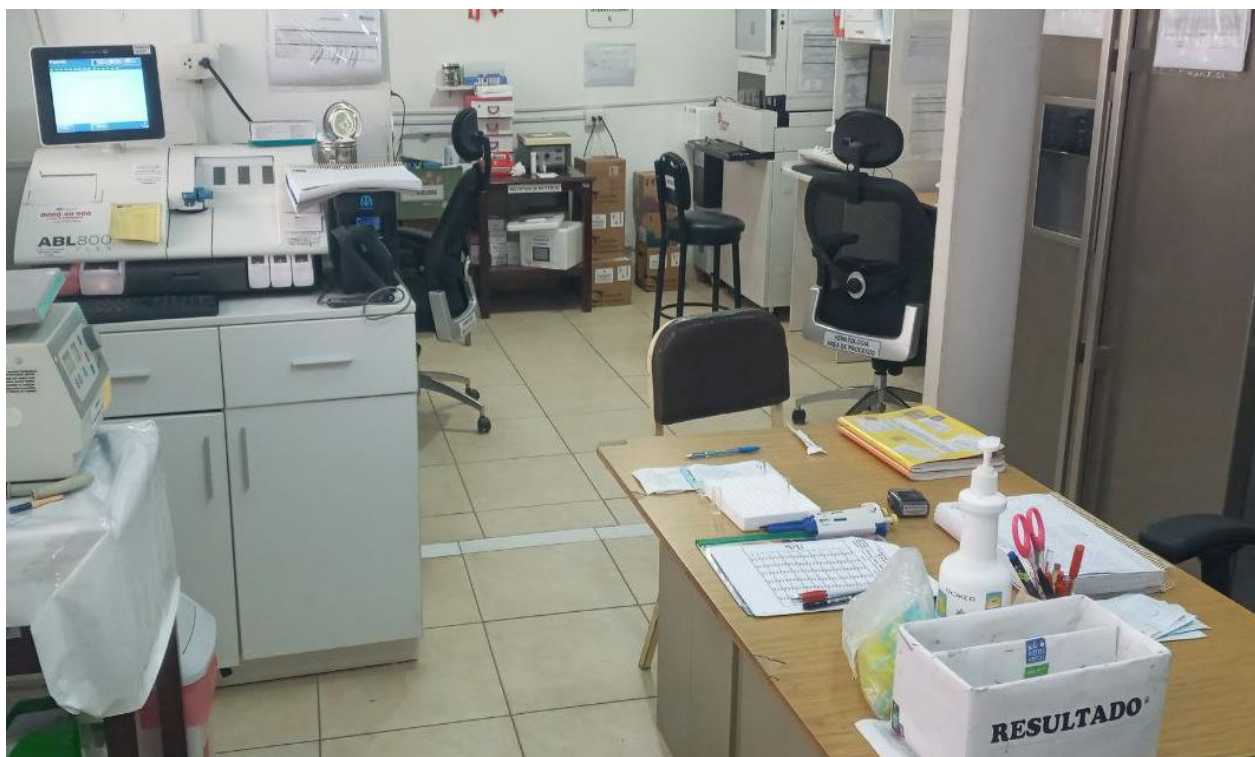
EQUIPO DE GASOMETRÍA ABL-800 FLEX, DONDE SE DETERMINÓ LAS CONCENTRACIONES DE METAHEMOGLOBINA



**MUESTRA DE SANGRE ARTERIAL EN CUBETA DE PLÁSTICO POSICIONADA AL CENTRO DEL ESTUDIO FOTOGRÁFICO PARA LA VALIDACIÓN DEL ESTUDIO.**



**CENTRO DE TRABAJO PARA LA MEDICIÓN DE METAHEMOGLOBINA CON EL MÉTODO DE REFERENCIA A TRAVÉS DEL GASÓMETRO ABL-800 FLEX**



**ESTUDIO FOTOGRÁFICO DONDE SE DEPOSITARON LAS MUESTRAS DE GASES ARTERIALES EN CUBETAS PARA SU POSTERIOR MEDICIÓN CON LA CÁMARA DEL TELÉFONO INTELIGENTE**



**HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ, LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL  
PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**



### Anexo 3 Informe del test de similitud

#### Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

**DESARROLLO Y VALIDACION DE UN TEST PARA LA MEDICIÓN DE METAHEMOGLOBINA MEDIANTE EL ANALISIS DE IMAGEN**

AUTOR

**BRYAN ESTIFF LEON TRUJILLO**

RECuento de palabras

**16563 Words**

RECuento de caracteres

**89628 Characters**

RECuento de páginas

**99 Pages**

Tamaño del archivo

**4.0MB**

FECHA DE ENTREGA

**Feb 7, 2024 10:59 PM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**Feb 7, 2024 11:01 PM GMT-5**

#### ● 5% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 5% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de trabajos entregados
- 0% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

#### ● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Bloques de texto excluidos manualmente
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)

## Anexo 4 Aprobación del comité de ética de la Universidad Norbert Wiener



### COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN

#### CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Lima, 24 de marzo de 2023

Investigador(a)  
Bryan Estiff Leon Trujillo  
Exp. N°: 0111-2023

---

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y a la vez informarle que el Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener (CIEI-UPNW) evaluó y **APROBÓ** los siguientes documentos:

- Protocolo titulado: "Desarrollo y validación de un test para la medición de metahemoglobina mediante el análisis de imágenes con un Smartphone - 2023" Versión 02 con fecha 17/03/2023.
- Formulario de Consentimiento Informado Versión 01 con fecha 21/01/2023

El cual tiene como investigador principal al Sr(a) Bryan Estiff Leon Trujillo y al investigador colaborador Italo Moisés Saldaña Orejón.

La **APROBACIÓN** comprende el cumplimiento de las buenas prácticas éticas, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo de investigación y la confidencialidad de los datos, entre otros.

El investigador deberá considerar los siguientes puntos detallados a continuación:

1. La vigencia de la aprobación es de dos años (24 meses) a partir de la emisión de este documento.
2. El Informe de Avances se presentará cada 6 meses, y el informe final una vez concluido el estudio.
3. Toda enmienda o adenda se deberá presentar al CIEI-UPNW y no podrá implementarse sin la debida aprobación.
4. Si aplica, la Renovación de aprobación del proyecto de investigación deberá iniciarse treinta (30) días antes de la fecha de vencimiento, con su respectivo informe de avance.

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines pertinentes.

Atentamente,

Yenny Marisol Bellido Fuente  
Presidenta del CIEI-UPNW



Avenida República de Chile N°432. Jesús María  
Universidad Privada Norbert Wiener  
Teléfono: 706-5555 anexo 3290 Cel. 981-000-698  
Correo: [comite.etica@unwiersedu.pe](mailto:comite.etica@unwiersedu.pe)

## Anexo 5 Aprobación del comité de ética del hospital Carlos Lanfranco La Hoz



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año de la Unidad, la Paz y el Desarrollo"

# CONSTANCIA

El que suscribe, el **Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación** del **Hospital Carlos Lanfranco La Hoz**, **CERTIFICA** que el **PROYECTO DE TESIS**, Versión del **26 de Junio del presente**; **Titulado: "DESARROLLO Y VALIDACION DE UN TEST PARA LA MEDICIÓN DE METAHEMOGLOBINA MEDIANTE EL ANALISIS DE IMAGENES CON UN SMARTPHONE - 2023"**; con Código Único de Inscripción: **HCLLH/CIEI/027/2023**, presentado por el Investigador Principal: **Sr. Bryan Estiff LEON TRUJILLO**, de la Universidad Privada Norbert Wiener; ha sido **REVISADA**.

Asimismo, concluyéndose con la **APROBACIÓN** expedida por el **Comité Institucional de Ética en Investigación**. No habiéndose encontrado objeciones de acuerdo con los estándares propuestas por el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz.

Esta aprobación tendrá **VIGENCIA** hasta el **13 de Noviembre del 2024**. Los trámites para su renovación deben iniciarse por lo menos a 30 días hábiles previos a su fecha de vencimiento.

Puente Piedra, 14 de Noviembre del 2023.

Atentamente:

MINISTERIO DE SALUD Hospital Carlos Lanfranco La Hoz  
**J. ESTIFF**  
 MC. Jorge Fernando Ruiz Torres  
 CMP. 34237 RNE. 27694  
 DIRECTOR EJECUTIVO HCLLH



**JFR/ise**  
 C.c. Investigadora Principal  
 C.c. Archivo

[www.hcllh.gob.pe](http://www.hcllh.gob.pe)

Av. Sáenz Peña Cdra. 06 – S/N  
 Puente Piedra - Lima, Perú  
 T. (511) 548-2010  
 Anexo:



## Anexo 6 carta de aprobación de proyecto de investigación



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
 Año de la Lucha contra la Corrupción y la Impunidad"

Puente Piedra, 29 de Noviembre de 2023

**CARTA N° 319 -11/ 2023- DE- UADI-HCLLH/MINSA**

Sr.  
**Bryan Estiff León Trujillo**  
 Investigador

Presente.-

ASUNTO : **Aprobación de Proyecto de Investigación**

De mi especial consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted para saludarla cordialmente y a la vez informarle que se le brindará todas las facilidades correspondientes para la recolección de datos para realizar el proyecto de investigación titulado "**DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN TEST PARA LA MEDICIÓN DE METAHEMOGLOBINA MEDIANTE EL ANÁLISIS DE IMÁGENES CON UN SMARTPHONE - 2023**".

Sin otro particular, me despido de usted expresándole los sentimientos de mi mayor aprecio y estima personal.

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD Hospital Carlos Lanfranco La Hoz  
 MC. Jorge Fernando Ruiz Torres  
 CMP. 34237 RNE. 27694  
 DIRECTOR EJECUTIVO HCLLH



www.hcllh.gob.pe

Av. Sáenz Peña Cdra 8 S/N  
 Puente Piedra, Lima, Perú  
 T. (511) 548-2010  
 Anexo: 127

## ● 5% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 5% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de trabajos entregados
- 0% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

### FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	<b>repositorio.uwiener.edu.pe</b> Internet	2%
2	<b>revhematologia.sld.cu</b> Internet	<1%
3	<b>hdl.handle.net</b> Internet	<1%
4	<b>researchgate.net</b> Internet	<1%
5	<b>ddd.uab.cat</b> Internet	<1%
6	<b>coursehero.com</b> Internet	<1%
7	<b>1library.co</b> Internet	<1%
8	<b>inaoe.repositorioinstitucional.mx</b> Internet	<1%