



# DIAGNÓSTICO IN VITRO

No. 22 - octubre 2022

ria@ifcc.org

rinconiberoamericanoifcc@gmail.com

*Communications and Publications Division (CPD) of the IFCC  
Ibero-American Nomenclature and Translations (WG-IANT)*



## EDITOR

Dr. Raúl Girardi.  
Chair del Grupo de Trabajo de  
Iberoamérica de Nomenclatura y  
traducciones (WG-IANT).  
Director General Revista  
*Diagnostico In Vitro*.  
Rincón Ibero-Americano.  
La Plata, Buenos Aires. Argentina

 rincon iberoamericano ifcc

 @ RIA\_IFCC

**GRUPO DE TRABAJO DE IBEROAMÉRICA  
DE NOMENCLATURA Y TRADUCCIONES**

**EDITORIAL**

03

70 AÑOS DE LA CREACIÓN DE LA INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE (IFCC)

**NOVEDADES Y NOTICIAS**

05

LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA ASUME EL SEGUNDO MANDATO EN EL COMITÉ EJECUTIVO DE LA CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA (COLABIOCLI). PERIODO 2022 – 2024

10

PREMIO AL MEJOR ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PUBLICADO EN LA REVISTA EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION EN EL AÑO 2021

**ARTÍCULOS CIENTÍFICOS ORIGINALES**

12

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LAS BASES MOLECULARES DEL ESTRÉS OXIDATIVO

26

APLICABILIDAD DE LA INCERTIDUMBRE DE MEDIDA EN LA VALIDEZ DE LOS RESULTADOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO

**ARTÍCULOS CIENTÍFICOS**

42

SITUACIÓN NUTRICIONAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL EN RELACIÓN AL PESO AL NACER DE NIÑOS DEL GRAN RESISTENCIA, CHACO, ARGENTINA. FACTORES DE RIESGO EN PEDIATRÍA

**REPORTAJE**

56

ENTREVISTA CON LA DRA. TOMRIS OZBEN. JUNTA DIRECTIVA DE LA FUNDACIÓN IFCC PARA NACIONES EMERGENTES (FEN)

59

ENTREVISTA CON EL PROF. MICHAEL NEUMAIER. PAST CHAIR Y MEMBER EN DIFERENTES WORKING GROUPS, TASK FORCES Y COMITÉS DE LA IFCC.

62

ENTREVISTA CON EL PROF. DR. TAHIR PILLAY. CHAIR DE LA DIVISIÓN DE COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES (CPD) DE LA IFCC



Director  
Dr. Raúl Girardi  
Argentina



Dra. María del  
Carmen Pasquel  
Carrera  
Ecuador



Dra. Patrocinio  
Chueca  
España



Dra. Alba  
Cecilia Garzón  
Colombia



Dra. Beatriz  
Mina Guerrero  
Bolivia

# Editorial

## 70 AÑOS DE LA CREACIÓN DE LA INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE (IFCC)



*“El mejor homenaje que puede tributarse a las personas buenas es imitarlas.”*

Concepción Arenal (escritora y poeta española)

Fue durante mis años de estudiante de la Carrera de Bioquímica en la Universidad de la Plata (Argentina), allá por el año 1991-1992 y de la boca de nada menos que de 2 enormes personas y profesores como la Dra. Nilda Fink y el Dr. Daniel Mazziotta que escuché por primera vez de la existencia de la IFCC, sigo acordándome de ese hecho con sorpresa porque me alucinó que hubiera una entidad que agrupara a los colegas de todo el mundo con objetivos científicos, y educativos. Hoy me encuentro siendo parte de esta institución como *Chair del Working Group for Ibero-American Nomenclature and Translations (WG-IANT)* y member del comité *Traceability in Laboratory Medicine (C-TLM)* este año no dejo de tener asombro ya que me encuentro que esta brillante institución cumple nada más y nada menos que 70 años de existencia.

En 1952, el profesor E.J. King, de *la Royal Postgraduate Medical School* de Londres, sugirió

que las entonces incipientes sociedades nacionales de química clínica se organizaran en un organismo internacional bajo los auspicios de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). Esto se logró el 24 de julio de 1952, en el Segundo Congreso Internacional de Bioquímica en París, con la formación de la Asociación Internacional de Bioquímicos Clínicos. Un año más tarde, en Estocolmo, se resolvió cambiar el nombre por el de Federación Internacional de Química Clínica, que se adoptó formalmente en la siguiente reunión, celebrada en 1955 en Bruselas.

Los objetivos iniciales de la Federación eran "hacer avanzar los conocimientos y promover los intereses de la bioquímica en sus aspectos clínicos (médicos)". En los primeros años, la IFCC estaba estrechamente asociada a la Comisión (más tarde Sección) de Química Clínica de la IUPAC, e inicialmente, el Comité de la IFCC estaba formado por los miembros de la Comisión de la IUPAC. Sin embargo, se reconoció que la IFCC debía independizarse, pero que mantendría sus contactos con la IUPAC a través de la afiliación como miembro asociado. En el año 1967 las dos organizaciones se separaron formalmente.

Con el tiempo, la estructura organizativa de la IFCC evolucionó de forma que sus esfuerzos en materia de ciencia, educación y publicaciones, así como sus asuntos financieros, y las actividades de los congresos fueron tratados por Divisiones o Comités. En la actualidad, la IFCC es una Federación de 91 Sociedades de Química Clínica y Medicina de Laboratorio y 16 Miembros Afiliados, que representan a unos 45.000 profesionales de la bioquímica clínica individuales, científicos de laboratorio y médicos de laboratorio, y 46 Miembros Corporativos que cubren las principales áreas de desarrollo del laboratorio clínico.

Hoy la Institución nos encuentra trabajando bajo la dirección del Dr. Prof. Adeli Khosrow y colaboradores con un altísimo nivel de jerarquía científica, de promoción y comunicación de la ciencia aplicada a la salud.

Como *Chair* del WG-IANT me permito hablar en nombre de los miembros iberoamericanos de lo que estoy seguro ninguno de ellos dudará en ser parte de esta celebración, homenaje y ser partícipe de las congratulaciones pertinentes a la IFCC por tantos años de servicio a los colegas. Los invito a ver el reportaje que le hiciera nuestro miembro, la Dra. Maria del Carmen Pasquel al actual presidente en:

<https://vimeo.com/730221745>



Felicitaciones a la IFCC y los próximos años nos encontraremos trabajando juntos por el bien de los pacientes y la ciencia aplicada a la salud.



Actual Junta Directiva (2021-2023)



Presidentes de la IFCC desde 1952 hasta la actualidad

# LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA ASUME EL SEGUNDO MANDATO EN EL COMITÉ EJECUTIVO DE LA CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA (COLABIOCLI) PERIODO 2022 – 2024

## SOCIEDAD BOLIVIANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

### ASPECTOS HISTÓRICOS

La SOCIEDAD BOLIVIANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA fue fundada el 16 de febrero de 1969, con la participación de representantes bioquímicos de los nueve departamentos de Bolivia; fue en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra donde nació nuestra Entidad Nacional, con el único objetivo de conformar una asociación que congregara a todos los profesionales Bioquímicos, Bioquímicos – Farmacéuticos del país, que se dedicaran al Laboratorio de Análisis Clínicos.

La SOCIEDAD BOLIVIANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA ha cumplido 53 años ininterrumpidos de existencia. Cuenta con un estatuto orgánico y varios reglamentos que regulan la actividad de la entidad científica, de los profesionales bioquímicos de nuestro país, en aspectos referidos al ejercicio profesional, categorización y otros que se aplican a los profesionales que prestan sus servicios, tanto en el área privada, como en instituciones públicas de Bolivia.

A lo largo de su historia, se organizaron 17 Congresos Nacionales Ordinarios, Jornadas Científicas Nacionales de actualización profesional, cursos, seminarios y talleres con participación de Profesionales Nacionales e Internacionales. Nuestra entidad es miembro pleno de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina del Laboratorio (IFCC), de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI), y algunos miembros son también parte de Sociedad Española de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (SEQC-ML).

Nuestra Entidad en los últimos años ha ocupado cargos como 1° y 3° Vocal; Vicepresidencia y la Presidencia de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI), en la actualidad, nuevamente ocupa la Presidencia por la Gestión 2022-2024, es decir Bolivia asumirá su segundo mandato consecutivo a la cabeza del Comité Ejecutivo de la COLABIOCLI.

La Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica, es una entidad de carácter científico, académico y gremial que agrupa a los profesionales Bioquímicos, Bioquímicos-Farmacéuticos, con Diploma Académico y Título en Provisión Nacional. Sin propósitos políticos, raciales y religiosos, sus afiliados tendrán los derechos y obligaciones que se establezcan en sus Estatutos y la Constitución Política del Estado Plurinacional de Bolivia, leyes, decretos y demás disposiciones conexas.

Son instituciones y organizaciones dependientes de la Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica:

- a) Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC).
- b) Comité de Acreditación de Laboratorios Clínicos (CALC).
- c) Comité de Normalización Técnica de Laboratorios Clínicos (CNTLC).
- d) Comité de Certificación de la Profesión del Bioquímico (CCPB).
- e) Programa Boliviano de Educación Continua (PROBOECO).

## LA MISIÓN DE SOBOBIOCLI

Es la entidad de carácter científico, académico que agrupa a los profesionales Bioquímicos y Bioquímicos-Farmacéuticos, que fomenta el estudio, progreso, desarrollo, tanto científico como académico de la Bioquímica, impulsando así la superación y capacitación continua de sus miembros, bajo principios de conciencia ética profesional y un amplio espíritu de solidaridad, participando activamente en el desarrollo de proyectos que apoyen a los planes nacionales de salud, coadyuvando así, en la prevención, promoción y protección de la salud de la población boliviana.

## LA VISIÓN DE SOBOBIOCLI

Es constituirse en la entidad nacional de carácter científico académico de mayor liderazgo y representatividad de los profesionales Bioquímicos de Bolivia.

## EL NUEVO COMITÉ EJECUTIVO DE LA CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

Bolivia, después de una gestión compleja para todas las entidades Latinoamericanas en general, y de la *CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA (COLABIOCLI)* en particular como consecuencia de la pandemia del COVID-19; nuevamente, y por el apoyo de todos los países de la región, ocupará la Presidencia de la *COLABIOCLI*, la misma que nuevamente se le ha confiado al Dr. Álvaro Justiniano Grosz.

En Asamblea Ordinaria que la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica llevó a cabo en el marco del XXV Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica en la ciudad de León-Guanajuato-México el reciente pasado 1° de abril del año actual, *COLABIOCLI* procedió a la renovación de su Comité Ejecutivo para el período 2022 – 2024, de acuerdo a lo previsto en sus estatutos y reglamentos.

Por una amplia mayoría de votos de los asambleístas presentes, la Entidad Boliviana, Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica (*SOBOBIOCLI*) fue reelecta como Entidad Nacional Ejecutiva para un segundo mandato, quedando constituido el Comité Ejecutivo de la *COLABIOCLI* de la siguiente manera:

## COMITÉ EJECUTIVO

Presidente:  
Dr. Álvaro Justiniano Grosz (Bolivia)

Vicepresidente:  
Dr. Luiz Fernando Barcelos (Brasil)

Secretaria General:  
Dra. Carola Briancon Ayo (Bolivia)

Tesorera:  
Dra. Lisandra Morales Jurado (Bolivia)

Vocal 1°:  
Dra. Marlene Vélez de la Vega (Colombia)

Vocal 2°:  
Mgter. Gloria Saucedo B (Panamá)

Vocal 3°:  
Bqca. María Cecilia López (Argentina)

## COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

M. en E. QFB. María Jezabel Vite Casanova (México)  
Dra. Tamara Andrade (Ecuador)  
QFMB Fernando Antúnez (Uruguay)

*COLABIOCLI*, abordará las líneas trazadas en su *PLAN ESTRATÉGICO* para los próximos años. Se piensa trabajar con una visión objetiva de nuestra entidad, que refleje el poder desarrollar temas de manera inmediata, a mediano y largo plazo, la cual se reflejaría de la siguiente forma: *Una organización promotora de la mejora continua de la calidad, el desarrollo integral del laboratorio clínico, con fuerte liderazgo, marcando temas de agenda y con la participación de las entidades nacionales integrantes de COLABIOCLI.*

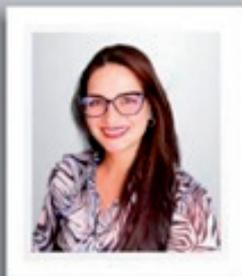
Esta visión permite elaborar un marco global de estrategias, actividades que harán posible plasmar las mismas en un plan de acción que defina acciones concretas, responsables y plazos para el cumplimiento de las metas trazadas. En el marco general del plan se definieron nueve pilares fundamentales:

1. Fortalecimiento de la imagen institucional de *COLABIOCLI*.
2. Fortalecimiento de las asociaciones miembros de *COLABIOCLI* y otras asociaciones profesionales.
3. Énfasis en la participación de jóvenes profesionales al interior de la Confederación.

## COMITE EJECUTIVO 2022 - 2024



Dr. Alvaro Justiniano Grosz  
Presidente



Dra. Carolina Briangon Ayo  
Secretaria General



Dr. Luz Fernando Barcelos  
Vicepresidente



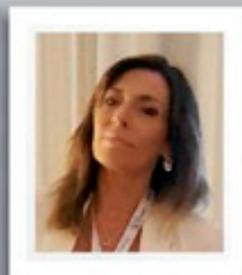
Dra. Lisandra Morales Jurado  
Tesorera



Dra. Mariene Velez de la Vega  
Vocal 1°

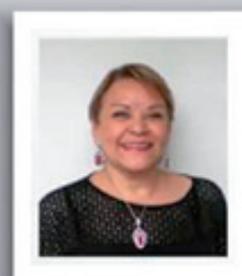


MSc. Gloria Y. Saucedo B.  
Vocal 2°



Bqca. Maria Cecilia López  
Vocal 3°

## COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS



M. en E. QFB. María Jezabel Vite  
Casanova



Dra. Tamara Andrade



Q.F.M.B. Fernando Antúnez

4. Promover el fortalecimiento de las normativas y marcos regulatorios nacionales, tendientes al reconocimiento de sistemas de gestión de la calidad en los laboratorios de análisis clínicos en Latinoamérica.
5. Fortalecer estructuras nacionales de los países miembros de COLABIOCLI, que promuevan la mejora continua de la calidad.
6. Fortalecer el rol de los profesionales de laboratorio como parte fundamental del equipo de salud.
7. Identificar temas de agenda dentro de COLABIOCLI, para ampliar los alcances del laboratorio en los países de Latinoamérica.
8. Desarrollar programas de capacitación continua, facilitando el acceso de los diferentes países miembros de COLABIOCLI.

9. Fortalecer las relaciones con Universidades e instituciones científicas.

Todas estas estrategias definidas, serán base fundamental del nuevo accionar de nuestra entidad en Latinoamérica, elementos que permitirán que nuestra institución cumpla un nuevo rol, más ágil y dinámico, compenetrado con las entidades de los diferentes países en América Latina.

*Dr. Álvaro Justiniano Grosz*

PRESIDENTE COLABIOCLI



COMITÉ EJECUTIVO CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA (COLABIOCLI) Y FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE QUÍMICA CLÍNICA RENOVACION CONVENIO COOPERACION DURANTE EN EL XXV CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA LEÓN - GUANAJUATO MEXICO



COMITÉ EJECUTIVO CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA (COLABIOCLI) REPRESENTANTE DE OPS DURANTE EL XXV CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA. LEÓN - GUANAJUATO MEXICO



DIFERENTES PAÍSES PARTICIPANTES EN LA ASAMBLEA ORDINARIA DE LA CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA, DURANTE EL XXV CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA LEÓN. - GUANAJUATO MEXICO

# PREMIO AL MEJOR ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PUBLICADO EN LA REVISTA *European Journal of Clinical Investigation* en el año 2021



Durante el reciente Congreso de la Sociedad Europea de Investigación Clínica (ESCI), celebrado en Bari del 8 al 10 de junio, el artículo “*Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCOVID study*”, cuyo primer autor es el Dr. Luis García de Gadiana Romualdo, especialista del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía (Cartagena) y miembro de la Comisión de Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica de la SEQC<sup>ML</sup>, recibió el premio al mejor artículo de investigación clínica publicado durante el año 2021 en la revista *European Journal of Clinical Investigation*.

Dicho artículo es uno de los tres manuscritos publicados en revistas internacionales a partir de los datos obtenidos en el Registro multicéntrico BIOCOVID, una iniciativa de los profesionales de la Medicina de Laboratorio en España en la que participaron 32 hospitales de 9 comunidades autónomas y que recibió el auspicio, entre otras sociedades, de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC<sup>ML</sup>). El objetivo principal de dicho estudio fue evaluar la utilidad de una serie de marcadores bioquímicos, hematimétricos y de coagulación, fácilmente disponibles en un laboratorio de urgencias, para la estratificación del riesgo en pacientes COVID-19 que requirieron ingreso hospitalario durante la primera ola de la pandemia en nuestro país. El registro BIOCOVID incluyó 2.783 pacientes COVID que requirieron ingreso hospitalario durante la primera ola en nuestro país y en los que, además de las variables analíticas, se recogieron diferentes variables demográficas y las principales comorbilidades que en los primeros estudios sobre la infección por SARS-CoV-2 demostraron estar asociadas con la mortalidad y las formas más graves de la enfermedad.

Por:

Dr. Luis García de Gadiana Romualdo

Miembro de la Comisión de Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica de la SEQC<sup>ML</sup>  
Facultativo Especialista de Área del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena  
Miembro de la Red Española de Investigación en COVID persistente (REiCOP)



Además del estudio premiado, a partir de los datos recogidos en el Registro BIOCOVID, se publicaron otros dos estudios en revistas internacionales. En el primero de ellos, el objetivo fundamental fue identificar mediante un análisis de regresión aquellas magnitudes de laboratorio que eran capaces de predecir el evento “mortalidad hospitalaria”. Además, la idea fundamental de los autores de este estudio era transmitir que la variabilidad en los métodos utilizados para la medida de dichas magnitudes de laboratorio, muy marcado en pruebas como la lactato deshidrogenasa o la ferritina, era un factor a considerar en la interpretación y análisis de estos datos en los estudios multicéntricos, lo cual no había sido tenido en cuenta en otros estudios con este tipo de diseño liderados por sociedades de carácter más clínico. Para corregir dicha variabilidad, los autores del estudio, en colaboración con los responsables del Programa de Garantía de Calidad de los Laboratorios Clínicos de la SEQC<sup>ML</sup>, realizaron un ajuste previo de los resultados comunicados por cada laboratorio para asegurar la transferibilidad entre estos y permitir también la interpretación de los resultados de otros estudios, teniendo en cuenta la metodología utilizada para la medición de esas magnitudes de laboratorio. En este estudio, 5 pruebas fueron identificadas como predictores independientes de mortalidad: creatinina, troponina, proteína C reactiva y recuento plaquetario.

Un segundo estudio evaluó la utilidad del dímero-D, marcador que estaría relacionado con el estado tromboinflamatorio asociado a la infección por SARS-CoV-2 en sus formas más graves, para predecir la mortalidad intrahospitalaria. Como previamente habían advertido autores de prestigio como los doctores Favalaro y Tachil en una editorial publicada en *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, algunos de los estudios que habían confirmado la utilidad pronóstica de este biomarcador adolecían de errores metodológicos que podían conducir a una interpretación incorrecta de los resultados, como la forma inadecuada de expresar las unidades de este biomarcador en los distintos estudios o la falta de información respecto a los métodos analíticos empleados para su medición. Esta segunda circunstancia es de extraordinaria importancia, especialmente en estudios multicéntricos en los que diferentes ensayos habían sido utilizados para medir las concentraciones de dímero D. Ello es debido a la falta de estandarización de la medición de dímero D, relacionada con la heterogeneidad de los productos de la degradación de la fibrina y las diferencias en los anticuerpos utilizados para su identificación en los distintos ensayos, lo que conduce a una elevada variabilidad inter-ensayo e impide la transferibilidad entre los resultados medidos. Para mejorar dicha transferibilidad, se ha propuesto armonizar la medición de dímero D mediante la conversión de las concentraciones medidas a una escala común, aplicando un factor de conversión. Esta propuesta fue la adoptada por los autores y para ello el Dr. Daniel

Morell García, especialista en Análisis Clínicos del Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca) y también miembro de la Comisión de Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica de la SEQC<sup>ML</sup>, diseñó una metodología que permitió la armonización de los resultados y utilizar en un mismo estudio los valores medidos mediante 4 ensayos diferentes. La conclusión principal de dicho estudio fue que una concentración de dímero D, expresada en unidades FEU  $\geq 0,945$  mg/L, concentración muy similar a la previamente comunicada en otros estudios, era un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria, aunque la capacidad predictiva de este biomarcador fue moderada, con un área bajo la curva ROC de 0,645.

Finalmente, el estudio que resultó premiado se planteó como objetivos valorar la incidencia del daño miocárdico, definido por la concentración de troponina en la población del estudio, y analizar la asociación de dicho daño con la mortalidad hospitalaria, así como la posible influencia del uso de puntos de corte estratificados por sexo, como recomienda la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC).

El estudio, que incluyó 1.280 pacientes, confirmó la elevada incidencia de daño miocárdico en los pacientes COVID-19, que fue mayor en el subgrupo de pacientes en el que se utilizó troponina T como indicador del mismo. El uso de puntos de corte estratificados por sexo aumentó ligeramente el porcentaje de pacientes con daño miocárdico. Además, la troponina, medida en las primeras 24 horas de ingreso fue una herramienta útil para la estratificación del riesgo, siendo la variable que mayor información aportaba al modelo predictivo final. Estos resultados se confirmaron para ambas troponinas, I y T, y con independencia del uso o no de valores estratificados por sexo.

Como primer autor de los artículos del Registro BIOCOVID, me gustaría aprovechar la oportunidad que me brinda la revista *Diagnostico in Vitro* (DIV) para agradecer la participación en este estudio de un gran número de colegas de profesión, junto con los que he querido transmitir y dar visibilidad a la importancia que, más allá por supuesto del diagnóstico de la infección, ha tenido la Medicina de Laboratorio durante esta pandemia, como elemento del sistema de salud que ha sido capaz de generar y proporcionar a los clínicos gran cantidad de información para evaluar la progresión de la enfermedad y desarrollar herramientas de estratificación del riesgo de los pacientes COVID-19.



Foto 1. El Dr. García de Guadiana Romualdo con el premio recibido de la ESCI

# REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LAS BASES MOLECULARES DEL ESTRÉS OXIDATIVO

## AUTORES

Fort-Gallifa I., Calmarza P., Montolio-Breva S., Bravo A., Llorente-Martín, E., Pozo-Giráldez A., Sienes-Bailo P., Sánchez-Pascuala Callau J.J., Vaquer-Santamaría J.M., Dayaldasani-Khialani A., Cerdá-Micó C., Camps- Andreu J., Sáez-Tormo G.

**Isabel Fort Gallifa:** Laboratori Clínic ICS Camp de Tarragona - Terres de l'Ebre - Hospital Universitari Joan XXIII, Unitat de Recerca Biomèdica, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España. Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Pilar Calmarza:** Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Centro de Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Silvia Montolío Breva:** Laboratori Clínic ICS Camp de Tarragona - Terres de l'Ebre – Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona. Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Adrián Bravo Gómez:** Servicio Bioquímica Clínica. Hospital general universitario Gregorio Marañón, Madrid, Comisión Estrés Oxidativo, Comisión Elementos traza SEQC-ML, Barcelona, España.

**Elena Llorente Martín:** Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Adela Pozo Giráldez:** Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia, Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Paula Sienes Bailo:** Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Joan José Sánchez-Pascuala Callau:** Laboratori Clínic ICS Camp de Tarragona - Terres de l'Ebre – Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Juana María Vaquer Santamaría:** Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia, Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Anita Dayaldasani Khialani:** UGD de Laboratorio, Hospital Universitario Regional de Málaga. Comité de Educación y Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Concha Cerdá Micó:** Directora Médica Asistencial del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Jordi Camps:** Unitat de Recerca Biomèdica, Hospital Universitari Sant Joan, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

**Guillermo Sáez Tormo:** Dto. de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina y Odontología-INCLIVA, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Dr. Peset-FISABIO, Universitat de Valencia, Comisión Estrés Oxidativo, SEQC-ML, Barcelona, España.

## TÍTULO ABREVIADO

Short title

Bases moleculares del estrés oxidativo.  
Molecular bases of oxidative stress.

## RESUMEN

Abstract

Los radicales libres son compuestos fisiológicamente producidos, lo que los convierte en elementos fundamentales para la vida.

Para conseguir una óptima concentración de especies radicalarias es necesario que su producción y los mecanismos antioxidantes endógenos y exógenos estén perfectamente equilibrados.

La ruptura del equilibrio homeostático induce el conocido estrés oxidorreductor o alteración redox celular, mecanismo subyacente en la patogenia de la mayoría de las enfermedades y procesos clínicos, entre estos destacan los procesos inflamatorios, cardiometabólicos, neurodegenerativos, envejecimiento y cáncer.

Mediante este trabajo se pretende realizar una revisión sobre los mecanismos y moléculas implicadas en la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, analizando las bases moleculares de su acción sobre macromoléculas y mecanismos biológicos para mantener el óptimo balance redox.

El objetivo es la descripción de los procesos oxidorreductivos que pueden inducir desequilibrios iniciadores de patologías para establecer las bases moleculares en las que se encuentran implicados los procesos redox.

Free radicals are compounds produced physiologically, fact which makes them essential elements for life.

To achieve an optimal concentration of radical species is necessary that their production and the endogenous and exogenous antioxidant mechanisms are perfectly balanced.

Disruption of this homeostatic balance induces a mechanism known as oxidoreductive stress or cellular redox alteration, an underlying mechanism in the pathogenesis of the vast majority of the diseases and clinical processes such as inflammatory, cardiometabolic, neurodegenerative, aging and cancer processes.

This document is a review of the mechanisms and molecules involved in the production of reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS) and analyze the molecular bases of their action on macromolecules and biological mechanisms to maintain optimal redox balance.

The aim is the description of the oxidoreductive processes that can induce initiating imbalances of pathologies to establish the molecular bases in which the redox processes are involved.

## PALABRAS CLAVE

Estrés oxidativo; estrés nitrosativo; mitocondria; sistemas de defensa antioxidante.

## Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico  
 ATP: adenosín trifosfato  
 CD: dienos conjugados  
 EO: estrés oxidativo  
 EN: estrés nitrosativo  
 GC-MS: cromatografía de gases-espectrometría de masas  
 GCS:  $\gamma$ -glutamil cisteinil sintetasa  
 GPx: glutatión-peroxidasa  
 GR: glutatión reductasa  
 GSH: glutatión reducido  
 GSSG: glutatión oxidado  
 GST: glutatión-S-transferasa  
 G6PDH: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa  
 HPLC: cromatografía líquida de alta eficiencia  
 HNE: 4-hidroxinonenal  
 LC-MS: cromatografía líquida-espetrometría de masas  
 LDL: lipoproteínas de baja densidad  
 MDA: malonaldehido  
 NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato  
 NF- $\kappa$ B: factor nuclear- $\kappa$ B  
 NOS: óxido nítrico sintasa  
 NO: óxido nítrico  
 ORS: estrés oxidorreductor  
 PUFA: ácidos grasos poliinsaturados  
 ROS: especies reactivas de oxígeno  
 RL: radicales libres  
 RNS: especies reactivas de nitrógeno  
 RS: receptores *scavenger*  
 TRX: tiorredoxina  
 8-oxo-dG: 8-oxo-2-desoxiguanina

## Introducción

Desde hace varios siglos se conoce al oxígeno como elemento vital para el metabolismo energético mitocondrial. Está implicado en prácticamente todas las células de nuestro organismo en procesos bioquímicos clave para la conversión oxidativa de los combustibles químicos de nuestra dieta en energía biológicamente utilizable, adenosín trifosfato (ATP).

Otto Warburg, Premio Nobel de Fisiología-Medicina en 1931, describió los sistemas enzimáticos que forman parte del proceso respiratorio que media esta conversión y su discípulo Hans A. Krebs, descubridor del ciclo que lleva su nombre, contribuyó con una genial visión del metabolismo intermediario al establecer la conexión definitiva entre el final de los esqueletos carbonados de los tres principios inmediatos y la liberación de anhídrido carbónico, en el proceso de la respiración celular, siendo galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1953 (1).

Por otra parte, desde la primera aparición en la literatura científica del término “estrés oxidativo” (EO), utilizado por Ernst Beutler en la década de los setenta, y posteriormente definido por Helmut Sies como un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad defensiva de los sistemas antioxidantes, la investigación biomédica ha demostrado la presencia de este fenómeno como mecanismo subyacente en la patogenia de muchas enfermedades y procesos clínicos, entre los que destacan por su incidencia e importancia los procesos inflamatorios en general, las enfermedades cardiometabólicas, los trastornos neurodegenerativos y el cáncer, así como todas aquellas enfermedades asociadas al envejecimiento.

Durante los últimos años el EO ha experimentado cambios, tanto conceptuales como en su aplicación práctica. Hoy sabemos que el equilibrio homeostático intra y extracelular puede verse afectado por una sobreproducción de moléculas oxidantes, pero también por un exceso de agentes reductores, habiéndose introducido el término de estrés oxireductivo (ORS), definido como el mecanismo de alteración redox celular, a partir del cual se generan toda una serie de patologías asociadas. De esta forma, ha podido definirse un nuevo concepto, la “patología o enfermedad redox” (figura 1).

No obstante, pese al conocimiento de que las alteraciones redox representan un mecanismo distorsionador de las señales de transducción y expresión génica y su vinculación con los procesos degenerativos y comorbilidades asociadas, la aplicación de los productos de oxidación en la investigación translacional no ha conseguido respaldo suficiente para su incorporación como herramienta diagnóstica y aplicación clínica.

El EO, es actualmente, un término clásico dentro de la investigación básica y clínica translacional, y podemos afirmar que ha alcanzado su máxima

expresión e importancia durante las dos últimas décadas del siglo XXI. El ejemplo más representativo de esta inequívoca relevancia es el descubrimiento del factor HIF1 (*Hypoxia Inducible Factor 1*) por los investigadores merecedores del Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2019, los profesores Gregg Semenza, William Kaelin y Sir Peter Ratcliffe, al descubrir la maquinaria molecular que regula la expresión de genes sensibles a los cambios en los niveles de oxígeno.

## 1. Mitocondria y función mitocondrial como mecanismo generador de radicales libres (RL)

Las mitocondrias son orgánulos que aparecen en la mayor parte de las células eucariotas cuyos orígenes los encontramos en la teoría endosimbionte y que están formadas por la membrana mitocondrial externa (MME), muy permeable y rica en porina, proteína responsable de la estructura de los canales acuosos que se encuentran en la bicapa lipídica y que le confiere permeabilidad a moléculas pequeñas (<5.000 Da); la membrana mitocondrial interna (MMI), altamente impermeable, incluso al paso de iones y moléculas pequeñas, condición que se asocia a su capacidad para favorecer el gradiente de protones entre la matriz mitocondrial (MM), espacio interno delimitado por la MMI, y el espacio intermembrana (EI)(1).

La MMI posee numerosos pliegues hacia el interior llamados crestas mitocondriales, donde se sitúan los complejos funcionales de la cadena de transporte de electrones (CTE) y la ATP sintasa.

En la MM se encuentra el ADN mitocondrial, los ribosomas y las enzimas fundamentales para las rutas metabólicas.

Entre las funciones mitocondriales encontramos la degradación de ácidos grasos mediante la  $\beta$ -oxidación y el almacenamiento de calcio intracelular. La principal finalidad de las mitocondrias es la biosíntesis de ATP, su génesis está facilitada por la actividad de la CTE junto a la ATP sintasa en el proceso denominado fosforilación oxidativa (FO), responsable de la formación del 90% de las ROS que acontecen globalmente en la célula (2).

Clásicamente se ha considerado a los complejos I y III de la CTE como los dos centros primordiales generadores de ROS, donde se producen grandes cambios en la energía potencial de los electrones debido a la reducción del oxígeno, siendo el potencial redox generado en ellos crucial para la formación de RL.

Los últimos estudios sugieren que la producción de ROS por el complejo II alcanza niveles similares al complejo I mediante mecanismos en los que se encuentran implicados succinato y ubiquinona (3,4).

El complejo I es multimérico, formado por 45 cadenas polipeptídicas y contiene un flavín mononucleótido (FMN) como grupo prostético (cofactor) y 8 grupos de hierro-azufre que están implicados en la formación de ROS.

El complejo III está formado por 11 subunidades. Tres de estas, el citocromo B, el C1 y la proteína Riskie, tienen función transportadora de electrones y poseen grupos prostéticos. En este complejo, se produce un conjunto de reacciones más abstracto donde participa el ciclo de ubiquinona (ciclo Q) en su estado de ubisemiquinona (semireducida), en la génesis de radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) en la MMI y MME. En la figura 2 (5) se muestra la estructura de la mitocondria.

Diversos mecanismos de disfunción mitocondrial han sido identificados en diferentes grupos de patologías como uno de los mecanismos implicados en la génesis de las mismas (6-9).

## 2. Tipos de RL

En los seres vivos, los RL provienen de procesos fisiológicos principalmente asociados al oxígeno.

La medición directa de la concentración de RL es compleja y no asequible a la mayoría de los laboratorios. La resonancia paramagnética de

electrón espín libre es una técnica dificultosa basada en la absorción electromagnética de la radiación por una muestra paramagnética, tales como las especies con uno o más electrones desapareados, cuando ésta se localiza en un campo magnético. Incluye la estabilización de las especies radicalarias y su posterior medición (10).

Debido a la dificultad intrínseca de esta metodología, los esfuerzos se han centrado en la medición de los procesos de EO y estrés nitrosativo (EN) mediante vías alternativas. La medición de los productos estables de reacciones de las ROS y especies reactivas de nitrógeno (RNS) con macromoléculas puede determinarse mediante tecnología relativamente sencilla y habitualmente disponible en los laboratorios clínicos.

### a. ROS

Las ROS pueden ser generadas endógenamente mediante la cadena de transporte electrónico mitocondrial y oxidasas NADPH, o bien exógenamente por radiación, contaminantes del aire y ciertos xenobióticos que experimentan ciclos continuos de reducción-oxidación.

Estas especies en los sistemas biológicos se clasifican en radicalarias o no radicalarias (tabla 1).

Entre el 1-2% del  $O_2$  que consumimos se reduce a través de vías sucesivas de ganancia de un electrón, convirtiéndose en el anión radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), considerado precursor de muchas de las ROS (11).

El radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ) es una especie más reactiva/oxidante que el  $O_2^{\cdot-}$  y, por ello,

Tabla 1:  
Principales ROS con importancia biológica encontradas en los sistemas vivos.

ROS Radicales	Símbolo	ROS No Radicales	Símbolo
Superóxido	$O_2^{\cdot-}$	Oxígeno singlete	$^1O_2$ (1Δg)
Hidroxilo	$\cdot OH$	Peróxido de hidrógeno	$H_2O_2$
Hidroperoxilo	$HO\cdot_2$	Ácido hipocloroso	$HClO$
Peroxilo	$ROO\cdot$	Ozono	$O_3$
Alcoxilo	$RO\cdot$		
Hidroperóxido	$HOO\cdot$		
Anión carbonato	$CO_3^{\cdot-}$		

considerada la responsable de los efectos citotóxicos de las ROS.

Las reacciones de las ROS con biomoléculas generan productos secundarios electrón-deficientes lo que les confiere alta reactividad, iniciando de nuevo un ciclo de oxidación.

## b. RNS

Dentro de las RNS, la considerada más importante es el óxido nítrico ( $\text{NO}\cdot$ ), por su implicancia como molécula de señalización en procesos biológicos, tales como el control de la presión sanguínea, la inhibición de la agregación plaquetaria y la neurotransmisión.

Se forma a partir de la conversión de la L-arginina en L-citrulina, gracias a la óxido nítrico sintasa (NOS), enzima de la que encontramos cuatro isoformas: nNOS, tipo I o neuronal, eNOS, tipo III o endotelial, mitNOS o mitocondrial, localizada en la mitocondria, todas constitutivas y reguladas por la concentración intracelular de calcio libre, la iNOS, tipo II o inducible, no regulada por calcio sino por citocinas o productos bacterianos (12).

Las RNS en los sistemas biológicos también pueden clasificarse en especies radicalarias o no radicalarias (13) (tabla 2).

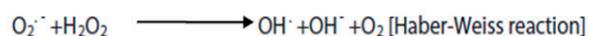
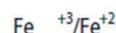
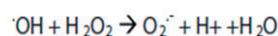
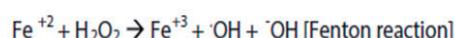
El  $\text{NO}\cdot$  es considerado el precursor de las RNS generadas en su mayoría por su reactividad con las ROS.

## 3. Reacciones químicas generadoras de radicales

Dentro de las reacciones más relevantes se encuentran la generación de peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

A partir del  $\text{O}_2$  mediante el radical hidroperóxido a pH 7,4 se genera  $\text{O}_2\cdot^-$ , este puede transformarse en peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) gracias a la enzima superóxido dismutasa (SOD).

Si el  $\text{H}_2\text{O}_2$  interactúa con  $\text{Fe}^{+2}$  (reacción de Fenton) forma  $\cdot\text{OH}$ , un fuerte oxidante que es convertido en agua por la enzima catalasa (figura 3)(14,15).



El  $\text{H}_2\text{O}_2$  es la ROS intracelular más abundante y un importante agente de señalización intracelular, este difunde libremente y puede reaccionar con el  $\text{O}_2\cdot^-$  para formar  $\cdot\text{OH}$  mediante la reacción de Haber-Weiss.

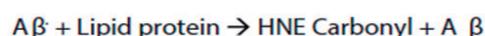
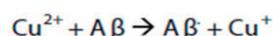
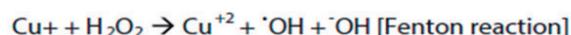
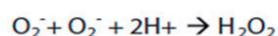
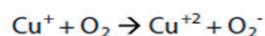
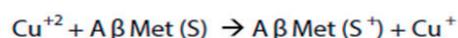


Tabla 2:

Principales RNS de importancia biológica encontrados en los sistemas vivos.

RNS Radicales	Símbolo	RNS No Radicales	Símbolo
Óxido nítrico	$\text{NO}\cdot$	Peroxinitrilo	$\text{ONOO}^-$
Dióxido de nitrógeno	$\text{NO}_2\cdot$	Ácido peroxinitroso	$\text{ONOOH}$
		Catión nitroso	$\text{NO}^+$
		Catión nitronio	$\text{NO}_2^+$
		Catión nitroxilo	$\text{NO}^-$
		Tetraóxido de dinitrógeno	$\text{N}_2\text{O}_4$
		Trióxido de dinitrógeno	$\text{N}_2\text{O}_3$
		Cloruro de nitrilo	$\text{NO}_2\text{Cl}$

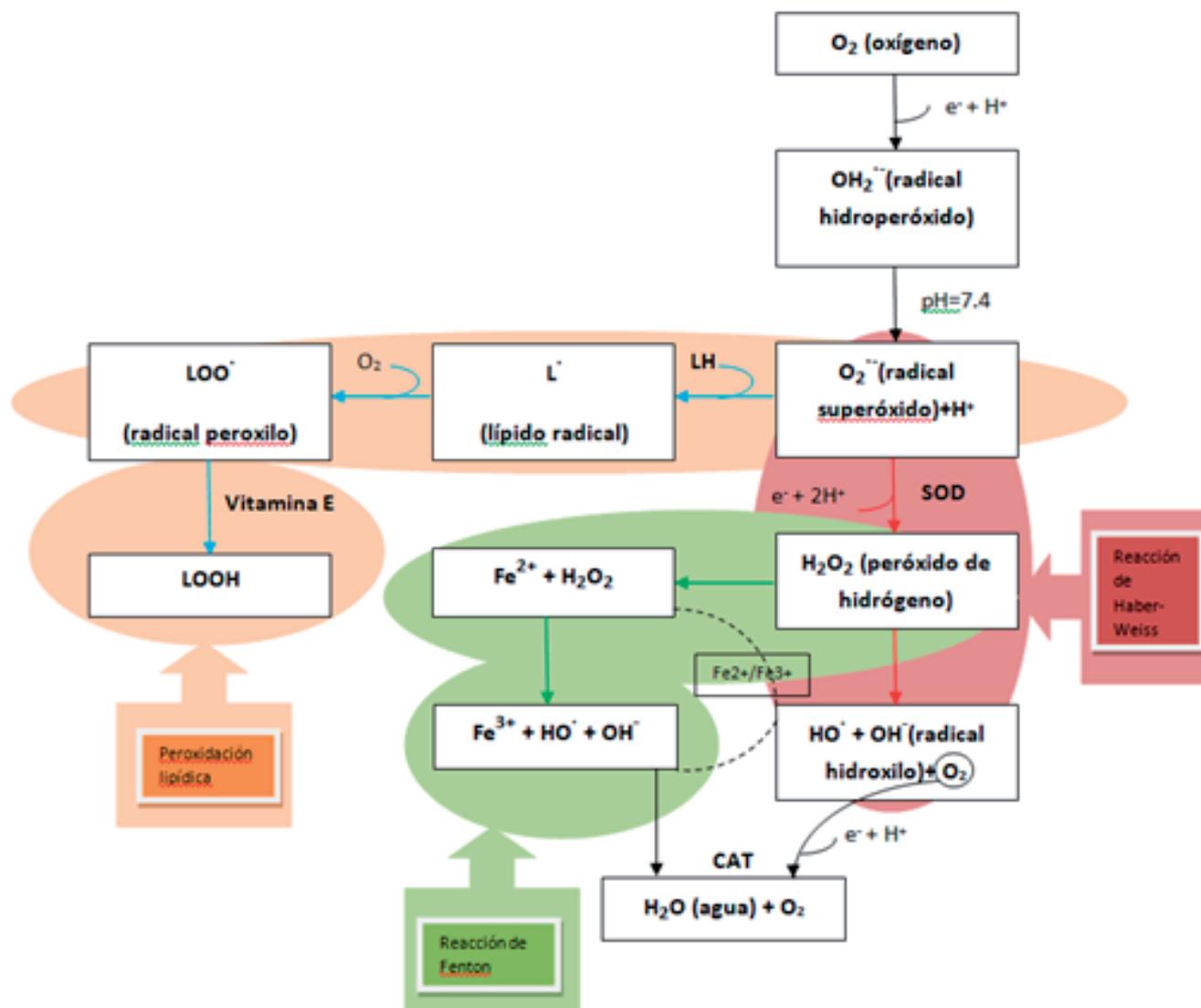


Figura 3.

Representación de las reacciones químicas moleculares más relevantes a nivel intracelular implicadas en la formación de ROS. Adaptada de Reacciones originarias de ROS.

Las reacciones de Fenton y de Haber-Weiss juegan un importante papel en el EO y están involucradas en numerosas patologías (16).

Además, el radical  $O_2\cdot^-$  está implicado en tres tipos de reacciones químicas: abstracción de hidrógeno y reacciones de adición y de oxidación, tal y como se muestra en la figura 3.

Cuando la producción de este radical  $O_2\cdot^-$  excede la capacidad detoxificadora, éste puede reaccionar con  $NO\cdot$  produciendo  $ONOO^-$ , otra especie potencialmente oxidante que participa en la progresión de patologías vasculares, lesiones por isquemia-reperusión, inflamación, shock circulatorio, el dolor y la neurodegeneración (17).

#### 4. Acciones biológicas y efectos tóxicos: modificación oxidativa de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos

Actualmente sabemos que el balance oxidativo celular es fundamental para la regulación metabólica y por tanto para la vida. Si el equilibrio entre los sistemas oxidantes y antioxidantes se desplaza a favor de los primeros, por producción excesiva de ROS o RNS o por disminución de los mecanismos antioxidantes, se induce una situación conocida como EO o EN (18).

El EO/EN afecta inicialmente a macromoléculas y posteriormente a las funciones de los distintos compartimentos intracelulares, lo que puede desembocar en la muerte celular o apoptosis (19).

Cuando el oxígeno reacciona con los electrones desapareados de las moléculas se transforma en ROS con funciones cruciales para mantener la homeostasis celular, la señalización y respuestas biológicas como la diferenciación, migración y proliferación celular. También ejercen su función a través de la regulación redox los canales iónicos y los factores de transcripción, elementos necesarios para los procesos biosintéticos (20,21).

Se puede afirmar que las ROS tienen un comportamiento dual, la exposición prolongada a concentraciones elevadas de RL puede producir daños en las macromoléculas, provocando una disrupción del sistema biológico, pero una concentración moderada es fundamental para la regulación de las cascadas de señalización.

Esta especificidad biológica se logra mediante la cantidad, duración y localización de la producción de ROS.

El acúmulo de ROS/RNS puede reaccionar químicamente con macromoléculas, tales como lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos, originando como consecuencia de su interacción efectos citotóxicos (13,22,23) (tabla 3).

#### 4.1. Modificaciones lipídicas

En la última década se ha consolidado la teoría oxidativa de la arteriosclerosis que considera la lesión arterial inicial, la estría grasa y su progresión a la placa de ateroma íntimamente asociadas al acumulo de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que han sido mínimamente oxidadas a macrófagos (24).

La oxidación de LDL está mediada por RL que producen numerosos cambios estructurales, dependientes de un evento inicial común: la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en las partículas LDL.

El proceso resultante del ataque a los lípidos de membrana por las ROS se denomina peroxidación lipídica, donde el protagonista es el radical  $O_2^-$ . La lipoperoxidación cambia las propiedades de la membrana, pudiendo inactivar sus receptores o enzimas, para alterar la función celular normal (25).

Algunos de los productos de la lipoperoxidación mantienen una reactividad importante en la iniciación de reacciones en cadena, propagando el poder oxidante de las ROS a estructuras próximas y alejadas del foco inicial.

Uno de los productos finales más importantes es el malonaldehído (MDA), muy tóxico por su alta reactividad con proteínas y ADN. El MDA produce modificación de las bases nitrogenadas generando productos altamente mutagénicos y carcinogénicos (18).

Este proceso también genera aldehídos insaturados, isoprostanos y sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico capaces de deshabilitar las proteínas celulares (26).

La LDL-oxidada por sí misma ya es un estímulo potente para la formación vascular de ROS, generando un círculo continuo, las ROS sustraen un hidrogenión ( $H^+$ ) de un doble enlace en los PUFA e inician la oxidación de LDL, y posteriormente se da una reordenación molecular que forma dobles enlaces conjugados, conocidos como dienos conjugados (CD) (27).

Tras la primera fase de iniciación se da una segunda fase rápida de propagación que implica la abstracción de otro  $H^+$  por el radical peroxil ( $LOO\cdot$ ) de otro PUFA, formando los hidroperóxidos lipídicos.

Sigue una fase de descomposición en la que se rompen los dobles enlaces formándose aldehídos. Los

Tabla 3:

Efectos del daño oxidativo en macromoléculas. Adaptada de la cita bibliográfica (20).

<b>Daño oxidativo en lípidos</b>
· Mediante diferentes mecanismos de reacción de ROS con ácidos grasos de la membrana lipídica genera desestructuración de la membrana y finalmente la muerte celular
· En los alimentos la peroxidación lipídica causa el desarrollo de olores y sabores desagradables
<b>Daño oxidativo en proteínas</b>
· Modificaciones específicas en aminoácidos
· Fragmentación de la cadena peptídica
· Agregación de productos reticulados
· Alteración de la carga eléctrica
· Incremento de la susceptibilidad a la proteólisis
· Destrucción de la función enzimática por la oxidación de los centros Fe-S causada por el $O_2^-$
· La oxidación de aminoácidos específicos de proteínas actúa como marca para la degradación por proteasas específicas
· La oxidación de aminoácidos específicos conduce a la reticulación
<b>Daño oxidativo en DNA</b>
· Deleciones, mutaciones y translocaciones en DNA
· Ruptura de las hebras de DNA
· Reacción cruzada entre DNA y proteínas

principales son: MDA, 4-hidroxinoneal (HNE) y hexanal, que pueden reaccionar con los grupos amino de la Apo B100.

Durante el proceso de oxidación de LDL también se producen cambios en su mitad proteica, roturas del esquema peptídico y derivatización de algunos aminoácidos (28).

Tras la oxidación se produce un incremento en la carga negativa de las partículas LDL, posiblemente debido a la formación de bases de Schiff entre grupos amino cargados positivamente y grupos aldehído, estas son reconocidas por los receptores *scavenger* (RS) de los macrófagos, presentes en la íntima media de las arterias.

La oxidación de LDL ocurre principalmente dentro de la íntima arterial y las células implicadas en la formación de la placa de ateroma son los monocitos, que al madurar en el espacio subendotelial se transforman en macrófagos.

En el estado de macrófagos adquieren la capacidad de reconocer e internalizar la LDL-oxidada, a través de los RS que a diferencia del receptor de LDL nativa (R-LDL) su actividad no es inhibida por altos niveles de colesterol intracelular, lo cual, añadido a una ineficiente degradación, contribuye a la acumulación masiva de colesterol (29).

#### 4.2. Modificación oxidativa de las proteínas

Entre las acciones más conocidas de los RL está la oxidación de la estructura principal y de las cadenas laterales de las proteínas que interaccionan con la cadena lateral de otros aminoácidos generando el marcador de oxidación proteica grave más utilizado, los carbonilos, para cuya medición se han desarrollado varios ensayos.

Las proteínas representan casi el 70% de las dianas de ROS/RNS y sus reacciones con algunos de estos RL pueden producir oxidación, hidroxilación de grupos aromáticos y aminoácidos alifáticos de cadenas laterales, nitración de residuos de aminoácidos aromáticos, oxidación de grupos sulfhídrico, etc.

La importancia de estos procesos radica en la génesis de cambios conformacionales, degradación y desarrollo anómalo de las proteínas, lo que provoca alteraciones importantes en múltiples funciones biológicas: actividades enzimáticas, transmisión de señales, regulación metabólica y genética, etc.

Los aminoácidos cisteína y metionina son particularmente susceptibles al ataque por las ROS.

En lo que se refiere a los ensayos relacionados con la oxidación peptídica cabe destacar que la medida de glutatión reducido (GSH) y de glutatión oxidado (GSSG), así como de las proteínas S glutationadas en sangre, se considera un indicador del estatus del EO en humanos.

La depleción de GSH total (GSH+2 GSSG + glutatión unido a proteínas,) así como una disminución de la relación GSH/GSSG son indicadores de EO/EN, relacionados con diversas patologías entre las que destacan las enfermedades neurodegenerativas (30,31).

Las RNS inducen modificación en proteínas, destaca la modificación en el aminoácido tirosina por su papel en la transducción de señales en fenómenos como la fosforilación. El análisis de productos de nitración como la 3-nitrotirosina (NO<sub>2</sub>-Tir), marcador estable de oxidantes derivados de NO·, o los productos halogenados de tirosina como cloro-tirosina o 3-bromotirosina y cuya medición mediante métodos tales como HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), GC-MS (cromatografía de gases-espectrometría de masas), LC-MS (cromatografía líquida-espectrometría de masas) se han utilizado para el estudio del EO/EN implicados en patologías ya mencionadas en este trabajo (32-34).

#### 4.3. Daño oxidativo en ADN

Las ROS generadas bajo diferentes condiciones pueden dañar el ADN celular, concretamente los radicales hidroxilos, generan una amplia variedad de productos, formados por modificación de las bases y azúcares que pueden medirse por HPLC, GC-MS, LC-MS y técnicas inmunoquímicas (35).

Las modificaciones de las bases nucleotídicas se producen frecuentemente en la guanina, dando lugar a la base modificada, 8-oxo-2-desoxiguanina (8-oxo-dG), altamente mutagénica. Su presencia en las estructuras de ADN induce la incorporación de bases nucleotídicas erróneas por la ADN polimerasa durante la replicación y por ello es la molécula medida usualmente. Un problema que se plantea es la limitada disponibilidad de tejido humano para obtener ADN y que en ningún caso se sabe en qué parte del ADN se produce el daño oxidativo.

En resumen, la degradación de las bases nitrogenadas, transformación, translocación y reticulación de las proteínas, se traducirá en

Tabla 4:  
Reacciones moleculares de las ROS con macromoléculas.

Macromolécula	Modificación	Especie causante de la modificación	Producto
DNA	Ruptura de la doble cadena	$\cdot\text{OH}$	8-hidroxi-deoxiguanosina
	Oxidación de bases púricas y pirimidínicas	$\cdot\text{OH}$ (reacción de Fenton)	8-hidroxi-guanina, 8-hidroxi-guanosina, 8-hidroxi-adenina, glicol timina, fapy-guanina, 5-hidroxiuracilo y fapy-adenina
	Desaminación del DNA: transición GC a AT	Otras ROS	
	Transiciones GC a TA	$\text{ONOO}^-$	8-oxo-deoxiguanosina, 8-nitrodesoxiguanosina
	Transiciones GC a TA, GC a AT y AT a GC	$\text{N}_2\text{O}_3$	
Lípidos	Peroxidación lipídica	$\cdot\text{OH}$	HNE, MDA, hidroperóxidos, isoprostanos
	Eliminación $\text{H}^+$ o inserción en los dobles enlaces	$\text{NO}_2$	
	Inducción del $\text{ONO}^-$	$\text{NO}\cdot$	
	Reacción con las ROS	$\text{NO}\cdot$ ANTIOXIDANTE	
Glúcidos	Formación de AGEs ( <i>Advanced Glycation Ends</i> )	$\cdot\text{OH}$	Los aldehídos o cetonas de estructuras glucídicas pueden reaccionar con grupos amino de proteínas formando "bases de Schiff" generadores de "productos Amadori" precursores de AGEs (acumulables en el cerebro envejecido)
Proteínas y aminoácidos	Oxidación de proteínas y aminoácidos libres.	$\text{O}_2^-$ y $\cdot\text{OH}$	Oximas. Aldehído y ácido carboxílico de proteína
	Reacción con grupos tiol	Hidrógeno + $\text{ONOOH}$	Cisteína y un anión hidroxilo

alteraciones funcionales relacionadas con el envejecimiento, carcinogénesis, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes y cardiovasculares, entre otras (36).

Así mismo, las ROS también están implicadas en la transducción de señales provenientes de citocinas y del factor nuclear-kB (NF-kB). Particularmente, constituyen la base molecular del efecto biocida, mediante la formación del radical superóxido y otras especies relacionadas tras la activación de neutrófilos y macrófagos (37-38).

En la tabla 4 se recogen las reacciones que llevan a cabo las ROS y RNS con las macromoléculas (13,17).

La generación de ROS/RNS está presente en numerosos procesos metabólicos y destaca por la intensidad de su producción la CTE mitocondrial, donde se genera uno de las ROS de más relevancia, el  $\text{O}_2^-$  (15).

## 5. Sistemas de defensa antioxidante

Para contrarrestar el efecto nocivo de las ROS, los organismos aerobios cuentan con sistemas de defensa antioxidante, conformados por enzimas y compuestos moleculares que evitan la formación incontrolada y excesiva de RL y promueven la neutralización, eliminación y bloqueo de su reactividad en cadena.

Se considera que una sustancia tiene capacidad antioxidante si está presente en baja concentración respecto al sustrato oxidable y puede retrasar o inhibir significativamente la oxidación de dicho sustrato.

Los niveles bajos de antioxidantes o su inhibición, en el caso de las enzimas antioxidantes, causan EO y pueden dañar o destruir las células. Por esta razón los sistemas de defensa antioxidante tienen un papel clave reduciendo la aparición de determinadas enfermedades y patologías y potenciando el sistema inmunológico.

Existen evidencias epidemiológicas que sustentan el papel patológico de los RL en los procesos biológicos y que se han demostrado por la correlación entre la incidencia de inflamación y degeneración y una baja concentración de antioxidantes.

En condiciones fisiológicas, la concentración de antioxidantes es superior a la de especies reactivas, y la formación de ROS tiene lugar de forma continua, pero controlada (39,40).

### 5.1. Sistema antioxidante endógeno

Los mecanismos antioxidantes endógenos pueden clasificarse según su naturaleza enzimática o no.

Las enzimas antioxidantes constituyen la primera y mejor línea de defensa celular frente al daño oxidativo y degradan el  $O_2\cdot^-$  y el  $H_2O_2$ , transformándolo en moléculas menos nocivas, mediante mecanismos bioquímicos específicos. La segunda línea de defensa la forman moléculas no enzimáticas que actúan también sobre los RL (41).

El **sistema antioxidante enzimático** está integrado por tres enzimas principales que trabajan desactivando selectivamente los RL, la SOD, catalasa y glutatión-peroxidasa (GPx). La protección antioxidante eficaz se consigue gracias a la actuación sincronizada de estas tres enzimas principales, apoyada por el resto de antioxidantes, con un papel no menos importante.

La **SOD** se encarga de la dismutación de radicales  $O_2\cdot^-$  a  $O_2$  y  $H_2O_2$  y esta última, aunque es más estable, sigue teniendo alta reactividad. Existen varias isoformas de SOD: la Cu/Zn-SOD (citoplásmica, 32 kDa; SOD-1), Mn-SOD (mitocondrial, 96 kDa; SOD-2) y Cu/Zn-SOD extracelular (fluidos extracelulares como linfa, líquido sinovial o plasma, 135 kDa; SOD-3). Es importante resaltar que los sujetos con síndrome de Down muestran un aumento de copias de la

Cu/Zn-SOD generando un incremento de ROS, concretamente del producto  $H_2O_2$ ; este producto, a pesar de mejorar la estabilidad, sigue manteniendo su alta reactividad, y sus implicaciones patológicas, lo que se traduce en un incremento del EO en este grupo de pacientes (42).

Las **catalasas** llevan a cabo la dismutación y peroxidación de dos moléculas de  $H_2O_2$  en  $O_2$ . Es una de las actividades catalíticas más rápidas conocidas, con una constante de Michaelis (Km) y velocidad máxima (Vmax) para el agua muy altas, convirtiéndose en el agente antioxidante más efectivo contra esta especie. Presentan también actividad peroxidasa sobre muchas sustancias orgánicas como el etanol.

La **GPx** cataliza la reducción de peróxidos (ROOH, inclusive el  $H_2O_2$ ) a alcoholes (ROH), aprovechando el potencial reductor del GSH. El GSH presenta actividad para la eliminación de lipoperóxidos y xenobióticos, a la vez que se oxida a GSSG. Su Km para el agua es reducida, encargándose de la degradación de estas especies a bajas concentraciones y actuando como mecanismo complementario de la catalasa. Existe una GPx selenio-dependiente de localización intralipídica, con acción directa sobre hidroperóxidos formados en las membranas celulares.

En este sistema participan junto a la GPx, la glutatión reductasa, la glutatión transferasa, glutaredoxinas, NADPH y GSH. Respecto a la GPx selenio-dependiente, existen distintas isoformas (GPx1 a GPx7 y una probable GPx8 de membrana) con diferentes localizaciones (citoplásmico, plasma, líquido seminal, otras).

Otras enzimas como glutatión-reductasa (GR), glutatión-S-transferasa (GST) y  $\gamma$ -glutamil cisteinil-sintetasa (GCS) colaboran indirectamente con la GPx, contribuyendo a regular el GSH intracelular, uno de los principales antioxidantes celulares no enzimáticos.

La tioredoxina (TRX) y la tioredoxina-reductasa, de las que depende el **sistema TRX**, actúan como sistema complementario para el control del entorno redox celular. Este sistema está involucrado en la regulación redox, mediante la catálisis de intercambios tiol-disulfuro. Como consecuencia se generan modificaciones de la actividad enzimática de varias proteínas o en la transferencia de electrones a reductasas tiol-dependientes como las peroxiredoxinas (Prx), con un papel clave en la degradación de  $H_2O_2$ , hidroperóxidos y peroxinitritos. Las Prx tienen una eficacia catalítica

notablemente alta, con velocidades de reacción similares a las de otras enzimas antioxidantes como la GPx y la catalasa y están ampliamente distribuidas en diferentes orgánulos (30,43,44).

Tanto el GSH como otras moléculas que contienen tioles, como la tiorredoxina (Trx), tienen alto poder reductor y, consecuentemente, antioxidante, ya que pueden ceder un electrón a las especies liberadoras de ROS, disminuyendo su reactividad.

La G6PDH cataliza una de las reacciones del ciclo de las pentosas generadora de NADPH+H<sup>+</sup>. Su deficiencia desencadena lesión oxidativa eritrocitaria, por la limitación de la producción de NADPH, necesario para regenerar el GSH, provocando acúmulo de O<sub>2</sub><sup>-</sup> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Algunos metales, como el selenio, zinc, magnesio, cobre, hierro, entre otros, forman parte del sitio activo de las enzimas antioxidantes, de modo que actúan como cofactores, tratándose pues, de elementos clave en la defensa y que contribuyen a aumentar la función de estas enzimas. Un ejemplo es el selenio que forma parte de la GPx. Los restantes elementos minerales están implicados en el centro catalítico de la familia de las SOD (41,45,46).

El **sistema antioxidante no enzimático** incluye compuestos de bajo peso molecular, que actúan como depuradores de RL. Entre ellos, destaca el GSH, un tripéptido protector frente a diferentes especies oxidantes, con un papel clave en numerosos desórdenes neurodegenerativos.

Dentro de sus propiedades figura su capacidad para conjugarse con compuestos especialmente tóxicos, solubilizarlos y facilitar su excreción biliar, otorgándole la capacidad de ser uno de los antioxidantes endógenos más eficaces que nos ofrece la naturaleza.

Además de los sistemas de protección antioxidante, enzimáticos y no enzimáticos, existen otros mecanismos endógenos que contribuyen a paliar el posible daño oxidativo.

Como factores estructurales protectores ante el EO destacan en los ácidos nucleicos la cromatina compacta, la presencia de histonas y la formación de complejos estables del ADN con las proteínas (47).

El plasma puede estabilizar las ROS de vida media mayor, como O<sub>2</sub><sup>-</sup> o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, previniendo reacciones con iones metálicos catalíticos que pueden generar especies más nocivas. Por esta razón el estatus antioxidante del plasma es el resultado concomitante de muchos compuestos e interacciones metabólicas sistémicas.

## 5.2. Sistema antioxidante exógeno

Además de la defensa endógena, parece cada vez más clara la protección que desempeña el consumo de productos exógenos, principalmente a través de la dieta, especialmente frutas y verduras.

Entre ellos se encuentra la vitamina C o ácido ascórbico, que actúa frente a las especies moleculares O<sub>2</sub><sup>-</sup>, ·OH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y oxígeno singlete. Su regeneración a ácido ascórbico utiliza sistemas dependientes de GSH.

La vitamina E o alfa-tocoferol, antioxidante lipofílico, es eficaz en la defensa y mantenimiento de fosfolípidos de membrana. El suplemento en la dieta ha demostrado reducción del EO y prevención de fenómenos asociados como el deterioro de la función mitocondrial. También se ha relacionado con la longevidad de la especie humana.

Los carotenoides, junto con la vitamina E, son los antioxidantes más importantes contenidos en las membranas celulares. Los principales son alfa y beta-caroteno, luteína, licopeno, criptoxantina y zeaxantina, en los que se han descrito efectos antimutagénicos.

La melatonina es otra de las moléculas biológicas de actualidad a la que se le atribuyen acciones protectoras y antioxidantes y existen evidencias que demuestran que puede actuar recolectando RL. Además, regula la expresión génica de enzimas antioxidantes como la SOD y GPx (48).

Otros compuestos como flavonoides, ácidos fenólicos, ácido úrico, aminoácidos, coenzima Q, ubiquinona, entre otros, también forman parte de este grupo de antioxidantes no enzimáticos (48,49).

La capacidad antioxidante celular está determinada por los sistemas enzimáticos, mientras que la plasmática está asociada a la concentración de antioxidantes de bajo peso molecular suplementados en la dieta. Estos compuestos son rápidamente consumidos y necesitan ser incorporados para mantener el balance frente a las especies oxidantes (41).

## 5.3. Regulación de las enzimas antioxidantes

Los enzimas antioxidantes y sus reactivos se encuentran simultáneamente en el interior de las células y tejidos, presentando un amplio rango de proporciones y actividades. En cada momento, su regulación dependerá de la concentración de O<sub>2</sub> ambiental y de la existencia de señales exógenas de naturaleza tanto física como química. La regulación

redox involucra una variedad de redes de señalización complejas, donde la concentración de tioles celulares y de ROS parece jugar un papel fundamental en la determinación del crecimiento o muerte celular, así como en la activación o inactivación de diferentes mecanismos antioxidantes. La regulación de los enzimas antioxidantes puede tener lugar mediante control de su actividad enzimática o mediante mecanismos de control de la expresión génica, que serán diferentes para cada tipo específico de célula, tejido u órgano (30,50,51).

Varios sensores de  $H_2O_2$  y proteínas que participan en diferentes vías de señalización regulan la actividad transcripcional, mediante su unión al ADN en función del estado redox de la célula. Entre ellos figuran los factores de transcripción AP-1, FoxO, Nrf2, CREB, HSF1, HIF-1, TP53, NF- $\kappa$ B, Notch y SP1, que inducen la expresión de ciertos genes como los necesarios para la detoxificación de oxidantes y para la reparación y mantenimiento de la homeostasis celular. La regulación de estos factores, mediada por  $H_2O_2$ , puede ocurrir además a otros niveles como la síntesis/degradación, transactivación o el transporte núcleo-citoplasma.

En general, las respuestas primarias frente al EO se modulan principalmente mediante la actuación combinada de las vías del NF- $\kappa$ B, AP1 y MAP-quinasas, siendo la vía del Nrf2 también necesaria para inducir las defensas antioxidantes y minimizar el daño oxidativo, cuando este aumenta. Si estas defensas son insuficientes, la célula acabará induciendo la permeabilización de la membrana mitocondrial para disminuir la producción de ROS, lo que originará la alteración del equilibrio redox y finalmente la apoptosis (50,52).

Junto a esta forma de control, las modificaciones postraduccionales mediadas por redox, topológicamente confinadas a grupos tiol se consideran importantes mecanismos moleculares, mediadores de muchas respuestas antioxidantes. La S-glutacionilación es la modificación postraducciona en los residuos de cisteína y consiste en la adición reversible de glutatión, pudiendo producir activación o inactivación de la función de la proteína y permitiendo modular diferentes vías celulares, así como alterar perfiles de expresión génica, mediante la unión a diferentes factores de transcripción como Nrf2 o NF- $\kappa$ B.

Por último, los microARN sensibles a redox han surgido en los últimos años como actores clave en la regulación postranscripcional de la expresión

génica mediada por redox. El término “redoximiRs” se ha acuñado para definir el subconjunto de microARNs que regulan o están regulados por el estado redox de la célula (51). Estos se encuentran implicados en patologías tales como enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas a través de su implicación en el sistema GSH/GSSG o el estrés del retículo endoplasmático.

Además de las mencionadas, otras enzimas como la glutamato-cisteína ligasa, necesaria para sintetizar glutatión, y proteínas como acuaporinas o los exportadores de GSSG, que facilitan el transporte de ROS o de sus productos a través de las membranas biológicas, son también importantes en las respuestas adaptativas al EO y se encuentran controladas transcripcional, traduccional y postraduccionalmente. Todos estos mecanismos consiguen asegurar que, igual que existe un pH óptimo para cada espacio celular o subcelular, también existe un patrón óptimo de prooxidantes y antioxidantes para cada condición fisiológica (50).

## 6. Conclusiones

El término EO aparece vinculado al comportamiento dual del oxígeno por su papel fundamental en el metabolismo energético y su implicación en la toxicidad celular, siendo la mitocondria el mayor generador de energía y, a su vez, de ROS.

La reactividad de las ROS y RNS a nivel celular es contrarrestada por los sistemas antioxidantes endógenos principalmente, tanto enzimáticos como no enzimáticos, y a los sistemas antioxidantes exógenos, de aporte fundamentalmente dietético.

El desequilibrio entre la producción de ROS y RNS y la actividad de los sistemas antioxidantes se considera la base fundamental de la patogenia de la mayoría de las enfermedades.

En este trabajo se recoge una descripción de los procesos oxidorreductivos generadores de moléculas activas química y molecularmente y su afectación a las estructuras básicas celulares, puntal básico de la iniciación de las diferentes patologías, con el objetivo de establecer los pilares para la identificación de herramientas útiles en la identificación de ROS y RNS que son de utilidad en el diagnóstico de los diferentes grupos de patologías.

## Referencias

1. Youle RJ. Mitochondria—Striking a balance between host and endosymbiont. *Science*. 2019;365: eaaw9855.
2. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*. 2005;120:483-95.
3. Quinlan CL, Orr AL, Perevoshchikova IV, Treberg JR, Ackrell BA, Brand MD. Mitochondrial complex II can generate reactive oxygen species at high rates in both the forward and reverse reactions. *J Biol Chem*. 2012;287:27255-64.
4. Mailloux RJ. An update on mitochondrial reactive oxygen species production. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9:472.
5. Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, Yu ZB. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med*. 2019;44:3-15.
6. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018 ;13:612-32.
7. Navarrete ML, Cerdeño MC, Serra MC, Conejero R. Síndrome de distrés mitocondrial y de la microcirculación en el paciente crítico. Implicaciones terapéuticas. *Med Intensiva*. 2013;37:476-84.
8. Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, Pham TT, Kwong JQ. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp Mol Med*. 2019;51:1-13.
9. Zhou H, Toan S. Pathological Roles of Mitochondrial Oxidative Stress and Mitochondrial Dynamics in Cardiac Microvascular Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomolecules*. 2020;10:85.
10. Hawkins CL, Davies MJ. Detection and characterisation of radicals in biological materials using EPR methodology. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840:708-21.
11. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Ukr Biochem J*. 2015;87:11-8.
12. Gutiérrez-Salinas J, Mondragón-Terán P, García-Ortiz L, Hernández-Rodríguez S, Ramírez-García S, NúñezRamos NR. Breve descripción de los mecanismos moleculares de daño celular provocado por los radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno. *Rev Esp Med Quir*. 2014;19:446-54.
13. Pedraza Chaverri J, Cárdenas Rodríguez N, Chirino YI. El óxido nítrico y las especies reactivas de nitrógeno. Aspectos básicos e importancia biológica. *Educ Química*. 2018; 17:443-51.
14. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem*. 2019;178:687-704.
15. Tain RW, Scotti AM, Li W, Zhou XJ, Cai K. Influence of free radicals on the intrinsic MRI relaxation properties. *Adv Exp Med Biol*. 2017;977:73-9.
16. Carocho M, Ferreira ICFR. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol*. 2013;51:15-25.
17. Li YR, Trush M. Defining ROS in Biology and Medicine. *React Oxyg Species (Apex)*. 2016;1:9-21.
18. Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: Biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:662-80.
19. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:44-84.
20. Omer N, Rohilla A, Rohilla S, Kushnoor A. Nitric Oxide: Role in Human Biology. *IJPDR*. 2012;4:105-9.
21. Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K. Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48:124-7.
22. Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, Krause KH. Reactive oxygen species: From health to disease. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13659.
23. Sisein EA. Review Article Biochemistry of Free Radicals and Antioxidants. *Sch Acad J Biosci*. 2014;2:110-8.
24. Scandalios JG. Oxidative stress: Molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. *Braz J*

- Med Biol Res. 2005;38:995-1014.
25. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994;344:793-5.
  26. Firuzi O, Miri R, Tavakkoli M, Saso L. Antioxidant Therapy: Current Status and Future Prospects. *Curr Med Chem*. 2012;18:3871-88.
  27. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*. 1992;13:341-90.
  28. Parthasarathy S, Rankin SM. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *Prog Lipid Res*. 1992;31:127-43.
  29. Hoppe G, O'Neil J, Hoff HF. Inactivation of lysosomal proteases by oxidized low density lipoprotein is partially responsible for its poor degradation by mouse peritoneal macrophages. *J Clin Invest*. 1994;94:1506-12.
  30. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016;95:27-42.
  31. Papathanasiou IV, Fradelos EC, Malli F, Stefanidis I, Zintzaras E, Doxani C. A Systematic review of observational studies assessing the impact of oxidative stress in cognitive decline. *Wiad Lek*. 2021;74:1995-2003.
  32. Bruno G, Wenske S, Lackmann JW, Lalk M, von Woedtke T, Wende K. On the Liquid Chemistry of the Reactive Nitrogen Species Peroxynitrite and Nitrogen Dioxide Generated by Physical Plasmas. *Biomolecules*. 2020;10:1687.
  33. Yoon S, Eom GH, Kang G. Nitrosative Stress and Human Disease: Therapeutic Potential of Denitrosylation. *Int J Mol Sci*. 2021;22:9794.
  34. Duncan MW. A review of approaches to the analysis of 3-nitrotyrosine. *Amino Acids*. 2003;25:351-61.
  35. Mañon Rossi W, Garrido G, Núñez Sellés A.J. Biomarkers of oxidative stress in antioxidant therapy. *J Pharm Pharmacogn Res*. 2016;4:62-83.
  36. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55-74.
  37. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12:931-47.
  38. Sáez GT, Bannister WH, Bannister J V. Free radicals and thiol compounds — The role of glutathione against free radical toxicity. In: Viña J, editor. *Glutathione: Metabolism and Physiological Functions*. Reissued by CRC Press, 2017:237-54.
  39. Mariaca CJ, Zapata M, Uribe P. Oxidación y antioxidantes: hechos y controversias. *Rev la Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2016;24:162-73.
  40. Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Med Sur*. 2013;20:161–8.
  41. Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (Concepción)*. 2006:161-72.
  42. De La Torre R, Casado A, López-Fernández E, Carrascosa D, Ramírez V, Sáez J. Overexpression of copper-zinc superoxide dismutase in trisomy 21. *Experientia*. 1996;52:871-3.
  43. Yang HY, Lee TH. Antioxidant enzymes as redox-based biomarkers: a brief review. *BMB Rep*. 2015;48:200–8.
  44. Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med*. 2014;66:75-87.
  45. De la Peña Fernández A, Redondo Bellón P. Radicales libres y mecanismos antioxidantes. Generalidades y aplicaciones en la práctica clínica. *Rev Clin Esp*. 1997;197:434-46.
  46. Montero M. Los Radicales Libres y las Defensas Antioxidantes. Revisión. *An. Fac. med*. 1996;57:278-81.
  47. Oré R, Castillo O, Sandoval M, Valdivieso R, Oriundo R, Woolcott OO, et al. Respuesta del sistema antioxidante en varones sanos, frente a hiperglicemia aguda inducida. *An. Fac. med*. 2009;70:186-92.
  48. Díaz López B. Acción de la melatonina en el proceso de envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2001;36:262-9.
  49. Vilaplana Batalla M. Antioxidantes presentes en los alimentos: vitaminas, minerales y suplementos. *Offarm Farm y Soc*. 2007;26:79-86.
  50. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:715-48.
  51. Morris G, Puri BK, Walker AJ, Berk M, Walder K, Bortolasci CC, et al. The compensatory antioxidant response system with a focus on neuroprogressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;95:109708.
  52. Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol*. 2015;6:183-97.

# APLICABILIDAD DE LA INCERTIDUMBRE DE MEDIDA EN LA VALIDEZ DE LOS RESULTADOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO

## AUTORES

Alba Garzón (AG)<sup>1</sup>, Oscar Martínez (OM)<sup>2</sup>, Claudia Pérez (CP)<sup>3</sup>, Bibiana Barrera (BB)<sup>4</sup>, Angie Romero (AR)<sup>5</sup>, Angélica Garzón (AG)<sup>5</sup>, Nataly Hernández (NH)<sup>5</sup>

1. Director Científico de Auditoría Calidad y Gestión Ltda.
2. Jefe de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
3. Bacterióloga Departamento de Patología y Laboratorios. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
4. Asistente de Investigación. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
- 5 Colaboradores de Auditoría Calidad y Gestión Ltda.

## Autor Correspondiente

Oscar Martínez Nieto  
Jefe de Laboratorio Clínico. MD. Patólogo Clínico.  
Departamento de Patología y Laboratorios.  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.  
Calle 119 No.7-75 - Piso 2. Bogotá – Colombia.  
Código postal 111111  
Correo electrónico: oscar.martinez@fsfb.org.co

Claudia Marcela Pérez Ramírez  
Bacterióloga de Laboratorio Clínico. MD. Patólogo Clínico.  
Departamento de Patología y Laboratorios.  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.  
Calle 119 No.7-75 - Piso 2. Bogotá – Colombia.  
Código postal 111111  
Correo electrónico: Claudia.Perez@fsfb.org.co

## RESUMEN

Abstract

**Antecedentes:** los resultados del laboratorio clínico deben cumplir con atributos de precisión, veracidad y exactitud para garantizar la validez del resultado; desde el aseguramiento de calidad analítica se han aplicado diferentes estrategias de evaluación del desempeño con el uso de herramientas como el error total admisible (ETA) y la sigmametria. Sin embargo, con base en los requisitos para optar al proceso acreditación por normas como la ISO 15189 e ISO 17025, se introdujo el concepto de la “incertidumbre de medida” de los valores de la magnitud medidos, dando especial relevancia en la interpretación de los valores obtenidos, por lo tanto, es importante considerar su estimación y evaluación como herramienta que aporte la seguridad al paciente en la interpretación de los límites de decisión clínica.

**Métodos:** se realizó la estimación de incertidumbre para 41 mensurandos que fueron previamente seleccionados considerando las variables de riesgo clínico y volumen de procesamiento. La estimación de la incertidumbre, del ETA y la sigmametria fueron realizados con el software RANDOX Acusera 24/7 online a partir de la información obtenida de los datos de control de calidad interno y del esquema de la evaluación externa de la calidad. La incertidumbre obtenida se comparó frente a cuatro criterios de aceptabilidad de la incertidumbre.

**Resultados:** después de comparar la incertidumbre obtenida frente a los cuatro criterios de aceptabilidad de la incertidumbre, se encontró que el criterio más exigente es el derivado del intervalo biológico de referencia. La implementación de este criterio permitiría la comparabilidad objetiva del desempeño entre laboratorios.

**Conclusiones:** la estimación de la incertidumbre como indicador de la validez de los resultados brinda información relevante en

la interpretación de los resultados que están en los límites de decisión clínica, mientras que el ET y sigmametría aportan al monitoreo y control del desempeño del procedimiento de análisis o de medida.

**Background:** The results of the clinical laboratory must comply with attributes of precision, veracity, and accuracy to guarantee the validity of the result; since the assurance of analytical quality, different performance evaluation strategies have been applied with the use of tools such as total permissible error (ETa) and sigmametry. However, based on the requirements to qualify for the accreditation process by standards such as ISO 15189 and ISO 17025, the concept of the "measurement uncertainty" of the measured magnitude values was introduced, giving special relevance in the interpretation of the values obtained, therefore it is important to consider its estimation and evaluation as a tool that contributes to patient safety in the interpretation of clinical decision limits.

**Methods:** Uncertainty estimation was performed for forty-one measurands that were previously selected considering the variables of clinical risk and processing volume. The estimation of uncertainty, ETa and sigmametry were made with the RANDOX Acusera software 24/7 online from the information obtained from the internal quality control data and the scheme of the external quality evaluation. The uncertainty obtained was compared against four criteria of acceptability of uncertainty.

**Results:** After comparing the uncertainty obtained against the four criteria of acceptability of uncertainty, it was found that the most demanding criterion is that derived from the reference biological interval. The implementation of this criterion would allow objective comparability of performance between laboratories.

**Conclusions:** The estimation of uncertainty as an indicator of the validity of the results provides relevant information in the interpretation of the results that are within the limits of clinical decision, while the ET and sigmametría contribute to the monitoring and control of the performance of the analysis or measurement procedure.

## PALABRAS CLAVE

Keywords

Error total observado ETo, Error total admisible Eta; Sigmametría, Estimación de incertidumbre, Acusera 24/7 online QC.

Total observed error TEo, Total admisible error TEa; Sigmametry, Uncertainty estimation, Acusera 24/7 online QC.

## Introducción

La precisión, veracidad y exactitud son las especificaciones de calidad analítica que debe asegurar el laboratorio clínico. En los últimos años, el error total (ET) y la sigmametría han sido los principales indicadores para demostrar el desempeño del método a través de las herramientas de control de calidad, pero recientemente ha tomado importancia un nuevo concepto: la incertidumbre de medida.

La importancia de estimar ET es ampliamente conocida y aplicada, se puede establecer a través de la medición de coeficiente de variación y sesgo promedio; esta información puede ser obtenida a partir del control de calidad interno, las comparaciones interlaboratorio y del programa de evaluación externa; el error total analítico observado puede ser contrastado frente a diferentes metas de calidad tal como fueron definidas en el consenso de Milán: *outcome* clínico, variabilidad biológica o estado del arte, como metas reconocidas y utilizadas a nivel mundial y que definen un requisito de calidad analítica aceptable [1,2]. La sigmametría permite evaluar la calidad analítica e implica mejora continua y una reducción de la variabilidad en todas las fases del proceso [3]. Sin embargo, el valor de estimar la incertidumbre de medida en laboratorios clínicos es aún materia de investigación adicional; la conferencia organizada por la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFLM) en 2014 decidió incluir el concepto de incertidumbre y su utilidad a la hora de evaluar resultados en comparación con el ET facilitando el camino para la apropiación de esta estimación [1,2].

La incertidumbre se define como un parámetro que se asocia con el resultado de una determinada medida y caracteriza la dispersión de los diferentes valores que razonablemente podrían atribuirse al mensurando [4]. Para estimar la incertidumbre se

asume que todo posible error sistemático ha sido eliminado, por lo que el único error considerado es el error aleatorio y su influencia en una determinada medida. La incertidumbre establece un intervalo en el que se encuentra el valor real del mensurando, esto con un cierto grado de confianza preestablecido [5]. Por lo tanto, la incertidumbre está influenciada por varios factores como el método utilizado y la concentración del mensurando, entre otros [6].

La acreditación bajo la norma ISO 15189 en el inciso 5.5.1.4 requiere que los laboratorios realicen la estimación de la incertidumbre [7,8]. Existen muchos métodos para la estimación de la incertidumbre, La guía para la expresión de la incertidumbre de medida (GUM), Eurachem, Nordtest, EP 29-A Guía del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), son algunos de los ejemplos disponibles [9,10]. Cada laboratorio clínico puede elegir libremente el método de estimación de la incertidumbre, pero adicionalmente debe definir las características de desempeño de la incertidumbre de medida de cada procedimiento de medición; sin embargo, es sobre estas características de desempeño de la incertidumbre donde actualmente no se cuenta con unas especificaciones que permitan contrastar la comparación de la incertidumbre obtenida frente a una incertidumbre esperada [11].

En el presente estudio se utilizó el software RANDOX Acusera 24/7 Online, para estimar el ET, la sigmimetría y la incertidumbre por modelo *top down* para 41 mensurandos del laboratorio clínico de un hospital de alto nivel de complejidad en Bogotá Colombia entre el 1 de mayo de 2019 y 31 de julio de 2020, a fin de evaluar el desempeño analítico del método, estimar la incertidumbre de medida y compararla contra diferentes propuestas de especificaciones aceptables para la incertidumbre y evaluar la utilidad de la incertidumbre en la interpretación los valores críticos notificados.

## OBJETIVOS

### General

Evaluar la aplicabilidad de la incertidumbre de medida como indicador de validez de resultados de laboratorio clínico.

## Específicos

- Estimar la incertidumbre de los 41 mensurandos priorizados por riesgo clínico y contrastarlos con las estimaciones de las métricas tradicionales de evaluación del desempeño analítico del método como el ET y la sigmimetría.
- Evaluar el impacto de la incertidumbre en términos de exactitud frente a la idoneidad del proceso de medición.
- Establecer mecanismos de aplicación de la estimación de la incertidumbre en valores de riesgo crítico de mensurandos del laboratorio.
- Considerar la incertidumbre de medida en la interpretación de los valores de magnitud medidos y establecidos por el laboratorio como resultados de notificación crítica (Requisito del numeral 5.5.2 de la NTC-ISO 15189:2014).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Materiales

- *Software* RANDOX Acusera 24/7 Live Online.
- Materiales de control de calidad interno Acusera.
- Informes de la evaluación externa RANDOX RIQAS.
- Instrucciones técnicas del proveedor de cada uno de los métodos de ensayo.
- Especificaciones de calidad analítica derivadas de la variabilidad biológica, Aspen, CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*), Rilbak (*German Guidelines for Quality-Richtlinien der Bundesärztekammer*), Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), TDPA (*Target Deviation for Performance Assessment*), criterio de Tonks como metas de ETa.
- Intervalos biológicos de referencia (IBR) definidos por la institución.

Se estimó la precisión a largo plazo como DS (desviación estándar) y CV% (coeficiente de variación) a partir de la fuente primaria del *software* RANDOX Acusera 24/7 Live Online por un periodo de 15 meses.

Se estimó la Repetibilidad como DS y CV% a partir de la información declarada por instrucciones técnicas del proveedor de cada uno de los mensurandos.

Se estimó la veracidad como sesgo promedio porcentual, a partir del programa de evaluación externa RANDOX RiqaS considerando el valor RM% DEV (*Run Media Deviation*).

Se estimó el ET y la sigmametría a partir de las especificaciones de precisión y veracidad obtenidas previamente de las fuentes establecidas.

Se estimó la U por método *top down* combinando la DS de repetibilidad y la DS en el largo plazo.

## Métodos

- Población: mensurandos del laboratorio clínico de un Hospital de alta complejidad en Bogotá, (Colombia).
- Tipo de muestra: muestreo de ensayos o pruebas de laboratorio, estratificadas por disciplinas y riesgo clínico.
- Tamaño de la muestra: 41 mensurandos de laboratorio clínico.
- Distribución de la muestra: ensayos por disciplinas (tabla 1).
- Inductores estadísticos empleados en el estudio: se consideraron los siguientes inductores estadísticos:

- 1) Estadística paramétrica: Media, DS y CV%  
Media: Valor promedio del conjunto de datos.

$$Media = \frac{\sum X_i}{N}$$

Donde,

$X_i$  = Datos obtenidos

N= Total de datos

DS: desviación estándar obtenida a partir de los datos de control de calidad interno

de los meses de duración del estudio.

$$DS = \frac{\sum (X_i - Media)^2}{N - 1}$$

Donde,

$X_i$  = Datos obtenidos

N= Total de datos

CV%: coeficiente de variación acumulado para cada nivel de control y mensurando.

$$CV\% = \frac{DS}{Media} \times 100$$

Donde,

DS = Desviación estándar

- 2) Error total (ET):

$$ET(\%) = (1,65 \times CVa(\%)) + Bias(\%)$$

Donde,

K= 1,65 (Constante del estadístico Z unidireccional al 95% confianza).

CVa (%) = Coeficiente de variación analítico, obtenido de la precisión a largo plazo.

Bias (%) = Sesgo. Obtenido del porcentaje de sesgo promedio (RM% DEV).

- 3) Porcentaje de sesgo promedio (RM% DEV): sesgo promedio porcentual de las 10 últimas evaluaciones de cada mensurando, en el programa de evaluación externa del desempeño RIQAS.

Tabla 1.  
Mensurandos Evaluados años.

HEMATOLOGÍA		COAGULACIÓN		QUÍMICA		INMUNOLOGÍA		MARCADORES CARDIÁCOS	
N°	Nombre	N°	Nombre	N°	Nombre	N°	Nombre	N°	Nombre
1	Hemoglobina (HGB)	1	Tiempo de protrombina (PT)	1	Sodio (Na)	8	aminotransferasa (ALT)	1	Vitamina D-25-OH (VD25)
2	Recuento de glóbulos rojos (RBC)	2	Tiempo de tromboplastina parcial (PTT)	2	Cloro (Cl)	9	Fósforo (P)	2	adrenocorticotrópica (ACTH)
3	Recuento de glóbulos blancos (WBC)	3	Fibrinógeno (FBG)	3	Úrea (BUN)	10	Triglicéridos (TRIG)	3	Alfa fetoproteína (AFP)
4	Recuento de plaquetas (PLT)			4	Bilirrubina directa (BD)	11	Creatin quinasa (CK)	4	Anticuerpos anti tiroglobulina (AAT)
				5	Magnesio (Mg)	12	Ácido úrico (AU)	5	Anticuerpos anti peroxidasa (AAP)
				6	Hierro (Fe)			6	Antígeno CA 125 (CA125)
				7	Colesterol HDL (HDL)			7	Antígeno CA 19-9 (CA19-9)
								8	carcinoembrionario (CEA)
								9	Cortisol (COR)
								10	Folato (FOL)
								11	Hormona de crecimiento (GH)
								12	Hormona coriónica humana (HCG)
								13	Somatomedina C (IGF-1)
								14	Insulina (INS)
								15	Hormona Luteinizante (LH)
								16	Procalcitonina (PROC)
								17	Antígeno prostático específico total (PSA)
								18	Hormona paratiroidea (PTH)
								19	Testosterona (TEST)
								20	Tiroglobulina (TIRO)
								21	Hormona estimulante de la tiroidea (TSH)
								1	Troponina I (TROPO I)

## 4) Sigmatría:

$$6 \text{ Sigma} = \frac{ETa(\%) - Bias(\%)}{CV(\%)}$$

Donde,  
ETa (%): error total admisible. Especificación de calidad definida por el laboratorio clínico para cada mensurando expresada en porcentaje.

5) Incertidumbre combinada (uc): el *software* RANDOX Acusera 24/7 Live Online aplica una metodología *top-down* utilizando datos de DS repetibilidad, y DS de largo plazo para estimar la incertidumbre. La precisión a largo plazo es estimada por el *software* RANDOX ACUSERA 24/7 Live Online con un número mínimo de 20 resultados de control interno para cada nivel de control.

$$u = \sqrt{A^2 + B^2}$$

Donde,

A = DS de la precisión en condiciones de repetibilidad.

B = DS de la precisión a largo plazo.

Adicionalmente el *software* estima la incertidumbre de medida combinada expandida (U), a partir de la DS de repetibilidad y la DS a largo plazo y un valor K= 2 (para el 95% de confianza) como se muestra a continuación:

$$U = K \times uc$$

Donde,

K = 2 para un nivel de confianza del 95% [13]

uc = incertidumbre combinada

6) Índice de incertidumbre: estimador que permite comparar la incertidumbre observada frente a la incertidumbre esperada (criterios de evaluación de la incertidumbre).

$$\text{Índice de incertidumbre} = \frac{U \text{ observada}}{U \text{ esperada}}$$

• Criterios de evaluación de la incertidumbre aceptable: las fórmulas aplicadas para establecer los criterios de desempeño de la incertidumbre estimada, se definieron a partir de:

• Primer criterio: U% meta a partir del ETa (ETa) (C.Bignone, 2019) [12]

$$U \text{ aceptable primer criterio} = \sqrt{(0,25 \times ETa)^2 + (0,5 \times ETa)^2}$$

Donde,

Ta = Error total admisible

• Segundo criterio: se decidió incluir una comparación entre el ETa y la incertidumbre, donde el valor de cada uno de los mensurandos debe ser inferior a 2/3 del ETa. U% a partir del ETa (2/3 ETa) (C.Bignone, 2019) [12]

$$U \text{ aceptable segundo criterio} = \frac{2}{3} \times ETa$$

Donde,

ETa = Error total admisible

• Tercer criterio: U% aceptable a partir del intervalo biológico de referencia (IBR) (fuente de la Eurachem) (R. Bettencourt da Silva, 2019) [13]

$$U \text{ aceptable tercer criterio} = \frac{Q_{max} - Q_{min}}{8}$$

Donde,

Qmax = especificación del límite superior del IBR

Qmin = especificación del límite inferior del IBR

• Cuarto criterio: U% aceptable a partir de la DS biológica. (Fraser, 2003) [14]

$$U \text{ aceptable cuarto criterio} = \frac{Q_{max} - Q_{min}}{4}$$

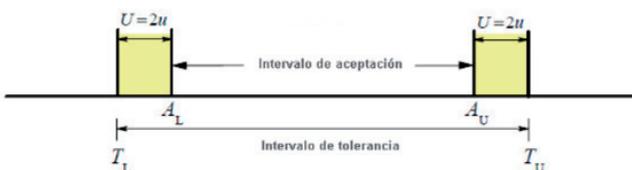
Donde,

Qmax = especificación del límite superior del IBR

Qmin = especificación del límite inferior del IBR

- 7) Especificaciones de calidad técnica:
- El ET obtenido del método debe ser  $\leq$  al ETa% definido como meta.
  - La sigmametría obtenida del método debe ser  $\geq 3$  sigma.
  - La %U obtenida debe ser  $\leq$  % U aceptable (establecida por los 4 criterios definidos para el estudio).
  - El índice de incertidumbre debe ser  $\leq 1$  (establecida por los 4 criterios definidos para el estudio -índice de inconsistencia metrológica).
- 8) Especificaciones para considerar la incertidumbre de medida en la interpretación de los resultados de notificación crítica.

Las fórmulas empleadas fueron basadas por las reglas de decisión que se pueden emplear para la evaluación de la incertidumbre (JCGM 106:2012, numeral 8.3) como se muestra a continuación:



Gráfica 1.  
Intervalo de aceptación bilateral creado al reducir ambos lados del intervalo de tolerancia en la incertidumbre expandida.

Donde,

U= Incertidumbre obtenida del proceso de medición.

Tabla 2.  
Consolidado de evaluación de U en ensayos de Hematología.

MENSURANDO		CONTROLES			ETa (%)	INDICADORES DE MEDICIÓN							
Nombre	Intervalo biológico de referencia	Nivel de concentración	Media de control	N de datos de control		ET (%) obtenido Interpretación	Sigma obtenida Interpretación	U% obtenida 24/7	U% Aceptable Primer criterio	U% Aceptable Segundo criteric	U% Aceptable Tercer criteric	U% Aceptable Cuarto criteric	
Hemoglobina	14 - 18 g/dL	1	6,9 g/dL	1854	4,2	-0,3 C	4,5 C	2,2	4,7 C	2,8 C	3,1 C	6,3 C	
		2	11,6 g/dL	1779				2,4					
		3	15,8 g/dL	1784				2,5					
Recuento de glóbulos rojos	3,8 - 5,2 x 10 <sup>6</sup> /μL	1	2,9 x 10 <sup>6</sup> /μL	1825	4,3	1,9 C	3,0 C	10,6	4,9 NC	2,9 NC	3,9 NC	7,8 NC	
		2	4,2 x 10 <sup>6</sup> /μL	1685				8,5					
		3	5,1 x 10 <sup>6</sup> /μL	1678				3,1					
Recuento de glóbulos blancos	5 - 10 x 10 <sup>3</sup> /μL	1	3,0 x 10 <sup>3</sup> /μL	1906	13,9	4,3 C	5,9 C	5,9	15,5 C	9,2 C	8,3 C	16,7 C	
		2	6,6 x 10 <sup>3</sup> /μL	1819				4,3					
		3	17,0 x 10 <sup>3</sup> /μL	1826				3,8					
Recuento de plaquetas	150 - 450 x 10 <sup>3</sup> /μL	1	73,3 x 10 <sup>3</sup> /μL	1923	13,4	3,89 C	3,0 C	8,0	15,0 C	8,9 NC	12,5 C	25,0 C	
		2	222,3 x 10 <sup>3</sup> /μL	1776				9,7					
		3	629,7 x 10 <sup>3</sup> /μL	1841				5,2					

NC: no cumple frente al criterios establecido - C: cumple frente al criterio establecido

T<sub>L</sub> (Límite de tolerancia inferior): tomado como el valor crítico por debajo del límite inferior del IBR que debe ser notificado.

T<sub>U</sub>: (Límite de tolerancia superior): tomado como el valor crítico alto del límite superior del IBR que debe ser notificado.

A<sub>L</sub>: Tomado como el valor crítico bajo que debe ser de notificación crítica, estimado de la siguiente manera:

$$\text{Valor crítico bajo considerando la incertidumbre expandida (U)} = \text{Valor crítico bajo} + U \text{ expandida obtenida del proceso de medición}$$

A<sub>U</sub>: Tomado como el valor crítico alto que debe ser de notificación crítica, estimado de la siguiente manera:

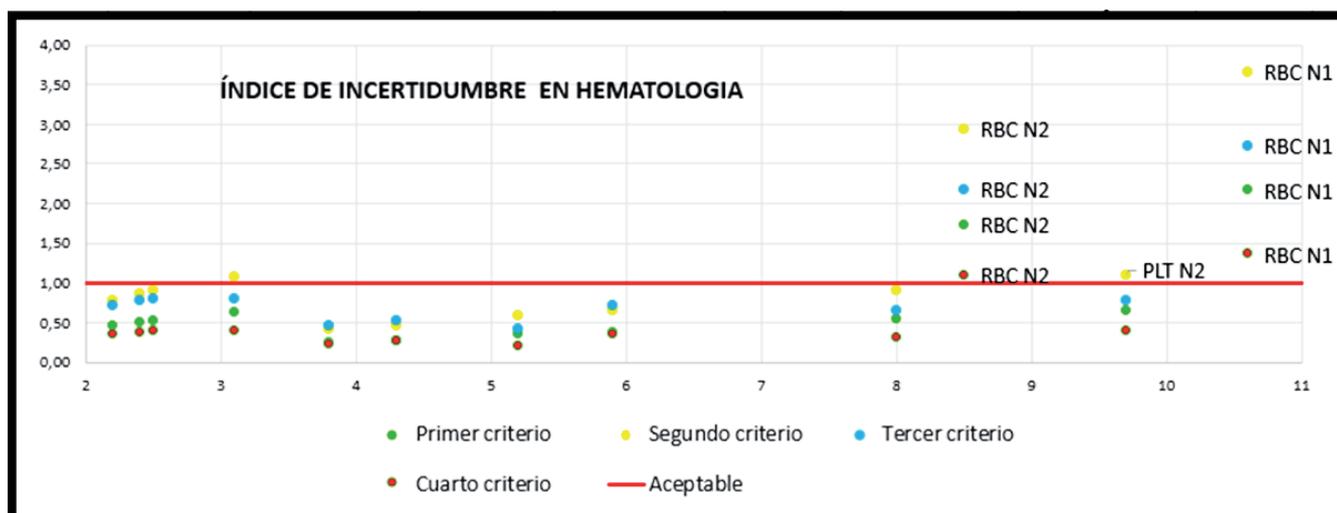
$$\text{Valor crítico alto considerando la incertidumbre expandida (U)} = \text{Valor crítico alto} - U \text{ expandida obtenida del proceso de medición}$$

## RESULTADOS DEL ESTUDIO

A continuación, se encuentra el resumen de datos de la evaluación del desempeño en términos de ET, sigmametría e incertidumbre para cada uno de los ensayos de las distintas disciplinas incluidas en el estudio.

### Disciplina: Hematología

En el área de hematología, todos los mensurandos evaluados (4 mensurandos) cumplen frente al error total admisible y a la sigmametría (tabla 2).



Gráfica 2.

Índice de incertidumbre en el área de Hematología (Se diferencian únicamente los mensurandos que superan el índice de incertidumbre).

Frente a los criterios aceptables de incertidumbre, se puede inferir que el criterio más exigente para el área de hematología es el segundo criterio, derivado del ETa, debido a que el 50% de los mensurandos (2 de 4 mensurandos) superan el valor aceptable (tabla 2).

Frente a los demás criterios, el 75% de los mensurandos (3 de 4 mensurandos), cumplen frente a las especificaciones establecidas (tabla 2).

Ahora bien, al analizar la relación entre la sigmimetría y la incertidumbre, se puede inferir que los mensurandos con sigmimetría de 3 presentan una incertidumbre mayor a la establecida por los criterios de aceptabilidad de esta; por otro lado, los mensurandos con sigmimetría mayor a 4, presentan una menor incertidumbre, y cumplimiento frente a los criterios de aceptabilidad establecidos (tabla 3).

En cuanto al índice de incertidumbre observado en el área de Hematología por cada uno de los niveles de control (tabla 3), se corrobora que el criterio de aceptabilidad de incertidumbre más exigente en el área es el segundo criterio, derivado del ETa. Al revisar los mensurandos que superan el índice de incertidumbre, se puede observar que el recuento de glóbulos rojos supera la meta frente a todos los criterios de aceptabilidad en al menos 2 de 3 niveles de control (gráfica 2), permitiendo inferir que la incertidumbre se constituye en un estimador más exigente del desempeño, teniendo presente que frente al ETa y sigmimetría el mensurando si presentó cumplimiento.

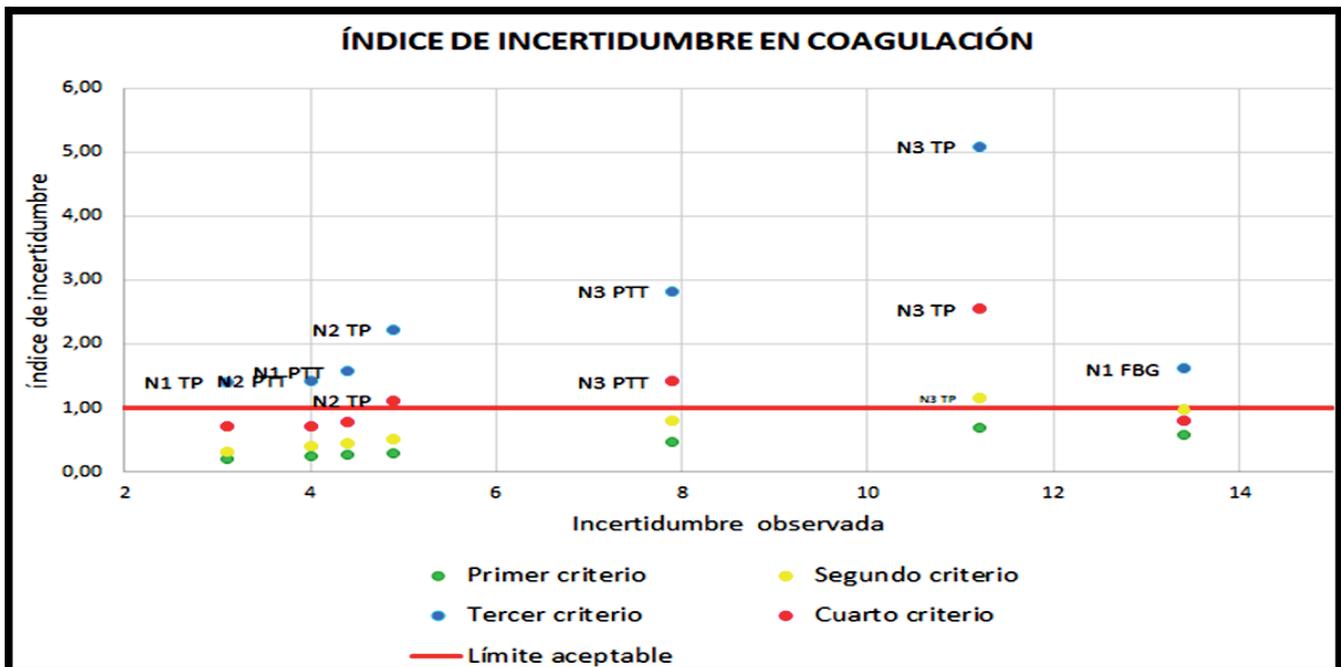
### Disciplina: Coagulación

Los 3 mensurandos evaluados en coagulación (tabla 4), cumplen frente a la meta establecida de ET.

Tabla 3.

Índice de incertidumbre en ensayos de Hematología.

MENSURANDO	CONTROL	U observada % ±	PRIMER CRITERIO		SEGUNDO CRITERIO		TERCER CRITERIO		CUARTO CRITERIO		Índice de incertidumbre aceptable
			U meta % Primer criterio	Índice de incertidumbre Primer criterio	U meta % Segundo criterio	Índice de incertidumbre Segundo criterio	U meta % Tercer criterio	Índice de incertidumbre Tercer criterio	U meta % Cuarto criterio	Índice de incertidumbre Cuarto criterio	
Hemoglobina	1	2,2	4,7	0,47	2,8	0,79	3,1	0,71	6,3	0,35	1
	2	2,4		0,51		0,86		0,77		0,38	1
	3	2,5		0,53		0,89		0,81		0,40	1
Recuento de glóbulos rojos	1	10,6	4,9	2,16	2,9	3,66	3,9	2,72	7,8	1,36	1
	2	8,5		1,73		2,93		2,18		1,09	1
	3	3,1		0,63		1,07		0,79		0,40	1
Cuento de glóbulos blancos	1	5,9	15,5	0,38	9,2	0,64	8,3	0,71	16,7	0,35	1
	2	4,3		0,28		0,47		0,52		0,26	1
	3	3,8		0,25		0,41		0,46		0,23	1
Recuento de plaquetas	1	8	15	0,53	8,9	0,90	12,5	0,64	25	0,32	1
	2	9,7		0,65		1,09		0,78		0,39	1
	3	5,2		0,35		0,58		0,42		0,21	1



Gráfica 3.

Índice de incertidumbre en el área de Coagulación (Se diferencian únicamente los mensurandos que superan el índice de incertidumbre).

Frente a la meta establecida de sigmimetría el tiempo de tromboplastina parcial, que corresponde al 33% de los mensurandos, supera la especificación (tabla 4).

Frente a los criterios de aceptabilidad de la incertidumbre, se puede inferir que los criterios de aceptabilidad más exigentes para la incertidumbre son los derivados del intervalo biológico de referencia (tercer y cuarto criterio) (tabla 4), siendo el tercer criterio el más exigente, ya que la incertidumbre observada de los mensurandos evaluados no alcanza el criterio establecido. En el área de coagulación, el índice de incertidumbre observado para cada uno de los niveles de control (tabla 5), corrobora que el criterio de aceptabilidad de incertidumbre más exigente en el área es el tercer criterio, derivado del IBR.

Al revisar los mensurandos que superan el índice de incertidumbre, se puede observar que todos los niveles de control para los mensurandos analizados superan el límite de aceptabilidad (Gráfica 3).

### Disciplina: Química Clínica

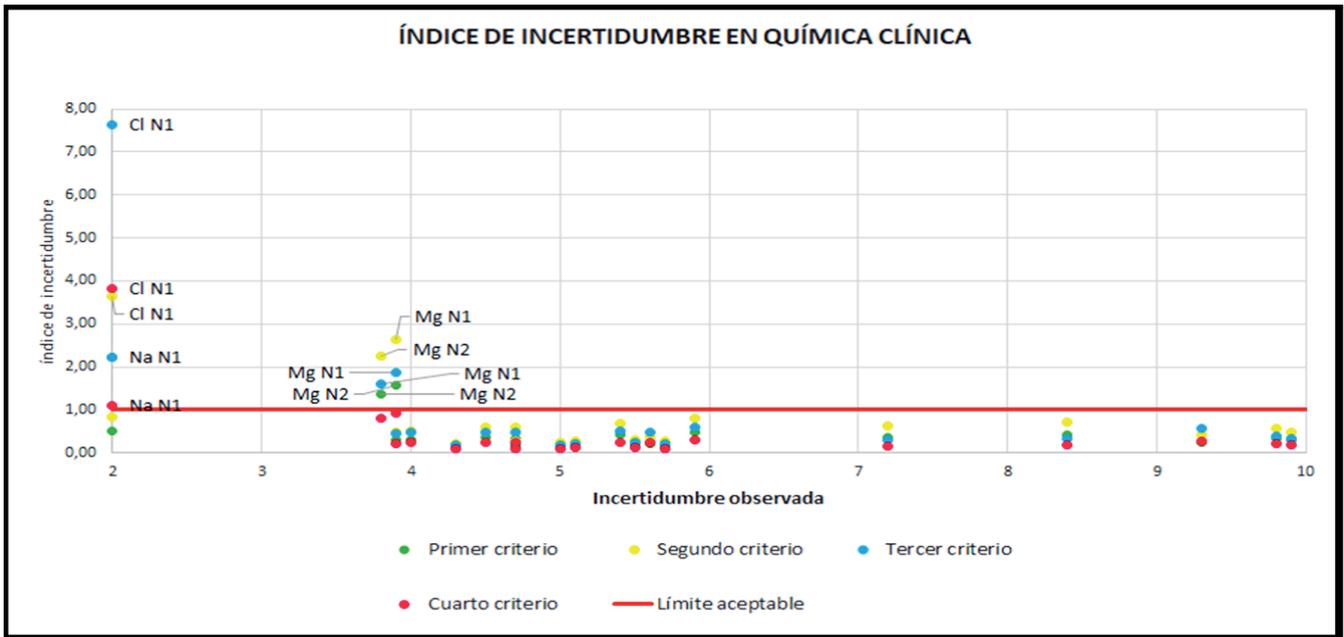
Los 12 mensurandos evaluados en química clínica (tabla 6), cumplen frente a la meta establecida de ET y sigmimetría.

En cuanto al desempeño de la incertidumbre frente a los criterios de aceptabilidad, frente al primer criterio todos los mensurandos cumplen; frente al segundo, derivado del ETa, el 8,3% de los mensurandos (1 de 12 mensurandos) supera la especificación; frente al tercer criterio, derivado del IBR, el 16,6 % de los mensurandos (2 de 12

Tabla 4.  
Consolidado de evaluación de U en ensayos de Coagulación.

MENSURANDO		CONTROLES			ETa (%)	INDICADORES DE MEDICIÓN												
Nombre	Intervalo biológico de referencia	Nivel de concentración n	Media de control	N de datos de control		ET (%) obtenido Interpretación	Sigma obtenida Interpretación	U% obtenida 24/7	U% Aceptable Primer criterio Interpretación	U% Aceptable Segundo criterio Interpretación	U% Aceptable Tercer criterio Interpretación	U% Aceptable Cuarto criterio Interpretación						
Tiempo de protrombina	10 - 12,4 segundos	1	11,1 segundos	797	14,6	-3,81	C	5,3	C	3,1	16,3	C	9,7	NC	2,2	NC	4,4	NC
		2	24,9 segundos	405						4,9								
		3	45,0 segundos	430						10,5								
Tiempo de tromboplastina parcial	25 - 31,3 segundos	1	27,3 segundos	808	15	10,3	C	1,1	NC	4,4	16,8	C	10,0	C	2,8	NC	5,6	NC
		2	59,0 segundos	400						4,0								
		3	86,6 segundos	405						7,9								
Fibrinógeno	200 - 400 mg/dL	1	300,5 mg/dL	740	20,4	1,4	C	4,1	C	13,4	22,9	C	13,6	C	8,3	NC	16,7	C

NC: no cumple frente al criterios establecido - C: cumple frente al criterio establecido



Gráfica 4.

Índice de incertidumbre en el área de Química clínica (Se diferencian únicamente los mensurandos que superan el índice de incertidumbre).

mensurandos) superan la especificación y finalmente frente al cuarto criterio, el 8,3 % de los mensurandos (1 de 12), supera frente a la especificación. Al igual que lo observado en el área de coagulación, el tercer criterio es el más exigente (tabla 6). Se puede inferir que los criterios de aceptabilidad derivados del intervalo biológico de referencia permiten una evaluación de la incertidumbre más objetiva, ya que no dependen del ETa establecido en el laboratorio.

Por otro lado, se evidencia también que los mensurandos con sigmimetría de 3.0, 3.2 y 3.8 presentan incumplimientos frente a uno o más criterios de aceptabilidad de incertidumbre (tabla 6). Si bien, es claro que la sigmimetría depende directamente del ETa que se permite el laboratorio, se puede inferir que cuando el mensurando tiene una menor sigmimetría, presenta mayor incertidumbre.

En cuanto al índice de incertidumbre, se evidencia que efectivamente el criterio más exigente es el tercero, derivado de variabilidad biológica (tabla 7), ya que el 16,6% de los mensurandos (3 de 12 mensurandos) superan el límite de aceptabilidad en los dos niveles de control (gráfica 4).

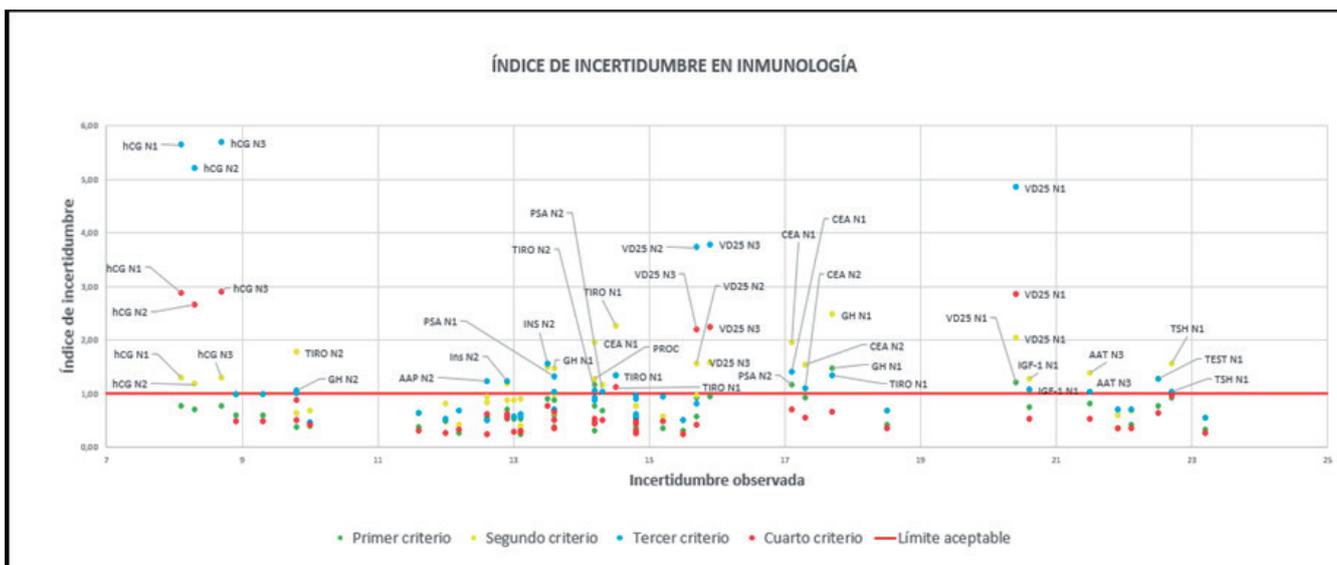
**Disciplina: Inmunología**

Todos los 21 mensurandos evaluados en inmunología (tabla 8), cumplen frente a la meta establecida de ET y sigmimetría.

Comparando la incertidumbre observada en los mensurandos de Inmunología frente a la incertidumbre aceptable derivada del ETa establecida como primer criterio, el 23,8% los mensurandos (5 de 21 mensurandos), superan la especificación; frente a la incertidumbre aceptable derivada del ETa establecida como segundo criterio, el 1,9 % de los

Tabla 5. Índice de incertidumbre en ensayos de Coagulación.

MENSURANDO	CONTROL	U observada % ±	PRIMER CRITERIO		SEGUNDO CRITERIO		TERCER CRITERIO		CUARTO CRITERIO		Índice de incertidumbre aceptable
			U meta % Primer criterio	Índice de incertidumbre Primer criterio	U meta % Segundo criterio	Índice de incertidumbre Segundo criterio	U meta % Tercer criterio	Índice de incertidumbre Tercer criterio	U meta % Cuarto criterio	Índice de incertidumbre Cuarto criterio	
Tiempo de protrombina	1	3,1	16,3	0,19	9,7	0,32	2,2	1,41	4,4	0,70	1
	2	4,9		0,30		0,51		2,23		1,11	
	3	11,2		0,69		1,15		5,09		2,55	
Tiempo de tromboplastina parcial	1	4,4	16,8	0,26	10	0,44	2,8	1,57	5,6	0,79	1
	2	4		0,24		0,40		1,43		0,71	
	3	7,9		0,47		0,79		2,82		1,41	
Fibrinógeno	1	13,4	22,9	0,59	13,6	0,99	8,3	1,61	16,7	0,80	1



Gráfica 5. Índice de incertidumbre en el área de Inmunología (Se diferencian únicamente los mensurandos que superan el índice de incertidumbre).

mensurandos (13 de 21 mensurandos), supera la especificación; frente a la incertidumbre aceptable derivada del IBR establecida como tercer criterio, el 66,7 % de los mensurandos (14 de 21) supera frente a la especificación y frente a la incertidumbre aceptable derivada del IBR establecida como cuarto criterio, el 33,3 % de los mensurandos (7 de 21 mensurandos), supera la meta establecida (tabla 8). En el área de Inmunología también se evidencia que el criterio de aceptabilidad más exigente de la incertidumbre es el tercer criterio, derivado del IBR.

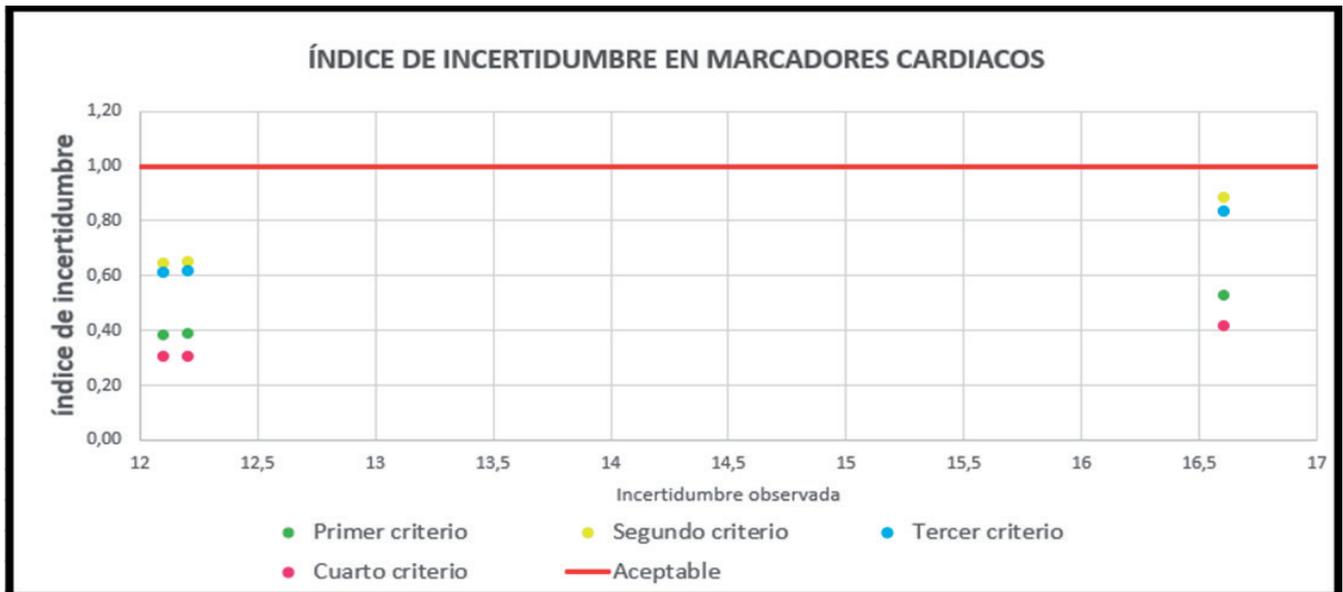
Con los resultados obtenidos, se evidencia que la evaluación del ET y la sigmimetría depende de la meta de calidad establecida para cada uno de los mensurandos, y aunque se observe cumplimiento frente a estos indicadores del desempeño, la incertidumbre da una luz más objetiva acerca del desempeño de los mensurandos, ya que nos evalúa directamente la exactitud de las mediciones (tabla 8).

En cuanto al índice de incertidumbre observado en el área de Inmunología (tabla 9), se puede inferir

Tabla 6. Consolidado de evaluación de U en ensayos de Química Clínica.

MENSURANDO	CONTROLES				ETa (%)	INDICADORES DE MEDICIÓN												
	Nombre	Intervalo biológico de referencia	Nivel de concentración	Media de control		N de datos de control	ET (%) obtenido		Sigma obtenida		U% obtenida	U% Aceptable		U% Aceptable		U% Aceptable		
						Interpretación	Interpretación	Interpretación	Interpretación	24/7	Primer criterio	Segundo criterio	Tercer criterio	Cuarto criterio	Interpretación	Interpretación		
Sodio	136 - 146 mEq/L	1	161,1 mEq/L	549	3,6	2,9	C	3,0	C	2,0	4,0	C	2,4	C	0,9	NC	1,8	NC
		2	143,5 mEq/L	532						1,7								
Cloro	98 - 107 mEq/L	1	116,3 mEq/L	536	3,4	0,2	C	3,8	C	2,0	3,8	C	2,3	C	1,1	NC	2,2	C
		2	94,8 mEq/L	528						1,9								
Úrea	7 - 25 mg/dL	1	55,3 mg/dL	713	15,9	-4,5	C	5,4	C	5,9	17,4	C	10,4	C	14,1	C	28,1	C
		2	21,6 mg/dL	696						5,4								
Bilirrubina directa	0,02 - 0,20 mg/dL	1	1,4 mg/dL	718	22,3	-4,2	C	6,0	C	9,8	24,9	C	14,9	C	21,2	C	42,5	C
		2	1,1 mg/dL	708						9,9								
Magnesio	1,8 - 2,6 mg/dL	1	4,3 mg/dL	664	4,8	-2,6	C	3,2	C	3,9	5,3	C	3,2	NC	4,5	C	9,1	C
		2	2,2 mg/dL	694						3,8								
Hierro	45 - 182 µg/dL	1	230,9 µg/dL	634	30,7	9,1	C	6,0	C	9,3	34,3	C	20,4	C	15,1	C	30,2	C
		2	109,2 µg/dL	612						5,6								
Colesterol HDL	2,5 - 200 mg/dL	1	86,4 mg/dL	806	17,5	7	C	4,2	C	8,4	19,5	C	11,6	C	24,4	C	48,8	C
		2	54,8 mg/dL	789						7,2								
Alanino aminotransferasa	2 - 50 U/L	1	135,7 U/L	687	27,5	-8,8	C	6,0	C	5,5	30,7	C	18,3	C	23,1	C	46,2	C
		2	41,1 U/L	670						5,1								
Fósforo	2,5 - 5 mg/dL	1	7,0 mg/dL	656	10,1	1,6	C	5,5	C	4,5	11,3	C	6,7	C	8,3	C	16,7	C
		2	4,5 mg/dL	638						4,7								
Triglicéridos	10 - 150 mg/dL	1	259,5 mg/dL	786	26	3,2	C	6,0	C	5,0	29,1	C	17,3	C	21,9	C	43,8	C
		2	102,0 mg/dL	766						4,3								
Creatin quinasa	30 - 223 U/L	1	510,7 U/L	662	21,6	-3,8	C	5,8	C	5,7	24,1	C	14,4	C	19,1	C	38,1	C
		2	200,3 U/L	640						4,7								
Ácido úrico	3,5 - 7,2 mg/dL	1	9,5 mg/dL	690	12	-5,9	C	5,3	C	4,0	13,4	C	8,0	C	8,6	C	17,3	C
		2	5,9 mg/dL	667						3,9								

NC: no cumple frente al criterios establecido - C: cumple frente al criterio establecido



Gráfica 6.  
Índice de incertidumbre en Marcadores cardiacos.

que los criterios de aceptabilidad más exigentes son el segundo y tercer criterio.

Ahora, al analizar la relación entre sigmimetría e incertidumbre, se evidencia que para el 100% de los ensayos con sigma de 6 (1 mensurando), la incertidumbre estimada cumple frente a la especificación para uno o más criterios definidos; para el 23,1% de los ensayos con sigma de 5 (3 de 13 mensurandos), se evidencia que la incertidumbre estimada cumple frente a la especificación para uno o más criterios definidos;

para el 60% de los ensayos con sigma de 4 (3 de 5 mensurandos), se evidencia que la incertidumbre estimada cumple frente a la especificación para uno o más criterios definidos y para el 100% de los ensayos con sigma menor o igual a 3 (3 mensurandos), se evidencia que la incertidumbre estimada no cumple frente a la especificación para uno o más criterios definidos.

De los 21 mensurandos analizados, 15 superan al menos un criterio de aceptabilidad de incertidumbre en uno o más controles (gráfica 5).

Tabla 7.  
Índice de incertidumbre en ensayos de Química Clínica.

MENSURANDO	CONTROL	U observada % =	PRIMER CRITERIO		SEGUNDO CRITERIO		TERCER CRITERIO		CUARTO CRITERIO		Índice de incertidumbre aceptable
			U meta % Primer criterio	Índice de incertidumbre Primer criterio	U meta % Segundo criterio	Índice de incertidumbre Segundo criterio	U meta % Tercer criterio	Índice de incertidumbre Tercer criterio	U meta % Cuarto criterio	Índice de incertidumbre Cuarto criterio	
Sodio	1	2	4	0,50	2,4	0,83	0,9	2,22	1,8	1,11	1
	2	1,7	0,43	0,71		1,89		0,94			
Cloro	1	2	3,8	2,21	2,3	3,65	1,1	7,64	2,2	3,82	1
	2	1,9	1,89	3,13		6,55		3,27			
Urea	1	5,9	17,4	0,48	10,4	0,81	14,1	0,60	28,1	0,30	1
	2	5,4	0,41	0,69		0,51		0,26			
Bilirrubina directa	1	9,8	24,9	0,34	14,9	0,56	21,2	0,40	42,5	0,20	1
	2	9,9	0,29	0,48		0,34		0,17			
Magnesio	1	3,9	5,3	1,58	3,2	2,63	4,5	1,87	9,1	0,92	1
	2	3,8	1,36	2,25		1,60		0,79			
Hierro	1	9,3	34,3	0,24	20,4	0,41	15,1	0,56	30,2	0,28	1
	2	5,6	0,21	0,35		0,48		0,24			
Colesterol HDL	1	8,4	19,5	0,43	11,6	0,72	24,4	0,34	48,8	0,17	1
	2	7,2	0,37	0,62		0,30		0,15			
Alanina Amino transferas	1	5,5	30,7	0,18	18,3	0,30	23,1	0,24	46,2	0,12	1
	2	5,1	0,17	0,28		0,22		0,11			
Fósforo	1	4,5	11,3	0,35	6,7	0,60	8,3	0,48	16,7	0,24	1
	2	4,7	0,35	0,58		0,47		0,23			
Triglicéridos	1	5	29,1	0,14	17,3	0,23	21,9	0,18	43,8	0,09	1
	2	4,3	0,13	0,23		0,18		0,09			
Creatin Quinasa	1	5,7	24,1	0,17	14,4	0,28	19,1	0,21	38,1	0,10	1
	2	4,7	0,16	0,27		0,20		0,10			
Ácido úrico	1	4	13,4	0,30	8	0,50	8,6	0,47	17,2	0,23	1
	2	3,9	0,29	0,49		0,45		0,23			

Tabla 8.  
Consolidado de evaluación de U en ensayos de Inmunología.

MENSURANDO		CONTROLES			ETa (%)	INDICADORES DE MEDICIÓN													
Nombre	Intervalo biológico de referencia	Nivel de concentración	Medias de control	N de datos de control		ET (%) Interpretación	Signa obtenida Interpretación	U% obtenida 24/7	U% Aceptable Primer criterio	U% Aceptable Segundo criterio	U% Aceptable Tercer criterio	U% Aceptable Cuarto criterio							
Vitamina D-25-OH	30 - 40	ng/ml.	1	16,8	596	15	3,31	C	3,0	C	20,4	16,8	NC	10,0	NC	4,2	NC	7,1	NC
			2	23,9	601						15,7								
			3	44,9	597						15,9								
Hormona adrenocorticotrópica	4,7 - 48,8	pg/ml.	1	45,0	71	41,2	-1,5	C	5,4	C	33,0	46,1	C	27,5	NC	20,6	NC	41,2	C
			2	248,0	53						26,0								
			3	12,2	462						13,0								
Alfa fetoproteína	0,5 - 9	ng/ml.	1	106,7	667	21,9	2,13	C	4,3	C	12,0	24,5	C	14,6	C	22,4	C	55,7	C
			2	229,3	271						13,1								
			3	11,4	503						27,4								
Anticuerpos anti tiroglobulina	10 - 411	UI/ml.	1	28,7	311	17,3	4,51	C	3,6	C	30,5	19,3	NC	11,5	NC	15,2	NC	30,4	NC
			2	44,0	308						21,5								
			3	0,5	246						55,8								
Anticuerpos anti peroxidasa	0,5 - 5,61	UI/ml.	1	74,8	307	46,2	13,71	C	5,5	C	12,6	51,7	NC	30,8	NC	20,9	NC	41,8	NC
			2	15,2	369						23,2								
			3	40,5	368						15,5								
Antígeno CA 125	1 - 35	UI/ml.	1	70,8	365	35,4	9,74	C	6,0	C	14,8	39,6	C	23,6	C	23,6	C	47,2	C
			2	35,5	365						14,8								
			3	66,5	361						21,9								
Antígeno CA 19-9	2 - 37	UI/ml.	1	171,7	361	39,9	7,01	C	5,8	C	15,7	44,6	C	26,6	C	22,4	C	44,9	C
			2	3,7	472						17,1								
			3	32,4	671						17,3								
Antígeno carcinoembrionario	0,1 - 3	ng/ml.	1	49,5	266	25,3	-3,62	C	4,0	C	82,9	28,3	NC	16,9	NC	23,4	NC	46,8	NC
			2	198,8	466						15,2								
			3	708,0	664						14,2								
Cortisol	185 - 624	nmol/L.	1	877,7	263	33,5	3,46	C	4,8	C	14,8	37,4	C	22,3	C	13,6	NC	27,1	C
			2	1,2	451						39,0								
			3	8,2	657						9,8								
Folato	5,9 - 24,8	ng/ml.	1	11,4	265	36,6	-6,58	C	5,9	C	13,6	40,9	C	24,4	NC	15,4	NC	30,8	NC
			2	9,2	123						14,2								
			3	1,4	84						17,7								
Hormona de crecimiento	0,06 - 6,88	ng/ml.	1	9,2	123	20	4,69	C	5,8	C	14,2	22,4	C	13,3	NC	24,6	C	49,1	C
			2	16,2	480						8,1								
			3	179,5	690						8,3								
Hormona tiroidea humana	0,5 - 0,6	mIU/ml.	1	376,3	269	15	-8,38	C	3,8	C	8,7	16,8	C	10,0	C	2,3	NC	4,5	NC
			2	129,5	690						8,3								
			3	98,6	111						20,6								
Somatotropina C	54,6 - 400	ng/ml.	1	384,6	110	24	-1,42	C	5,2	C	15,7	26,8	C	16,0	NC	19,0	NC	38,0	C
			2	1,4	460						13,5								
			3	17,3	656						12,9								
Insulina	1,9 - 23	µU/ml.	1	27,5	267	32,9	12,31	C	5,3	C	14,1	36,8	C	21,9	C	21,2	C	42,4	C
			2	1,9	449						18,5								
			3	26,1	630						11,6								
Hormona lactizante	1,24 - 8,62	mIU/ml.	1	32,1	262	28,2	-2,62	C	5,1	C	22,1	31,5	C	18,8	NC	18,7	NC	37,4	C
			2	1,9	153						14,2								
			3	17,8	161						13,6								
Prolactina	0,03 - 0,5	ng/ml.	1	1,6	480	23,8	-6,27	C	5,9	C	13,6	26,6	C	15,9	C	22,2	C	44,3	C
			2	19,5	695						14,3								
			3	20,2	269						30,1								
Antígeno prostático específico total	0,01 - 3,5	ng/ml.	1	2,3	345	33,6	-8,18	C	5,3	C	58,8	37,6	C	22,4	NC	24,9	NC	49,8	C
			2	639,7	711						13,1								
			3	1040,6	262						12,2								
Hormona paratiroidea	12 - 88	pg/ml.	1	0,4	456	45,3	7,13	C	5,5	C	22,5	50,6	NC	30,2	NC	19,0	NC	38,0	NC
			2	5,2	645						9,3								
			3	7,4	261						8,9								
Testosterona	1,75 - 7,85	ng/ml.	1	2,1	463	23,6	3,17	C	5,1	C	14,5	26,4	C	15,8	NC	15,9	NC	31,8	C
			2	5,2	645						9,3								
			3	7,4	261						8,9								
Tiroglobulina	0,73 - 84	ng/ml.	1	37,4	654	22	3,51	C	4,9	C	9,8	24,5	C	14,6	C	24,6	C	49,1	C
			2	46,4	267						9,8								
			3	0,1	474						22,7								
Hormona estimulante de la tiroides	0,38 - 5,33	µU/ml.	1	8,1	681	21,8	-6,38	C	5,2	C	10,0	24,4	C	14,5	NC	21,7	NC	43,3	C
			2	17,3	267						12,9								
			3	42,7	384						16,6								
Troponina I	2,3 - 19,8	ng/L.	1	7063,8	372	28	1,73	C	4,5	C	12,2	31,3	C	18,7	C	19,8	C	39,6	C
			2	5019,8	325						12,1								
			3	5019,8	325						12,1								

NC: no cumple frente al criterios establecido - C: cumple frente al criterio establecido

Tabla 9.  
Índice de incertidumbre en ensayos de Inmunología.

MENSURANDO	CONTROL	U observada %±	PRIMER CRITERIO		SEGUNDO CRITERIO		TERCER CRITERIO		CUARTO CRITERIO		Índice de incertidumbre aceptable
			U meta % Primer criterio	Índice de incertidumbre e Primer criterio	U meta % Segundo criterio	Índice de incertidumbre Segundo criterio	U meta % Tercer criterio	Índice de incertidumbre Tercer criterio	U meta % Cuarto criterio	Índice de incertidumbre Cuarto criterio	
Vitamina D-25 OH	1	204	168	1.21	10	2.04	42	486	7,1	287	1
	2	157		0.93		1.57		374		221	1
	3	159		0.95		1.59		379		224	1
Hormona adenocorticotrópica	1	33	461	0.72	27,5	1.20	20,6	1.60	41,2	0.80	1
	2	26		0.56		0.95		1.26		0.63	1
Alfa fetoproteína	1	13	245	0.53	146	0.89	22,4	0.58	44,7	0.29	1
	2	12		0.49		0.82		0.54		0.27	1
	3	131		0.53		0.90		0.58		0.29	1
Anticuerpos antioglobulina	1	274	193	1.06	11,5	1.77	15,2	1.34	30,4	0.67	1
	2	305		0.81		1.37		1.03		0.52	1
	3	215		0.82		1.38		1.05		0.52	1
Anticuerpos anti peroxidasa	1	558	51,7	0.64	30,8	1.07	20,9	1.58	41,8	0.79	1
	2	126		0.50		0.84		1.24		0.62	1
Antígeno CA 125	1	232	39,6	0.33	23,6	0.55	23,6	0.55	47,2	0.28	1
	2	155		0.30		0.51		0.51		0.25	1
	3	148		0.33		0.56		0.56		0.28	1
Antígeno CA 19-9	1	148	446	0.46	266	0.77	22,4	0.91	44,9	0.45	1
	2	219		0.35		0.59		0.70		0.35	1
	3	148		0.29		0.49		0.58		0.29	1
Antígeno carcinoembrionario	1	171	283	1.17	169	1.95	23,4	1.41	46,8	0.71	1
	2	173		0.92		1.54		1.11		0.56	1
	3	148		0.46		0.78		0.56		0.28	1
Cortisol	1	152	37,4	0.35	22,3	0.58	13,6	0.96	27,1	0.48	1
	2	142		0.32		0.54		0.88		0.44	1
	3	148		0.35		0.59		0.96		0.48	1
Folato	1	39	409	0.50	24,4	0.84	15,4	1.32	30,8	0.66	1
	2	98		0.38		0.64		1.02		0.51	1
	3	136		0.39		0.66		1.03		0.52	1
Hormona de crecimiento	1	177	22,4	1.47	13,3	2.48	24,6	1.34	49,1	0.67	1
	2	142		1.16		1.95		1.06		0.53	1
	3	126		0.56		0.95		0.51		0.26	1
Hormona coriónica humana	1	81	168	0.77	10	1.30	2,3	5.65	4,5	2.89	1
	2	83		0.71		1.20		5.22		2.67	1
	3	87		0.78		1.31		5.70		2.91	1
Somatomedina C	1	206	268	0.76	16	1.28	19	1.07	38	0.54	1
	2	157		0.59		0.98		0.83		0.41	1
Insulina	1	135	368	0.90	21,9	1.51	21,2	1.56	42,2	0.78	1
	2	129		0.71		1.19		1.23		0.62	1
	3	148		0.36		0.60		0.62		0.31	1
Hormona Luteinizante	1	185	31,5	0.41	18,8	0.69	18,7	0.70	37,4	0.35	1
	2	116		0.38		0.64		0.64		0.32	1
	3	221		0.42		0.70		0.70		0.35	1
Procalcitonina	1	142	26,6	0.77	15,9	1.28	22,2	0.92	44,3	0.46	1
	2	136		0.59		0.99		0.71		0.35	1
Antígeno prostático específico total	1	136	37,6	0.88	22,4	1.47	24,9	1.33	49,8	0.66	1
	2	143		0.69		1.16		1.04		0.52	1
	3	148		0.35		0.58		0.53		0.26	1
Hormona Paratiroidea	1	588	50,6	0.26	30,2	0.43	19	0.68	38	0.34	1
	2	131		0.24		0.40		0.63		0.32	1
	3	122		0.26		0.43		0.69		0.34	1
Testosterona	1	225	26,4	0.77	15,8	1.29	15,9	1.28	31,8	0.64	1
	2	93		0.59		0.99		0.99		0.49	1
	3	89		0.60		1.01		1.00		0.50	1
Tiroglobulina	1	145	24,5	1.35	14,6	2.26	24,6	1.34	29,1	1.13	1
	2	98		1.06		1.78		1.06		0.89	1
	3	148		0.53		0.90		0.53		0.45	1
Hormona estimulante de tiroides	1	227	24,4	0.93	14,5	1.57	21,7	1.05	23,3	0.97	1
	2	10		0.41		0.69		0.46		0.43	1
	3	129		0.53		0.89		0.59		0.55	1

## Disciplina: Marcadores cardiacos

Para el mensurando de troponina I como marcador cardiaco, se evidencia que por las estimaciones de ET y sigma cumple. Adicionalmente la incertidumbre observada cumple frente a los cuatro criterios de aceptabilidad analizados en el estudio (tabla 10 – gráfica 6).

Al analizar el índice de incertidumbre obtenido frente a cada uno de los criterios de aceptabilidad se puede evidenciar que el criterio más exigente es el segundo criterio, derivado del ETa, ya que los índices de incertidumbre están cercanos a 1 (tabla 11).

## APLICABILIDAD DE LA INCERTIDUMBRE EN LA NOTIFICACIÓN DE RESULTADOS CRÍTICOS

A continuación, se encuentra el consolidado de la evaluación de los resultados de notificación crítica establecidos en el laboratorio, considerando la incertidumbre de medida para su interpretación; donde se puede evidenciar que, al aplicar la incertidumbre sobre los valores críticos de notificación, el proceso de notificación se daría más temprano, lo que permitiría intervenciones más oportunas sobre la decisión clínica.

Tabla 10.

Consolidado de evaluación de U en ensayos de Cardiología.

MENSURANDO		CONTROLES			ETa (%)	INDICADORES DE MEDICIÓN									
Nombre	Intervalo biológico de referencia	Nivel de concentración	Media de control	N de datos de control		ET (%) obtenido Interpretación	Sigma obtenida Interpretación	U% obtenida 24/7	U% Aceptable Primer criterio	U% Aceptable Segundo criterio	U% Aceptable Tercer criterio	U% Aceptable Cuarto criterio			
Troponina I	2,3 - 19,8 ng/L	1	42,7 ng/L	384	28	1,73 C	4,5 C	16,6	31,3 C	18,7 C	19,8 C	39,6 C			
		2	7063,8 ng/L	372				12,2							
		3	5019,8 ng/L	325				12,1							

NC: no cumple frente al criterios establecido - C: cumple frente al criterio establecido

Tabla 11.

Índice de incertidumbre en marcadores cardiacos.

MENSURANDO	CONTROL	U observada % ±	PRIMER CRITERIO		SEGUNDO CRITERIO		TERCER CRITERIO		CUARTO CRITERIO		Índice de incertidumbre aceptable
			U meta % Primer criterio	Índice de incertidumbre Primer criterio	U meta % Segundo criterio	Índice de incertidumbre Segundo criterio	U meta % Tercer criterio	Índice de incertidumbre Tercer criterio	U meta % Cuarto criterio	Índice de incertidumbre Cuarto criterio	
Troponina	1	16,6	31,3	0,53	18,7	0,89	19,8	0,84	39,6	0,42	1
	2	12,2		0,39		0,65		0,62		0,31	1
	3	12,1		0,39		0,65		0,61		0,31	1

Tabla 12.

Consolidado de resultados de notificación crítica considerando la incertidumbre de medida expandida (U).

DISCIPLINA	MENSURANDO		VALOR DE NOTIFICACIÓN CRÍTICA CONSIDERANDO LA U		
	Nombre	Intervalo biológico de referencia	Valor crítico definido en el laboratorio	U observada en unidades de medida	VALOR CRÍTICO CON LA U APLICADA
Hematología	Hemoglobina	14 - 18 g/dL	< 6,0 g/dL > 20,0 g/dL	± 0,1 g/dL ± 0,5 g/dL	< 6,1 g/dL > 19,5 g/dL
	Recuento de plaquetas	150 - 450 x 10 <sup>3</sup> /μL	< 20,0 x 10 <sup>3</sup> /μL > 999,0 x 10 <sup>3</sup> /μL	± 1,6 x 10 <sup>3</sup> /μL ± 52,2 x 10 <sup>3</sup> /μL	< 21,6 x 10 <sup>3</sup> /μL > 946,8 x 10 <sup>3</sup> /μL
Coagulación	Tiempo de tromboplastina parcial	25 - 31,3 segundos	> 100 segundos	± 7,9 segundos	> 98 segundos
Química	Sodio	136 - 146 mEq/L	< 125 mEq/L > 152 mEq/L	± 2,6 mEq/L ± 2,6 mEq/L	< 128 mEq/L > 149 mEq/L
			Marcadores cardiacos	Troponina I	2,3 - 19,8 ng/dL

## DISCUSIÓN

Los laboratorios de análisis clínicos implementan procedimientos para monitorizar el desempeño del método de ensayo como parte de las estrategias y/o puntos de control del aseguramiento de la calidad analítica a fin de asegurar que los resultados obtenidos sean confiables. Las estimaciones de ET y sigmametría han sido utilizados a partir de los siguientes atributos de los métodos de ensayos cuantitativos: sesgo, precisión y ETa. Sin embargo, la evaluación de la exactitud de los resultados a través de la estimación de la incertidumbre es un parámetro o atributo que no se emplea usualmente en los laboratorios y que a través de este estudio se realiza la comparación de la estimación de este parámetro frente a los valores de ET y sigmametría.

Para los 41 mensurandos evaluados se evidencia que el 100% cumple frente a la meta de ETa, y frente a la métrica sigma se observó que el 29% tiene sigma de 6, el 56% presenta sigma entre 4 - 5, y el 15% presentan sigma menor o igual a 3; es evidente que la elección de la especificación de rendimiento analítico (meta de calidad) es importante. Siempre que la selección de las especificaciones de calidad (metas de rendimiento analíticos,) sean de libre elección para los laboratorios, las métricas como la sigma y el índice de error total serán diferentes para la misma prueba, aun teniendo el mismo desempeño en términos de precisión y veracidad. Igual evento va a suceder si el desempeño de la incertidumbre se contrasta con las metas de calidad tradicionalmente usadas: CLIA, Metas derivadas de Variabilidad biológica, RCPA y otras.

En el trabajo actual de los 41 mensurandos evaluados, se puede observar que aunque el 100% de los métodos de ensayo están dentro de las especificaciones de desempeño considerando las metas de ETa (donde el  $ET < ETa$ ) y/o las estimaciones de sigmametría ( $\geq 3$ ); la evaluación de la exactitud del resultado mediante la estimación de la incertidumbre, refleja que en algunos mensurandos la incertidumbre generada sobre el resultado puede estar fuera del uso previsto considerando los criterios definidos como aceptables para la evaluación de la misma, por lo cual la incertidumbre es una estimación más sensible frente a la calidad del resultado para la interpretación de mismos frente al intervalo biológico de referencia y la condición del paciente como "verdadero negativo".

Frente a los criterios de aceptabilidad de la incertidumbre analizados en el presente estudio, se resalta la independencia del tercer y cuarto criterio derivados directamente del intervalo biológico de referencia, en comparación con el primer y segundo criterio, que se encuentran sesgados y condicionados por la decisión del laboratorio frente a la meta de calidad que establezca para sus mediciones. Es aquí donde los analistas deben analizar el criterio de aceptabilidad de incertidumbre que consideran más sensible para la detección de cambios y monitoreo del desempeño.

En las tablas 2, 4, 6, y 8 se presentan los valores de U obtenidos para los 41 mensurandos evaluados, la estimación se realizó con un factor de cobertura de 2 para un nivel de confianza del 95%. A partir de estos datos, los resultados obtenidos en el laboratorio podrían expresarse como el valor del mensurando «x» dentro del intervalo de confianza.

A partir de la estimación de la incertidumbre del método de ensayo y la evaluación de este parámetro sobre el uso previsto, se considera importante que los laboratorios establezcan reglas de decisiones sobre el efecto de la incertidumbre en valores de notificación crítica, teniendo en cuenta que puede aportar a la seguridad del paciente, mejorando la oportunidad en el proceso de detección para pacientes que presentan complicaciones del estado de salud y que debe ser identificados y notificados.

Al establecer como especificación de desempeño de la incertidumbre el criterio derivado a partir del IBR, es importante considerar que la incertidumbre tiene mayor impacto en aquellos mensurandos donde la amplitud del IBR es pequeña, debido a que la variación biológica interindividual (CVBg) es baja.

## CONCLUSIONES

Los indicadores de desempeño analítico establecidos como ET y la sigmametría, son importantes para la toma de decisiones del proceso analítico, sin embargo, con los datos obtenidos se corrobora que, como métrica para evaluar el desempeño de método de medición, es más sensible la sigmametría, pero tanto el índice de error total como la sigmametría siempre van a estar afectados por la meta de calidad que define el laboratorio para su estimación, lo que minimiza la comparabilidad de esta métrica entre mensurandos y entre laboratorios; situación que pone en el escenario de Latinoamérica la

necesidad de definir un criterio único de calidad a fin de poder realizar la comparación con estas métricas, por lo tanto las especificaciones de calidad de incertidumbre si son derivadas de las mismas metas de calidad también se van a ver sesgadas, dificultando la comparabilidad entre laboratorios.

Es importante considerar en el establecimiento de las metas de desempeño para la incertidumbre de medida de cada procedimiento de medición, las especificaciones de calidad derivadas de los IBR, ya que estos son comparables, independientemente del método de ensayo y sistema analítico utilizado, y están estandarizados en las guías de práctica clínica (GPC). Y adicionalmente permiten monitorear de manera sistemática el impacto de la incertidumbre en la caracterización del uso previsto del ensayo en el intervalo de la "normalidad".

Frente a la revisión de los criterios establecidos para la definición de las características del desempeño para la incertidumbre de medida, se infiere que el criterio más sensible corresponde al tercer criterio (la octava parte del IBR) y luego el segundo criterio (2/3 del ETa), seguido del cuarto criterio (la cuarta parte del IBR) y por último el primer criterio (derivado de la fórmula del ETa); por lo tanto se recomienda que el criterio de aceptabilidad de la incertidumbre definido en el laboratorio se base en el IBR y no en las metas de calidad establecidas en el mismo, ya que las últimas no permiten comparabilidad.

Nuestro estudio muestra que considerar la aplicabilidad de la incertidumbre sobre los límites de los valores de notificación crítica establecidos, es una herramienta viable y útil para optimizar de manera temprana el proceso de notificación de resultados de riesgo crítico lo que evidencia el aporte del laboratorio clínico a la gestión clínica excelente y segura.

## REFERENCIAS

- Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis WP, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:833-5.
- Kallner A. Is the combination of trueness and precision in one expression meaningful? On the use of total error and uncertainty in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:1291-7.
- Oosterhuis WP, Sandberg S. Proposal for the modification of the conventional model for establishing performance specifications. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:925-37.
- JCGM 200:2012. Vocabulario internacional de metrología: conceptos básicos y generales y términos asociados (VIM). JCGM 2012;3. <https://www.cem.es/sites/default/files/vim-cem-2012web.pdf> (consultado en agosto de 2022).
- The Department of Health and Aged Care. Requirements for the Estimation of Measurement Uncertainty 2007 edition. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-npaac-emu.htm>. (consultado en octubre de 2019).
- Milinkovic N, Ignjatovic S, Sumarac Z, Majkic-Singh N. Uncertainty of Measurement in Laboratory Medicine. *J Med Biochem.* 2018;37:279-88.
- NTC-ISO 15189:2014 Laboratorios clínicos. Requisitos para la calidad y la competencia.
- Badrick T, Hawkins RC, Wilson SR, Hickman PE. Uncertainty of measurement: what it is and what it should be. *Clin Biochem Rev.* 2005;26:155-8.
- EURACHEM, Establecimiento y Empleo de la Incertidumbre Objetivo en la Medición Química ([https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/STMU\\_2015\\_ES.pdf](https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/STMU_2015_ES.pdf) (consultado en octubre de 2019).
- Frenkel RB, Farrance I. Uncertainty in Measurement: Procedures for Determining Uncertainty With Application to Clinical Laboratory Calculations. *Adv Clin Chem.* 2018; 85:149-211.
- Haeckel R, Wosniok W, Gurr R, Peil B. Permissible limits for uncertainty of measurement in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:1161-71.
- C.Bignone, E. (2019). Evaluación del comportamiento en términos de error total y 6sigma y estimación de la incertidumbre de medida de 16 magnitudes de bioquímica clínica. *Revista del Laboratorio Clínico*; 12(2): 69-77, abril.-jun. 2019.
- R. Bettencourt da Silva, A. W. (2019). Cuantificación de la Incertidumbre en Medidas Analíticas Eurachem/CITAC. [https://www.citac.cc/QUAM2012\\_P1\\_ES.pdf](https://www.citac.cc/QUAM2012_P1_ES.pdf). (consultado en octubre de 2019).
- Fraser C G. Variación biológica: De la Teoría a la práctica. Año 2003. Ed.SEQC.

# SITUACIÓN NUTRICIONAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL EN RELACIÓN AL PESO AL NACER DE NIÑOS DEL GRAN RESISTENCIA, CHACO, ARGENTINA. FACTORES DE RIESGO EN PEDIATRÍA

Artículo original en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/311>

## AUTORES

Ana María Cusumano<sup>1,2</sup>, María Eugenia Bianchi<sup>2,3</sup>, Gustavo A. Velasco<sup>4</sup>, Germán López<sup>3</sup>, Katya Polischuk<sup>3</sup>, Ana María Tauguinás<sup>2</sup>, Daniel Forlino<sup>2,3</sup>

- 1) Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina
- 2) Fundación Renal del Nordeste Argentino, Chaco, Argentina
- 3) Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina
- 4) Hospital Dr. Julio C. Perrando, Ministerio de Salud Pública, Chaco, Argentina

## TÍTULO

Title

Situación nutricional y factores de riesgo cardiovascular y renal en relación al peso al nacer de niños del Gran Resistencia, Chaco, Argentina. Factores de riesgo en pediatría

Nutritional status and cardiovascular and renal risk factors related to birth weight in children from Gran Resistencia, Chaco, Argentina. Risk factors in pediatrics.

## PALABRAS CLAVE

Keywords

Estado nutricional; factores de riesgo en pediatría; peso al nacer; proteinuria; hipertensión arterial; Chaco; Argentina.

Nutritional status; risk factors in pediatrics; birth weight; proteinuria; hypertension; Chaco; Argentina.

## RESUMEN

Abstract

**Introducción:** Se carece de datos sobre situación nutricional y factores de riesgo cardiovascular y renal en pediatría en la provincia del Chaco, una de las más pobres y con mayor población pediátrica de Argentina.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de factores de riesgo nutricionales (bajo peso/talla, baja talla/edad, bajo peso y sobrepeso), factores de riesgo perinatales (edad materna y edad gestacional al nacimiento), cardiovasculares y renales (sobrepeso, hipertensión arterial y proteinuria), correlacionados con el peso al nacer, en población de un mes a 18 años del conglomerado urbano del Gran Resistencia, provincia del Chaco. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo observacional de corte transversal. Los participantes se seleccionaron por muestreo probabilístico por conglomerados según peso de la población en cada estrato, de escuelas para niños de 6 a 18 años y de centros de salud para menores de 6.

**Resultados:** Se estudiaron 850 niños. La prevalencia de factores de riesgo fue: 24% alto riesgo por edad materna; 21% nacidos pre-término; 7,2% bajo peso al nacer; 9,1% baja talla/edad; 4,2% bajo peso/talla; 11,8% alto peso/talla; 6,3% bajo peso/edad; 2,4% proteinuria; y 6,8% hipertensión arterial. En menores de 6 años con bajo peso al nacer comparados con nacidos con peso normal, la odd ratio para presentar bajo peso/talla fue de

6,15, y para bajo peso/edad de 5,02; para nacidos con alto peso comparados con nacidos con peso normal, la odd ratio para sobrepeso fue 3,07. **Conclusiones:** La población pediátrica estudiada presenta una situación de alto riesgo nutricional que correlaciona con el peso al nacer. La prevalencia de proteinuria e hipertensión arterial no se asociaron al peso al nacer.

**Introduction:** There is a lack of data on nutritional status and cardiovascular and renal risk factors in pediatrics in the province of Chaco, one of the poorest provinces and with the largest pediatric population in Argentina.

**Objective:** To determine the prevalence of these risk factors: nutritional (low weight/height, low height/age, low weight and overweight); perinatal (maternal age and gestational age at birth), as well as cardiovascular and renal (overweight, hypertension and proteinuria), correlated with birth weight, in population from one month old to 18 years old in the urban agglomeration of Gran Resistencia, province of Chaco. **Material and methods:** An observational descriptive cross-sectional study was conducted. Participants were selected by probabilistic sampling through agglomerations according to population weight in each strata, taken from schools for 6-18 year-old children and from health centers for children under 6.

**Results:** A total of 850 children were studied. The prevalence of risk factors was: 24% with high risk for maternal age, 21% with preterm birth, 7.2% with low birth weight, 9.1% with low height/age, 4.2% with low weight/height, 11.8% with high weight/height, 6.3% with low weight/age, 2.4% with proteinuria and 6.8% with high blood pressure. In children under 6 years of age with low birth weight, compared to those with normal birth weight, the odd ratio for low weight/height was 6.15, and for low weight/age it was 5.02; for those born with a high weight compared to those born with normal weight, the odd ratio for overweight was 3.07. **Conclusions:** the pediatric population which was studied presents a situation of high nutritional risk that correlates with birth weight. The prevalence of proteinuria and high blood pressure were not associated with birth weight.

## Introducción

La Argentina, a similitud de lo que ocurre en el mundo desarrollado, padece una epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) constituyendo, entre ellas, la enfermedad cardiovascular (ECV) la primera causa de

discapacidad y de muerte y la insuficiencia renal crónica (IRC), en sí misma un factor de riesgo cardiovascular (FRCV), una enorme carga para los sistemas de salud. 70% de las muertes en el país ocurren por ECNT; entre ellas, las cardiovasculares representan la principal causa (40,2%).<sup>(1)</sup>

Las Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo han confirmado la alta prevalencia de FRCV en población adulta, en particular hipertensión arterial (HTA), sobrepeso, obesidad y sedentarismo, todos ellos factores de progresión de enfermedad renal crónica (ERC).

Si bien la ECV y la renal no son habitualmente causa de muerte en pediatría, se sabe que el proceso aterosclerótico se inicia en la infancia, y los FR son los mismos que en la edad adulta, por lo que sería importante su detección precoz para implementar políticas de prevención. En estudios basados en autopsias de niños fallecidos por causas no vinculables a enfermedad, publicados en los años 80-90, se demostraron lesiones arterioescleróticas incipientes asociadas a dislipidemia, sobrepeso y obesidad.<sup>(3-5)</sup> Más recientemente, utilizando como indicador de riesgo de enfermedad coronaria el aumento en el grosor de la íntima y media de la carótida en niños, se encontró relación entre éste y la dislipidemia, el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial (PA) de reposo, siendo el peso corporal el factor que mejor predijo el aumento en el grosor.<sup>(6)</sup>

Por otro lado, la epidemia de ECNT, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, se relaciona con hábitos alimentarios y estilo de vida, siendo claro que su modificación hoy resulta necesaria para disminuir el riesgo. A los FR tradicionales se agregan en la infancia los de morbimortalidad asociados a alteraciones del crecimiento, vinculados no sólo a lo nutricional sino incluso a situaciones presentes antes del nacimiento, tales como la malnutrición materna, la edad materna (EM), el retardo de crecimiento intrauterino y el nacimiento prematuro.

Además, constituyen FR asociados a mayor morbimortalidad y pasibles de prevenirse en población pediátrica, entre otros, el bajo peso para la talla (emaciación), la baja talla para la edad (acortamiento), y el alto peso para la talla (sobrepeso).<sup>(7)</sup> Se agrega a esto que tanto el bajo como el alto peso al nacer (PN) constituyen FR para ECNT en la edad adulta.

En Argentina hay pocos datos sobre FRCV y renal en población pediátrica, y en particular se carece de datos actualizados en la provincia del Chaco (nordoste argentino), que tiene la mayor proporción de población pediátrica en el país (41,2% según último censo nacional)<sup>(8)</sup> y viene mostrando un descenso de la mortalidad infantil y materna asociado a una sostenida mejora en sus indicadores socioeconómicos en el periodo 2005-2015.<sup>(9-10)</sup>

En este marco, el objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de FR nutricionales: emaciación, retardo del crecimiento o acortamiento, BP y SP; perinatales: EM y edad gestacional (EG) al nacimiento; y cardiovasculares y renales: SP, HTA y proteinuria; correlacionados con el PN, en la población de un mes a 18 años del conglomerado urbano del Gran Resistencia, provincia del Chaco.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo observacional de corte transversal que abarcó el Gran Resistencia, conformado por las ciudades de Resistencia (capital de la provincia), Barranqueras, Fontana y Puerto Vilelas durante los años 2013-2014. Este conglomerado posee una superficie de 3.489 km<sup>2</sup> y una población de 385.726 habitantes (37% del total provincial), de los cuales 140.790 individuos (36,5%) son niños de 0 a 18 años, según el último censo nacional.<sup>(10)</sup>

Para determinar la población, se estableció primero el tamaño muestral: 30 niños por cada año de edad de 1 hasta 18 años (540) y 20 niños de cada mes de 1 a 12 meses (330). La población objetivo se determinó mediante muestreo probabilístico por conglomerados, según distribución de la población en cada estrato de edad,<sup>(11)</sup> dividiéndose en dos grupos: infantes (1 mes hasta 6 años) y niños en edad escolar (desde 6 a 18 años). Para los primeros, el universo estuvo distribuido en 42 centros de salud de los que se eligieron cinco aleatoriamente del registro de inscriptos al Plan Nacer (Programa Nacional del Ministerio de Salud Pública vigente desde el año 2004 al 2012), en el cual se integró al plan SUMAR, que brindó cobertura universal a la madre gestante y a los niños hasta los 6 años de edad.<sup>(12)</sup> El segundo grupo se extrajo de la base de datos de escuelas del año 2012 del Ministerio de Educación provincial. Esta última se dividió en

escuelas primarias y secundarias, eligiéndose al azar 6 primarias (4 públicas, 1 privada y 1 rural) y cinco secundarias (4 públicas y 1 rural). En las primarias se seleccionaron por números aleatorios por grado 8 niños en las 4 públicas, y 3 en la privada y la rural (1ro a 7mo grado) y 6 en las 4 secundarias públicas y 2 en la rural, por curso (1ro. a 5-6to año).

El criterio de inclusión fue que los niños hubieran cumplido uno o más meses de edad, y no tuvieran trastornos motores o alteraciones renales, genéticas, o sistémicas conocidas o evidenciables al momento del estudio. Para descartar alteraciones morfológicas renales no conocidas en todos los casos se realizó una ecografía renal.

Se tabularon los datos filiatorios y los antecedentes perinatales (PN, EM y EG) se obtuvieron por encuesta y/o mediante los registros en la Historia Clínica.

Se consideró como Bajo peso al nacer (BPN) al inferior a 2.500 gramos, y como alto peso al nacer (APN) al superior a 4.000 gramos. La EM se consideró de alto riesgo cuando era menor a 20 años y de riesgo intermedio cuando era mayor a 34, y la EG de riesgo cuando el niño nació con menos de 37 semanas completas.<sup>(13-14)</sup>

Con respecto a las variables antropométricas, el método de medición utilizado dependió de la edad, se midió peso y talla según técnicas estandarizadas.<sup>(15)</sup> Los niños menores de 4 años se pesaron utilizando una balanza portátil (CAM P-1001-P) con precisión de 100 gramos y los mayores con balanza mecánica. La longitud corporal en menores de cuatro años se valoró mediante pediómetro, y en mayores por estadiómetro. Todos los niños se pesaron descalzos con la menor cantidad de ropa posible.

Los datos antropométricos se procesaron según la referencia de la OMS en uso en la Argentina.<sup>(16)</sup> El estado nutricional (EN) se evaluó mediante el peso y la talla, combinados con la edad, obteniéndose los siguientes índices: peso para la edad (P/E), talla para la edad (T/E), peso para la talla (P/T) e índice de masa corporal para la edad (IMC/E). Se clasificaron según percentiles 3, 15, 50, 85 y 97; el percentilo <3 de P/T se consideró como bajo peso para la altura o "emaciación" y el superior a 85 como sobrepeso. Los niños que se encontraban debajo del percentilo 3 para T/E se

clasificaron como baja altura para la edad o acortamiento. Tanto para el IMC/E como para el P/E se clasificó en bajo peso (BP) cuando se encontraban en el percentilo 3 o menor, riesgo de bajo peso (RBP) entre 3 y 15, normopeso (NP) entre 15 y 85, riesgo de sobrepeso (RSP) entre 85 y 97, y sobrepeso (SP) por encima de 97. Salvo el IMC/E, que se aplicó a todas las edades, los demás indicadores solo se usaron en niños hasta 6 años de edad.

La PA tanto sistólica (PAS) como diastólica (PAD) se midió en tres tomas consecutivas con intervalo de un minuto, mediante tensiómetro digital OMRON Hem 7220, aplicando el mango adecuado para cada caso en el brazo derecho de cada niño. Para el análisis se utilizó el promedio de las mediciones clasificando en percentilos según tablas internacionales (Estados Unidos).<sup>(17)</sup>

Se tomó una muestra de orina por cada niño evaluado; el examen físico-químico se realizó utilizando tiras reactivas Combu-Test® (Roche) con analizador de orina Cobas u 411. Se consideró positiva una proteinuria mayor a 100 mg/dl.

Los niños se distribuyeron en tres grupos según edad: I) de 1 a 12 meses, II) de 1 a 6 años, y III) de 6 a 18 años. Según el PN, también se dividieron en tres grupos: BPN, peso normal al nacer (NPN), y APN.

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas estadísticos SPSS versión 21 (SPSS INC, Chicago, IL) y Epi Info™ versión 7.0.0 (CDC, Atlanta, GA). Las diferencias de frecuencia entre grupos se determinaron obteniendo los intervalos de confianza (IC) 95% y Chi cuadrado. Las diferencias de medias se obtuvieron mediante el Test de Student.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación de Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE). El consentimiento informado fue firmado por los responsables legales previa inclusión de los niños en el estudio.

## Resultados

Sobre 875 niños seleccionados, se excluyeron 25 por presentar alteraciones renales ecográficas o negarse a participar, por lo que se presentan los datos de 850: 399 varones y 451 mujeres.

La **Tabla 1** muestra los resultados obtenidos para cada una de las variables estudiadas según sexo, grupos etarios, datos antropométricos, y riesgo según EM, PN, EN, presión arterial y proteinuria.

Se analizaron las diferencias entre sexos y para cada grupo de edad. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el grupo I en lo que se refiere a EG y PN, siendo los promedios superiores en varones. No se observaron diferencias en relación al sexo en el grupo II. En el grupo III reaparece la diferencia significativa entre sexos en lo que respecta a la EM, que es mayor en madres de varones al momento del nacimiento; asimismo, resultan significativamente mayores los promedios de PAS y PAD en los varones. Con respecto al estado nutricional según IMC/E, en el grupo de 6 a 18 años, los varones mostraron más tendencia al SP y las mujeres al BP.

En la **Tabla 2** se describen los indicadores de riesgo en relación al PN. Con respecto a los niños con BPN, 18 (32%) nacieron con EG a término, y 38 (68%) lo hicieron pre-término.

El análisis según el PN mostró diferencias significativas en la EG, peso actual, IMC, baja T/E, bajo P/E, alto P/T, BP según IMC, alto peso según IMC. No se observaron diferencias en la prevalencia de HTA ni de proteinuria. (**Tabla 2**)

En niños menores de 6 años nacidos con BPN comparados con los nacidos con NPN, el riesgo de presentar bajo P/T (emaciación) fue de 6,15 (OR) (IC95% 1,65-22,48,  $p < 0,01$ ) y para bajo P/E de 5,02 (OR) (IC95% 1,51-15,82,  $p < 0,00$ ).

Al evaluar a toda la población estudiada según el IMC/E, encontramos que la prevalencia de BP fue del 1.5% mientras que la de SP fue del 16.8% (**Tabla 1**). Al analizarlos según el PN, los nacidos con BPN, comparados con los nacidos con NPN, mostraron una probabilidad de presentar BP de 4,22 (OR) (IC95% 1,11- 16,05,  $p = 0,02$ ). En el caso de niños nacidos con APN con respecto a los NPN, la probabilidad para presentar SP fue de 3,07 (OR) (IC95% 1,05-5,78).

El **Gráfico 1** detalla los FR nutricionales en niños menores de 6 años distribuidos según PN. Se observa que el PN condiciona la prevalencia de cada indicador de riesgo nutricional: por ejemplo el 11,3% de los niños nacidos con BPN sufren acortamiento, frente al 8,2% de los NPN y el 21,4% de los APN. Se

Tabla 1.  
Indicadores de riesgo nutricional, hipertensión arterial y proteinuria según grupos de edad y sexo

Sexo n (%)	Grupo 1 a 12 meses			Grupo 1 a 6 años			Grupo 6 a 18 años		Total	
	Femenino	Masculino	p	Femenino	Masculino	p		p		
	59 (6,9)	62 (7,3)		84 (9,9)	84 (9,9)		308 (36,2)	253 (29,8)	850 (100)	
<b>Variables cuantitativas (promedio, DE)</b>										
Edad de la madre (años)	24,4±6,8	25±6,8	0,66	25,4±7,5	23,7±6,1	0,10	25,7±6,2	27,7±6,3	0,04	25,3±6,7
Edad gestacional (semanas)	38,4±1,7	38,9±1,2	0,03	38,9±2,4	38,1±2,1	0,52	37,8±2,3	37,8±2,6	0,83	38±2,3
Peso al nacer (Gramos)	3084,7±531,5	3485,6±532	0,00	3237,6±605,3	3138,3±688,4	0,33	3278,9±586,5	3277,8±565,3	0,98	3261,9±590,8
Peso actual (Kg)	7,4±1,7	7,4±2,2	0,94	14,6±5,2	14,8±5,8	0,83	42,92±15,36	43,7±18,6	0,59	32,5±20,6
Altura (m)	0,6±0,1	0,6±0,1	0,96	0,9±0,1	0,9±0,1	0,95	1,44±0,16	1,4±0,2	0,89	1,2±0,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,2±2,3	17±2,3	0,61	16,6±2,3	16,9±3,6	0,44	19,93±4,34	20,2±4,5	0,54	19± 4,2
Promediode PAS (mmHg)	107±34,4	106,6±36,4	0,96	95,9±20,9	94,5±18	0,66	102,4±13,1	106,6±16,4	0,00	102,7±18,4
Promedio PAD (mmHg)	75,5±31,2	75,3±28,5	0,98	64,3±14,2	64,7±17,6	0,98	66,6±10,7	69,4±17,1	0,01	67,8±16,2
<b>Variables cualitativas (n, %)</b>										
<b>Riesgo según edad de la madre</b>										
Alto riesgo	16 (27,1)	16 (26,2)		22 (27,9)	25 (31,6)		17 (19,8)	9 (12,9)		105 (24,1)
Riesgo normal	37 (62,7)	38 (62,3)	NS	47 (58)	49 (62)	NS	57 (66,3)	46 (65,7)	NS	274 (32,2)
Riesgo Intermedio	6 (10,2)	7 (11,5)		12 (14,8)	5 (6,3)		12 (14)	15 (21,4)		57 (13,1)
<b>Edad Gestacional</b>										
Menor 37 semanas	5 (8,5)	1 (1,6)	NS	10 (12,3)	14 (17,3)	NS	74 (25,7)	68 (29,2)	NS	172 (21,4)
<b>Peso al Nacer</b>										
Bajo Peso al nacer	7 (11,9)	1 (1,6)		8 (9,9)	10 (12,2)		19 (6,5)	13 (5,6)		58 (7,2)
Peso normal al nacer	51 (86,4)	56 (90,3)	0,02	69 (85,2)	68 (82,9)	NS	256 (87,4)	206 (88,4)	NS	706 (87,2)
Alto peso al nacer	1 (1,7)	5 (8,1)		4 (4,9)	4 (4,9)		18 (6,1)	14 (6,00)		46 (5,7)
<b>Baja Talla para la edad (acortamiento)</b>	2 (3,4)	7 (11,3)	NS	10 (12)	8 (9,5)	NS	-	-	NS	27 (9,1)
<b>Bajo Peso para Talla (emaciación)</b>	2 (3,4)	2 (3,2)	NS	6 (7,2)	2 (2,4)	NS	-	-		12 (4,2)
<b>Alto peso para Talla (sobrepeso)</b>	7 (11,9)	4 (6,5)	NS	13 (15,7)	10 (12)	NS				34 (11,8)
<b>Bajo Peso para edad</b>	1 (1,7)	8 (12,9)	NS	6 (7,2)	3 (3,6)	NS	-	-		18 (6,3)
<b>Estado Nutricional (IMC)</b>										
Bajo peso	2 (3,4)	4 (6,5)		3 (3,6)	2 (2,4)		0	2 (0,8)	NS	13 (1,5)
Riesgo de bajo peso	4 (6,8)	6 (9,7)		6 (7,1)	10 (11,9)		21 (6,8)	10 (4)		57 (6,7)
Peso normal	38 (64,4)	38 (61,3)	NS	52 (61,9)	51 (60,7)		184 (59,9)	141 (55,7)	0,04	504 (59,3)
Riesgo de sobrepeso	10 (16,9)	7 (11,3)		10 (11,9)	11 (13,1)		55 (17,9)	40 (15,8)		133 (15,6)
Sobrepeso	5 (8,5)	7 (11,3)		13 (15,5)	10 (11,9)		48 (15,6)	60 (23,7)		143 (16,8)
<b>Hipertensión arterial</b>	5 (20)	8 (23,5)	NS	9 (12,3)	4 (5,4)	NS	13 (4,2)	19 (7,6)	NS	58 (6,8)
<b>Proteinuria</b>	1 (2)	0	NS	0	0		13 (4,3)	7 (2,8)	NS	21 (2,4)

\*IMC: índice de masa corporal

**Tabla 2.**  
Descripción de la población y de indicadores de riesgo distribuidos por peso al nacer

n (%)	BPN	NPN	APN	Total	P
	58 (7,2)	706 (87,2)	46 (5,6)	810	
Variables cuantitativas (promedio/DE)					
Edad de los niños (años)	7,4 ± 5,4	8,4 ± 5,6	8,6 ± 5,4	8,3 ± 5,6	0,40
Edad de la madre (años)	25,7 ± 7,5	25,2 ± 6,6	26,9 ± 7,1	25,3 ± 6,7	0,50
Edad gestacional (semanas)	34,1 ± 3,9	38,2 ± 1,8	39,2 ± 1,5	38 ± 2,3	0,00
Peso al nacer (gr)	1930,2 ± 424,2	3295,6 ± 375,7	4424,5 ± 387,4	3261,9 ± 590,8	0,00
Peso actual (kg)	25,9 ± 17	32,1 ± 20,5	37,7 ± 24	32 ± 20,5	0,01
Talla (m)	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,15
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,6 ± 4	18,9 ± 4,1	20,7 ± 4,9	18,9 ± 4,2	0,00
Promedio PAS (mmHg)	102,6 ± 18,1	102,4 ± 18,8	102,3 ± 13,5	102,4 ± 18,4	0,99
Promedio de PAD (mmHg)	68,4 ± 16	67,6 ± 16,7	66,4 ± 10,2	67,6 ± 16,4	0,86
Variables cualitativas (n,%)					
Sexo Femenino	34 (58,6)	376 (53,3)	23 (50)	433 (53,5)	0,65
Sexo Masculino	24 (41,4)	330 (46,7)	23 (50)	377 (46,5)	
Alto riesgo según edad de la madre	8 (22,9)	92 (24,6)	4 (19)	104 (24,2)	0,79
Edad gestacional menor a 37 semanas	38 (67,9)	126 (18,2)	4 (8,9)	168 (21,2)	0,00
Baja Talla para la edad (acortamiento)	3 (11,3)	20 (8,2)	3 (21,4)	26 (9,2)	0,00
Bajo Peso para Talla (emaciación)	4 (15,4)	7 (2,9)	1 (7,1)	12 (4,3)	0,01
Alto peso para Talla (sobrepeso)	2 (7,7)	27 (11,2)	3 (21,4)	32 (11,3)	0,01
Bajo Peso para la edad	5 (19,2)	11 (4,5)	2 (14,3)	18 (6,4)	0,04
Estado Nutricional Bajo Peso según IMC	3 (5,17)	9 (1,27)	1 (2,17)	13 (1,6)	0,00
Estado Nutricional Sobrepeso según IMC	5(8,67)	113 (16,0)	17 (37%)	135 (16,7)	0,00
Hipertensión arterial	4 (8,2)	48 (7,5)	4 (10)	56 (6,9)	0,84
Proteinuria	0	20 (3,00)	0	20 (2,4)	-

observa también que la prevalencia de los indicadores asociados con BPN presenta una distribución en forma de U, mientras que el alto peso para la talla una relación ascendente con respecto al PN.

El **Gráfico 2** muestra el estado nutricional según IMC/E, que abarca al 100% de la población estudiada. Se observa que los niños nacidos con APN presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto a los nacidos con NPN y BPN, para presentar SP ( $p < 0,05$ ).

Se diagnosticó HTA en 58 (6,8%) niños y proteinuria en 21(24%), en ambos casos sin diferencias entre sexos. No se encontró relación entre la presencia de HTA y/o de proteinuria con el PN ni con la edad materna. Estos indicadores sólo aparecieron positivos en los niños mayores de 6 años. (**Tabla 1**)

## Discusión

Desde el punto de vista sanitario, las alteraciones nutricionales constituyen hoy determinantes importantes de las ECNT. Se agrega a esto que sus consecuencias persisten a lo largo del tiempo, pero su modificación puede cambiar el pronóstico. Por eso, la evaluación del EN en niños y adolescentes es fundamental para conocer su crecimiento y desarrollo e implementar eventuales medidas de prevención. Para ello, se utilizan indicadores nutricionales que constituyen reales indicadores básicos de salud, como el porcentaje de BPN, P/T, T/E, y el IMC, entre otros. Estos indicadores son aplicables a cualquier población, ya que los niños crecen con patrones similares cuando cubren adecuadamente sus necesidades de salud, nutrición y cuidado.<sup>(18)</sup>

El PN, tanto si es bajo como alto, también constituye

un indicador de riesgo para el desarrollo de ECNT en algún momento de la vida.

Con respecto al BPN, encontramos una prevalencia de 7,2% en nuestra población, similar a lo informado para toda la provincia por el Ministerio de Salud nacional: 7,8% en el año 2013 y 8,2% en el 2014.<sup>(9)</sup>

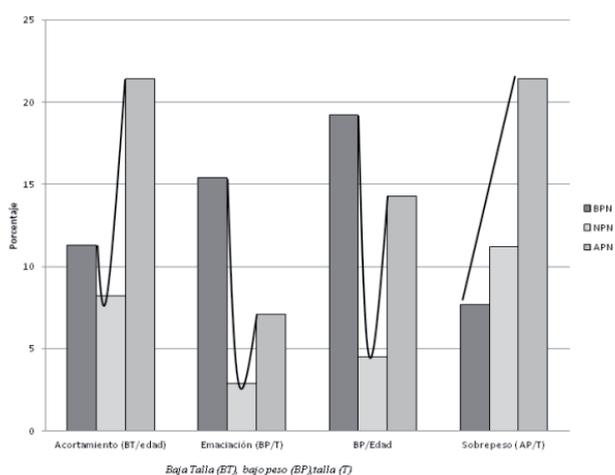
El BPN constituye un problema de salud pública, ya que impacta sobre la morbilidad infantil en menores de un año, particularmente en el período neonatal. Frecuentemente estos niños requieren cuidados intensivos neonatales y sufren más episodios de injuria renal aguda.<sup>(19-20)</sup>

Nacer con BP tiene además consecuencias en la adultez, tanto si se debe a retardo en el crecimiento intrauterino como a prematuridad, ya que se relaciona con el desarrollo de las ECNT en la adolescencia o en la edad adulta, y por lo tanto con la mayor mortalidad asociada a éstas. Al respecto la hipótesis inicial elaborada por Barker y Osmond,<sup>(21)</sup> planteaba que los individuos nacidos con BPN que experimentan una ganancia de peso en etapas tempranas de la infancia, tendrían en la edad adulta mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, en particular con incremento de la enfermedad cardiovascular, HTA, diabetes tipo 2, enfermedad crónica pulmonar y ERC.<sup>(22-24)</sup>

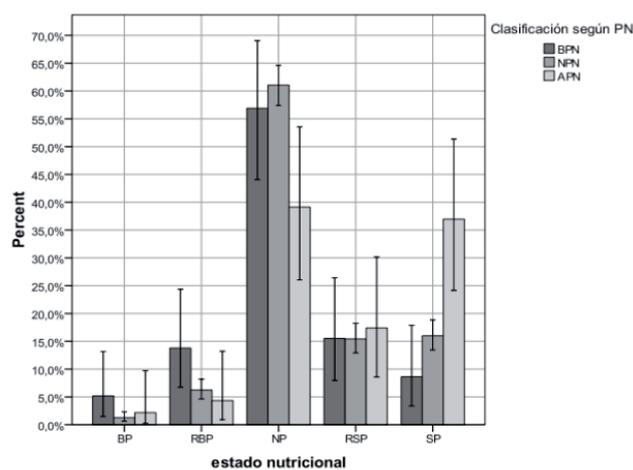
Años después de Barker, otros autores consolidaron su hipótesis, al demostrar que los

eventos adversos experimentados “in útero” pueden afectar el desarrollo del riñón fetal y reducir el número final de nefrones en tal magnitud que el BPN y la prematuridad se consideran equivalentes clínicos en la infancia de menor masa renal con menor número de nefrones, lo que predispone al desarrollo de HTA y ERC en la edad adulta.<sup>(25-26)</sup>

Confirmando que el BPN es causa de menor masa renal, un reciente estudio longitudinal controlado demostró no sólo que los niños nacidos con BPN tienen menor volumen renal (VR) combinado, evaluado por ultrasonografía, sino que a 6-12-18 y 24 meses se mantiene el menor VR, pese a no haber diferencias en el peso corporal en todos los puntos de evaluación. Este menor VR no se expresó ni en menor filtrado glomerular, ni en la aparición de albuminuria, si bien se observó una tendencia a la aparición de microalbuminuria, posible marcador incipiente de hiperfiltración glomerular.<sup>(27)</sup> Por último, Hoy y col. confirmaron la hipótesis de Barker en una cohorte aborigen australiana de individuos nacidos entre 1956 y 1985; en su estudio el BPN se asoció a mayor tasa de muerte, particularmente en menores de 41 años de edad.<sup>(28)</sup> Este fenómeno, por el cual el estrés padecido durante la etapa fetal impacta el desarrollo orgánico postnatal e incrementa el riesgo de enfermedades crónicas, se lo denomina actualmente “programación de desarrollo”.<sup>(29)</sup>



**Gráfico 1.** Prevalencia de acortamiento (baja talla/edad), emaciación (bajo peso/ talla), bajo peso/edad (P/E) y sobrepeso (alto peso para la talla, AP/T) según peso al nacer: bajo (BPN), normal (NPN) y alto (APN) en niños menores de 6 años



**Gráfico 2.** Estado Nutricional según IMC para la edad según Peso al nacer bajo (BPN), normal (NPN) o alto (APN) en el total de la población. RBP (Riesgo de Bajo peso); NP (normopeso); RSP (riesgo de sobrepeso); SP (sobrepeso)

En el otro extremo, el APN aumenta el riesgo de obesidad, el más importante factor para el desarrollo de diabetes tipo II e HTA en la infancia y adolescencia o en la edad adulta. Una vez desarrollada la obesidad en la niñez, es difícil de revertir, extendiéndose sus efectos a la adultez. Se suma a esto que una rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida e incluso hasta los 2 años constituye un importante predictor de obesidad en la infancia.<sup>(30)</sup>

En el trabajo actual, en niños menores de 6 años, los BPN mostraron un riesgo entre 5 y 6 veces mayor de presentar emaciación y BP para la edad. Cuando se evalúa a toda la población mediante IMC/E son también los de BPN, los cuales presentan cuatro veces más riesgo de encontrarse con BP. En el otro extremo, en los niños con APN la probabilidad de presentar SP es tres veces mayor con respecto a los que nacen con NP.

Hay que destacar que todos los indicadores de riesgo distribuidos por PN muestran una prevalencia en forma de U. Si bien puede ser un artificio estadístico por el tamaño de la muestra, otros investigadores han encontrado resultados semejantes, donde tanto el BPN como el APN se asocian con mayor grasa visceral en la adolescencia.<sup>(31)</sup>

En relación a los indicadores nutricionales, a nivel epidemiológico, en un corte transversal, tanto el P/E como la T/E reflejan la situación nutricional de la población. En menores de 6 años, el bajo P/E refleja la masa corporal relativa a la edad cronológica, y lo causa un severo proceso reciente de pérdida de peso, asociado a inanición, enfermedades severas o condiciones crónicas desfavorables: se lo considera el mejor indicador sobre las disparidades en términos de salud infantil, porque refleja un crecimiento lineal acumulativo que resulta insuficiente durante el período prenatal y primeros años de vida.<sup>(32-33)</sup> En nuestra población la prevalencia fue del 6,3%, más elevada que la del 2,5% encontrada por Núñez y col. para la región del NEA (que incluye la provincia del Chaco),<sup>(34)</sup> y la del 1,9% observada en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2005 (ENNYS)<sup>(35)</sup> en niños entre 6 a 60 meses en la provincia. Estas diferencias podrían deberse a que nuestro estudio no abarcó toda la provincia sino sólo el Gran Resistencia, excluyendo áreas rurales donde las condiciones socioeconómicas podrían ser distintas.

Acerca del retardo en el crecimiento o acortamiento para niños menores de 2 o 3 años, refleja un estado continuo de falla en crecimiento, mientras que para niños mayores refleja el estado de haber fallado en crecer.<sup>(32-33)</sup> El acortamiento tiene importantes consecuencias a largo plazo, ya que se asocia a trastornos cognitivos y del aprendizaje, reducción de la capacidad productiva en la adultez, y en las mujeres dar a luz niños con BPN.<sup>(36)</sup> En nuestra población se presentó en el 9,1%. Estos resultados también son más altos que la prevalencia encontrada en la ENNYS para la provincia del 5,6%, pero similares al 11,5% descripto en América del Sur y en Brasil.<sup>(37-38)</sup>

La interpretación del IMC/E es semejante a la de P/T.<sup>(30)</sup> El alto peso para la talla refleja la obesidad a nivel epidemiológico, y en este estudio se encontró en el 11,8% de niños de hasta 6 años. En la población total, de acuerdo al IMC, el BP representó el 1,5% y el SP el 16,8%, siendo más alto, del 19,2% (15,6% en mujeres y 23,7% en varones), en los niños de 6 a 18 años. La Argentina acusa uno de los mayores registros de SP y obesidad en América Latina y una fuerte tendencia a disminuir la emaciación y la baja talla.<sup>(39)</sup> A nivel latinoamericano, se ha informado un SP del 7,4% en niños menores de 5 años;<sup>(7)</sup> asimismo se han descripto valores entre 18,9% a 36,9% en niños en edad escolar (5-11 años), y entre 16,6% a 35,8% en adolescentes (12-19 años), similares a los hallados en nuestro estudio.<sup>(40-41)</sup> En la provincia de Chaco, en un estudio anterior encontramos una frecuencia de obesidad del 24% en niños de 11 a 13 años,<sup>(42)</sup> mayor que la encontrada en otras publicaciones nacionales, pero en concordancia con las descriptas para AL y el presente estudio.

Al analizar el EN según el IMC, encontramos que continúa siendo alta la frecuencia de niños con BP o en RBP (8,2%), pero es aún mayor el riesgo de SP y el SP sumados (32,4%). El aumento de SP y obesidad en la niñez y la adultez es un fenómeno mundial, impulsado por la transición nutricional. En la niñez, constituye un verdadero desafío para los sistemas de salud dado que trae consecuencias sobre todo el organismo, entre otros: aumento de Diabetes Tipo 2, HTA, insulinoresistencia, hígado graso, disfunciones ortopédicas, pérdida de autoestima y depresión en jóvenes. Una vez instalados, SP y obesidad son difíciles de corregir, y sus consecuencias en la adultez son un incremento del riesgo de diabetes, enfermedad cardio y cerebro

vascular, algunos tipos de cáncer, alteraciones osteoarticulares y problemas de relación y depresión.<sup>(43-44)</sup>

Varias publicaciones en las últimas décadas describen que acortamiento y obesidad no son necesariamente problemas que sufren diferentes individuos, sino que pueden coexistir en el mismo niño, fenómeno que se asocia a las rápidas transiciones nutricionales que están ocurriendo, particularmente en países o regiones con ingresos bajos o medianos.<sup>(45-46)</sup> Al respecto, nuestro estudio no puede aportar datos, debido a su propio diseño.

Con referencia a las alteraciones nutricionales encontradas en esta investigación, debe tenerse en cuenta el contexto donde se obtuvieron los resultados, dado que la población estudiada, además de vivir en una de las provincias más pobres de la Argentina, está en pleno y rápido proceso de transición nutricional, epidemiológica y demográfica. Esto implica cambios en hábitos nutricionales (dietas con alta densidad calórica y disminución en consumo de frutas y verduras), reducción en las tasas de mortalidad y de nacimiento (aumento en la expectativa de vida), rápida migración de zonas rurales a las ciudades (que se acompaña habitualmente reducción de la actividad física). A esto se agrega, considerando los indicadores básicos de riesgo poblacional alto, que en la provincia, si bien el 76,5% cuenta con agua potable, sólo el 26,4% dispone de cloacas, y el 24,4% de las madres tuvieron hijos a una edad considerada de alto riesgo.<sup>(8-9)</sup> En consecuencia, los resultados de este estudio sólo pueden considerarse como válidos y por lo tanto útiles para población pediátrica urbana en la provincia del Chaco. Al interpretarlos, también debe tenerse en cuenta que los niños menores de 6 años pertenecían al Plan Nacer, que si bien incluía a todos los menores de 6 años de la provincia, posiblemente fuera utilizado mayoritariamente por el 60% de la población sin cobertura social,<sup>(12)</sup> y esto puede constituir un sesgo de selección.

Pasando ahora a otros FR, tanto la presencia de proteinuria como la de HTA no se estudian rutinariamente a nivel epidemiológico, pese a la sencillez de su determinación y a que su detección precoz permitiría implementar políticas de diagnóstico y prevención tempranas.

La pesquisa de la enfermedad renal en pediatría se funda habitualmente en la detección de proteinuria

en muestras de orina al azar. La proteinuria puede constituir un indicador de ERC, sujeto a controversias dado que no hay suficiente evidencia, aunque detectar alteraciones renales precozmente conduce a adecuadas intervenciones para reducir la progresión hacia ERC extrema, no hay consenso sobre el costo beneficio de realizarlo.<sup>(47)</sup> Además, es común encontrar en los niños proteinuria transitoria (asociada a fiebre o ejercicio), u ortostática. Sin embargo, en varios países asiáticos consideran costo efectivo medirla en niños en edad escolar, porque les permite diagnosticar precozmente la presencia de glomerulonefritis, primera causa de IRC terminal en edad pediátrica en esos países. Así, Japón, Corea y Taiwan, iniciaron sus programas de detección en los años 1974, 1988 y 1992 respectivamente.<sup>(48-51)</sup>

En Latinoamérica no existen programas de detección precoz de enfermedad renal sostenidos en el tiempo que posibiliten establecer su costo-beneficio, si bien se han concretado unos pocos estudios. Bolivia implementó en 1992 un programa durante 7 meses, como primer paso para el Programa de Detección de ERC. Estudiaron 14.082 personas, de las cuales 64% eran menores de 15 años. Encontraron en éste último grupo 2,1% de proteinuria<sup>(52)</sup> en una sola muestra, semejante a lo observado en nuestro estudio, del 2,4%. En México, un estudio de corte transversal, realizado en 821 niños en 4 escuelas primarias, encontró una prevalencia de 1,6%, también en una sola muestra.<sup>(53)</sup> En Perú, otro estudio de corte transversal realizado en 388 escolares, encontró en una primera muestra 1,07% de proteinuria, confirmada en el 0,77% en una segunda.<sup>(54)</sup> Nuestro estudio evaluó la prevalencia de proteinuria en sólo una muestra, no se estableció su persistencia en una segunda. Teniendo en cuenta la escasez de datos en la región, que las enfermedades renales suelen ser de lenta evolución, y el bajo costo para detectar proteinuria, tal vez sea el momento adecuado para comenzar a realizar análisis de orina en niños sanos, al menos en edad escolar, y generar la evidencia necesaria para definir si es útil o no para reducir la carga de enfermedad.

Pasando ahora a otro FR, la HTA, encontramos en la población total una prevalencia del 6,8% y una PA de base significativamente más alta en varones con respecto a las mujeres. Estos mayores valores de PA basal (en rangos considerados normales) en niños varones han sido consistentemente detectados también en

otros estudios.<sup>(55-57)</sup> Un reciente estudio de revisión, luego de una búsqueda sistemática, que incluyó 14 estudios realizados en Argentina publicados entre los años 1989-2014, en población pediátrica escolarizada, describe una prevalencia de PA elevada de 7,35% (modelo de efectos fijos) y de 6,6 % (modelo de efectos aleatorios), resultados similares a los encontrados en el estudio actual.<sup>(55-56)</sup> Otra revisión a nivel mundial encuentra una prevalencia de HTA de 11,2% (13,2% en varones y 9,6 % en niñas), y puntualiza que es de 7,3% en Estados Unidos, y 6,2 % en Latinoamérica.<sup>(56)</sup> Otros estudios muestran que la prevalencia de HTA en niños y adolescentes difiere según la región y el rango de edades estudiados. De esta manera, en China es del 13,4%, en India de 9,4% y en México de 11,2% en niños de 12 a 18 años.<sup>(57)</sup>

No hay dudas acerca que la HTA es un problema de salud que puede iniciarse en la niñez o en la adolescencia y progresar a lo largo de la vida.<sup>(58-59)</sup> También se sabe que tener HTA en la niñez no es inocuo para la salud del niño, ya que puede desarrollar compromiso de órganos blanco, tales como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o aumento del grosor de la íntima-media de la carótida, y aumento de la velocidad de la onda de pulso.<sup>(60-62)</sup> Por último, es común la asociación de obesidad con HTA, y ambos son FR independientes para el desarrollo de HVI.<sup>(63-64)</sup>

Sobre la importancia de realizar detección de HTA en pediatría, tampoco hay consenso sobre si debería realizarse, ya que no hay trabajos que avalen el seguimiento de los niños hipertensos ni terapias adecuadas.<sup>(36)</sup> Sin embargo, las últimas guías de la American Pediatric Society aconsejan medirla al menos una vez al año en niños sanos mayores de 3 años, reconociendo la validez de los estudios de seguimiento desde la infancia a la edad adulta, así como la presencia de HVI en niños y adolescentes con HTA.<sup>(65)</sup>

Por último, se ha especulado que la actual epidemia de obesidad en niños y adolescentes podría estar influyendo los valores de PA basal, hacia el aumento aún en valores considerados normales. La información al respecto es contradictoria, un reciente meta-análisis que incluyó 18 estudios realizados en países de distintas regiones y países con ingreso alto y medio, encontró que la prevalencia de SP y obesidad aumentó en 17/18, mientras que la PA disminuyó en 13, aumentó en 4 y no varió en 1;<sup>(66)</sup> en cambio, otra investigación en China, sí

encuentra una tendencia al incremento de la PA en relación al aumento de la obesidad en niños de 8 a 17 años de edad.<sup>(67)</sup>

En nuestro estudio, la prevalencia de proteinuria y de HTA no mostró diferencias significativas en relación al PN, esto podría deberse a que el riesgo en relación al PN se exprese más tardíamente.<sup>(27-28)</sup>

El presente estudio tuvo como objetivo establecer la prevalencia de FR nutricionales, cardiovasculares y renales en población de 1 mes a 18 años considerada sana en el conglomerado urbano del Gran Resistencia, incorporando a la evaluación del EN y de FR nutricionales y perinatales, la medición de la PA y la determinación de proteinuria. Al hacerlo así, consideramos que se contribuye a instalar una visión más amplia sobre la necesidad de prestar atención tanto a los FR nutricionales, cardiovasculares y renales desde la infancia, ya que su prevención y tratamiento precoz implica modificación de hábitos nutricionales y de estilo de vida, y cambiaría el pronóstico en términos de morbilidad y mortalidad en la edad adulta. Asimismo, el presente estudio constituye un aporte dirigido a identificar necesidades regionales en el cuidado de la salud de los niños y adolescentes. La metodología de selección utilizada, con una muestra poblacional aleatorizada sobre niños sanos, permite su comparación con otros trabajos y evaluar tendencias.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

**Aspectos bioéticos:** El protocolo de investigación del presente trabajo fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación de Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste. En todos los casos los responsables legales de los niños firmaron el respectivo consentimiento informado.

**Financiación:** Este trabajo se realizó con fondos obtenidos por la Beca Ramón Carrillo- Arturo Oñativia otorgada por la Comisión Salud Investiga del Ministerio de Salud Pública de la República Argentina para trabajos multicéntricos (año 2013), junto a otras becas para estudiantes de la Carrera de Medicina, otorgadas por la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste.

## Bibliografía

1. Argentina. Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades no Transmisibles. Ministerio de Salud. Mortalidad [en Argentina. Enfermedades no transmisibles 2013] [Internet]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/ent/index.php/vigilancia/areas-de-vigilancia/mortalidad> (Consulta: 10/03/2018).
2. Argentina. Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades no Transmisibles. Ministerio de Salud. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles [Internet]. Buenos Aires, 2013. Disponible en [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015\\_09\\_04\\_encuesta\\_nacional\\_factores\\_riesgo.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf) (Acceso: 1/02/2018).
3. Tanaka K, Masuda J, Imamura T, Sueishi K, Nakashima T, Sakurai I, et al. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis*. 1988;72(2-3):143-56.
4. Tracy RE, Newman WP 3rd, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors and atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*. 1995;310(Suppl 1):S37-41.
5. Kortelainen ML. Adiposity, cardiac size and precursors of coronary atherosclerosis in 5 to 15 years old children: a retrospective study of 240 violent deaths. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;24:691-7.
6. White D, Place R, Michael T, Hoffman E, Gordon PM, Visich P. The Relationship between Coronary Artery Disease Risk Factors and Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Pediatr*. 2017;190:38-42.
7. World Health Organization. World health statistics 2015. Chapter 5, Risk Factors [Internet]. Geneva: WHO, 2015. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf) (Consulta: 01/02/2018).
8. Argentina. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 [Internet]. Buenos Aires: INDEC, 2010. Disponible en [https://www.indec.gov.ar/nivel4\\_default.asp?id\\_tema\\_1=2&id\\_tema\\_2=41&id\\_tema\\_3=135](https://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135) (Consulta: 01/02/2018).
9. Argentina. Ministerio de Salud, Dirección Nacional e Información de Salud. Indicadores básicos Argentina 2005 [Internet]. Buenos Aires Ministerio de Salud, OPS, 2005. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/indiba2005.pdf> (Consulta: 01/02/2018).
10. Argentina. Ministerio de Salud, Dirección Nacional e Información de Salud. Indicadores básicos Argentina 2016 [Internet]. Buenos Aires Ministerio de Salud, OPS, 2016. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/IndicadoresBasicos2016.pdf> (Consulta: 01/02/2018).
11. Universidad de Sonora, Departamento de Matemáticas. Muestreo [Internet]. Disponible en: <http://www.estadistica.mat.uson.mx/Material/elmuestreo.pdf> (Consulta: 01/02/2018).
12. Argentina. Ministerio de Salud. El Programa SUMAR es más Salud Pública [Internet]. Buenos Aires, 2017. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/sumar/index.php/institucional/programa-sumar-mas-salud-publica> (Consulta: 01/02/2018).
13. Argentina. Ministerio de Salud, Dirección Nacional e Información de Salud. Estadísticas vitales, información básica 2015 [Internet]. Buenos Aires Ministerio de Salud, Sistema Estadístico de Salud, 2015. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf> (Consulta: 01/02/2018).
14. World Health Organization. Disorders related to length of gestation and fetal growth (P05-P08) [Internet]. En: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th rev. Ginebra: WHO, 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/P05-P08> (Consulta: 06/05/2018).
15. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, Abeyá Gilardon E. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Pediatr*.

- 2009;107(5):397-404.
16. World Health Organization. Child growth standards [Internet]. Washington, DC, WHO, 2006. Disponible en: [http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/index.html) (Consulta: 01/02/2018).
  17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
  18. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
  19. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399-403.
  20. Luyckx VA. Preterm Birth and its Impact on Renal Health. *Semin Nephrol*. 2017; 37(4):311-9.
  21. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077-81.
  22. Eriksson JG, Osmond C, Kajantie E, Forsén TJ, Barker DJ. Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or its risk factors. *Diabetologia*. 2006;49(12): 2853-8.
  23. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Infant growth and income 50 years later. *Arch Dis Child*. 2005;90(3):272-3.
  24. Kajantie E, Barker DJ, Osmond C, Forsén T, Eriksson JG. Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: the Helsinki Birth Cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37(2):280-9.
  25. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013;382(9888):273-83.
  26. Spencer J, Wang Z, Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(5):915-20.
  27. Mhrshahi S, Battistutta D, Magarey A, Daniels LA. Determinants of rapid weight gain during infancy: baseline results from the NOURISH randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. 2011;11:99.
  28. Hoy WE, Nicol JL. The Barker hypothesis confirmed: association of low birth weight with all-cause natural deaths in young adult life in a remote Australian Aboriginal community. *J Dev Orig Health Dis*. 2018:1-8.
  29. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest*. 1995;25(7):457-63.
  30. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14:1267.
  31. Stansfield BK, Fain ME, Bhatia J, Gutin B, Nguyen JT, Pollock NK. Nonlinear Relationship between Birth Weight and Visceral Fat in Adolescents. *J Pediatr*. 2016;174:185-92.
  32. WHO Expert Committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry [Internet]. Geneva: World Health Organization, 1995. 452 p. (WHO Technical Report Series; 854). Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO\\_TRS\\_854.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf) (Consulta: 01/02/2018).
  33. World Health Organization, Department of Nutrition for Health and Development. WHO child growth standards, interpreting growth indicators: training course on child growth assessment [Internet]. Geneva: WHO, 2008. 48 p. Disponible en: [http://www.who.int/childgrowth/training/module\\_c\\_interpreting\\_indicators.pdf](http://www.who.int/childgrowth/training/module_c_interpreting_indicators.pdf) (Consulta: 01/02/2018).
  34. Nuñez PA, Fernández-Slezak D, Farall A, Szretter ME, Salomón OD, Vallengia CR. Impact of Universal Health Coverage on Child Growth and Nutrition in Argentina. *Am J Public Health*. 2016;106(4):720-6.
  35. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados 2007 [Internet]. Buenos Aires: Plan Federal de Salud, 2007. 183 p. Disponible en: <http://www.extensioncbc.com.ar/wp-content/uploads/ENNyS-2007.pdf>

(Consulta: 01/02/2018).

36. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371(9609):340-57.
37. de Onis M, Dewey KG, Borghi E, Onyango AW, Blössner M, Daelmans B, et al. The World Health Organization's global target for reducing childhood stunting by 2025: rationale and proposed actions. *Matern Child Nutr*. 2013;9 Suppl 2:6-26.
38. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Diretoria de Pesquisas Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Disponível en: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/71/553a23f27da68.pdf> (Consulta: 01/02/2018).
39. Durán P. Transición epidemiológica nutricional o el "efecto mariposa". *Arch Argent Pediatr*. 2005;103(3):195-7.
40. Comisión Económica para América Latina y el Caribe, Centro Latinoamericano de Demografía, Banco Interamericano de Desarrollo. Impacto de las tendencias demográficas sobre los sectores sociales en América Latina: contribución al diseño de políticas y programas [Internet]. Santiago de Chile: CELADE, 1996. 297 p. Disponible en: <http://200.9.3.98/handle/11362/9786> (Consulta: 01/03/2017).
41. Rivera JÁ, de Cossío TG, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):321-32.
42. Bianchi ME, Slimel M, Tannuri RK, Valdez MF, Cusumano AM, Velasco GA. Estado nutricional y presión arterial en niños de la provincia del Chaco, Argentina. *Av Diabetol*. 2014;30(2):45-51.
43. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev*. 2012;70(1):3-21.
44. de Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(6):458-60.
45. de Onis M, Blössner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(4):1032-9.
46. Popkin BM, Richards MK, Montiero CA. Stunting is associated with overweight in children of four nations that are undergoing the nutrition transition. *J Nutr*. 1996;126(12):3009-16.
47. Hogg RJ. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):509-15.
48. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int Suppl*. 2005;(94):S23-7.
49. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, Imai H, Iino Y, Matsuo S, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12(1):1-8.
50. Cho BS, Kim SD. School urinalysis screening in Korea. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12 Suppl 3:S3-7.
51. Lin CY, Hsieh CC, Chen WP, Yang LY, Wang HH. The underlying diseases and follow-up in Taiwanese children screened by urinalysis. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(3):232-7.
52. Plata R, Silva C, Yahuita J, Perez L, Schieppati A, Remuzzi G. The first clinical and epidemiological programme on renal disease in Bolivia: a model for prevention and early diagnosis of renal diseases in the developing countries. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(12):3034-6.
53. Oropeza Zúñiga C. Prevalencia de proteinuria asintomática en niños de edad escolar en primarias de la zona sur-oriente de la ciudad de Aguas Calientes (México) [Internet]. Tesis para obtener la especialidad en Medicina Integrada. México: Universidad Autónoma de Aguas Calientes, 2014. 53 p. Disponible en: <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/991/384663.pdf?>

sequence=1 (Consulta: 01/03/2018).

54. Ubillus G, Zavaleta N, Falconí R, Soto C, Medina J, Fernandez D, et al. Detección precoz de enfermedad renal en escolares asintomáticos de 5-12 años en el Centro Educativo 6097 "Mateo Pumacahua" en Surco, Lima, Set-Oct. 2007. *Horiz Med.* 2008;8(2):17-35.
55. Díaz A, Calandra L. Presión arterial elevada en niños y adolescentes escolarizados de Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115:5-11.
56. Ferreira de Moraes AC, Lacerda MB, Moreno LA, Horta BL, Carvalho HB. Prevalence of high blood pressure in 122,053 adolescents: a systematic review and meta-regression. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):e232.
57. Dyson PA, Anthony D, Fenton B, Matthews DR, Stevens DE; Community Interventions for Health Collaboration. High rates of child hypertension associated with obesity: a community survey in China, India and Mexico. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34(1):43-9.
58. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and metaregression analysis. *Circulation.* 2008;117(25):3171-80.
59. Toschke AM, Kohl L, Mansmann U, von Kries R. Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials. *Acta Paediatr.* 2010;99(1):24-9.
60. Conkar S, Yilmaz E, Hacikara Ş, Bozabalı S, Mir S. Is Daytime Systolic Load an Important Risk Factor for Target Organ Damage in Pediatric Hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(10):760-6.
61. Baroncini LAV, Sylvestre LC, Baroncini CV, Pecoits R Filho. Assessment of Carotid Intima-Media Thickness as an Early Marker Of Vascular Damage In Hypertensive Children. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(5):452-457.
62. Meng L, Hou D, Zhao X, Hu Y, Liang Y, Liu J, et al. Cardiovascular target organ damage could have been detected in sustained pediatric hypertension. *Blood Press.* 2015;24(5):284-92.
63. Jing L, Nevius CD, Friday CM, Suever JD, Pulenthiran A, Mejia-Spiegeler A, et al. Ambulatory systolic blood pressure and obesity are independently associated with left ventricular hypertrophic remodeling in children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):86.
64. Dibeklioglu SE, Çevik BŞ, Acar B, Özçakar ZB, Uncu N, Kara N, et al. The association between obesity, hypertension and left ventricular mass in adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(2):167-174.
65. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20171904.
66. Roulet C, Bovet P, Brauchli T, Simeoni U, Xi B, Santschi V, et al. Secular trends in blood pressure in children: A systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(5):488-97.
67. Yan W, Li X, Zhang Y, Niu D, Mu K, Ye Y, et al. Reevaluate secular trends of body size measurements and prevalence of hypertension among Chinese children and adolescents in past two decades. *J Hypertens.* 2016;34(12):2337-43.

# Entrevista con la Dra. Tomris Ozben Junta Directiva de la Fundación IFCC para Naciones Emergentes (FEN)



Prof. Dra. Tomris Ozben

Por:

Dra. BQF. María  
del Carmen Pasquel

Member CPR and  
WG-IANT/RIA/CPD-IFCC



## La Prof. Dra. Tomris Ozbenis es:

Ph.D., D.Sc. Medicina. Especialista en Laboratorio, es la Presidenta de la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFLM). Es Miembro de la junta directiva de la Fundación para Naciones Emergentes (FEN) de la Federación de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), *Past President* de la Federación Balcánica de Laboratorios Clínicos (BCLF), ex Tesorera de la IFCC y ex *Chair* del Comité de Congresos y Conferencias de la IFCC.

Durante su mandato en la Universidad de Akdeniz, la Prof. Ozben ha sido la Directora del Laboratorio Central del Hospital Universitario de Akdeniz, Vicerrectora y Presidenta del Departamento de Bioquímica Clínica.

Sus trabajos de investigación incluyen la identificación de marcadores tempranos para el diagnóstico y pronóstico de cáncer y enfermedades cardiovasculares, desarrollo y validación de nuevas pruebas, técnicas analíticas, control y gestión de calidad, enseñanza, tutoría, investigación y gestión de laboratorios.

Ha sido Presidenta y Miembro de muchas Organizaciones Científicas, Sociedades, Comités y Consejos. Ha recibido distinguidos

reconocimientos científicos y premios por servicios destacados de la Universidad de Akdeniz. Además, la Prof. Ozben ha sido Miembro de Consejos Editoriales y Asesor de Revistas Científicas. La Prof. Ozben ha publicado más de 240 artículos, varios capítulos de libros, ha editado libros y ha sido invitada a hablar en más de 200 conferencias internacionales.

## Entrevista

Estimada Dr. Tomris Ozben, usted es parte importante de la historia y el presente de la IFCC, por lo que en este año 2022 que celebramos sus 70 años de su fundación, nos gustaría hacerle las siguientes preguntas.

### 1. ¿Cómo ha visto el progreso que ha tenido la IFCC en la comunidad científica de la medicina de laboratorio en los últimos años, a pesar de que hemos vivido en una pandemia?

La IFCC es una organización mundial de química clínica y medicina de laboratorio. La IFCC conecta 6 federaciones regionales, miembros corporativos y sociedades nacionales de química clínica y medicina de laboratorio y crea una plataforma común para todos los científicos de

laboratorio desde su establecimiento en 1952. Los presidentes y funcionarios de la IFCC brindan servicios voluntarios para mantener a la IFCC como líder mundial constante en química clínica y medicina de laboratorio. La IFCC es una organización dinámica que evoluciona constantemente. Durante la pandemia de COVID-19, debido a las restricciones de viaje, los principales congresos de la IFCC se pospusieron. Por otro lado, la IFCC se adaptó de inmediato a estas condiciones excepcionales y organizó varias reuniones y seminarios webs educativos y científicos virtuales. Las reuniones de las Unidades Funcionales de la IFCC se realizaron en línea. La IFCC ha seguido trabajando sin causar ningún retraso en sus actividades y proyectos planificados. La pandemia de COVID-19 ha ayudado a aumentar la visibilidad de la medicina de laboratorio proporcionando más evidencia del papel central que desempeña la IFCC.

## 2. Durante sus diferentes puestos en la IFCC, ¿cuál fue su mejor experiencia y qué le gustaría compartir con nosotros?

Siempre ha sido un inmenso placer y un gran honor para mí servir a la IFCC. Me gustan todos mis servicios indicados a continuación en diferentes puestos de la IFCC. Estos servicios me han ayudado a aclimatarme al trabajo interno de la IFCC y a familiarizarme con el trabajo que están realizando varias divisiones, comités y grupos de trabajo de la IFCC y las relaciones de la IFCC con diferentes federaciones, lo que me permitió y permite conocer personalmente a muchos colegas de todo el mundo.

- Inicié mi servicio en la IFCC como Miembro Correspondiente (2000-2004), Miembro Pleno (2005-2007) y dos mandatos como *Chair* (2008-2014) del Comité de Congresos y Conferencias de la IFCC (C-CC).
- Fui elegida por el Consejo de la IFCC y presté dos mandatos como Tesorera de la IFCC, Miembro de la Junta Ejecutiva (2015-2017 y 2018-2020).
- Soy uno de los cinco Miembros de la Junta Directiva de la Fundación para Naciones Emergentes (FEN) de la IFCC, un fideicomiso benéfico sin fines de lucro dedicado a mejorar la calidad y la prestación de servicios de la medicina de laboratorio, particularmente en países emergentes (2016- a la fecha).
- Soy consultor del Foro del Grupo de Trabajo de Jóvenes Científicos de la IFCC (2020 a la fecha).

- He sido Miembro del Comité Organizador/Científico de varios Congresos EuroMedLab de la IFCC (Innsbruck 2009; Berlín 2011; Milán 2013; París 2015 y Múnich 2021), Congresos WorldLab de la IFCC (Fortaleza 2008; Berlín 2011; Estambul 2014 y Roma 2023) y Conferencias Generales de la IFCC (Antalya 2008; Corfú 2010; y Kuala Lumpur 2012). Además, me desempeñé como Miembro del Comité Directivo de las Conferencias IFCC-Roche Bergmeyer (2008-2015), del Consejo Asesor Internacional para los Congresos WorldLab de la IFCC (18th ICCCLM 2002, Kyoto, Japón; IFCC&AACC 2005, Orlando, EE. UU. ) y del Congreso EuroMedLab de la IFCC (2005, Glasgow, Reino Unido).

## 3. ¿Qué mensaje le da a la comunidad científica que forma parte de la gran familia mundial de la IFCC?

Dado que vivimos en un mundo global, la IFCC debe garantizar una representación eficaz de la medicina de laboratorio en todo el mundo buscando el reconocimiento de la importancia y el valor clínico de la medicina de laboratorio, especialmente fuera del mismo. Como científicos individuales, ya no podemos resolver los problemas de diagnóstico de la salud. Por lo tanto, debemos unir nuestros intereses y desafíos comunes bajo la organización de la red de la IFCC conectando a las múltiples partes interesadas relevantes del ecosistema de atención médica, incluidos médicos, industria IVD, reguladores, autoridades sanitarias y organismos de evaluación de tecnologías sanitarias. En mi opinión, para mantener la salud y la atención al paciente asequibles y sostenibles, se necesitan enfoques integradores. Entonces, invito a todos los profesionales de medicina de laboratorio a unirse a la IFCC para compartir nuestras oportunidades y desafíos comunes.

*Dra. Tomris Ozben agradecemos el valioso tiempo que ha dedicado a esta entrevista y sus importantes respuestas, muchas gracias.*



Dra. Tomriz Ozben, durante el Congreso COLABIOCLI 2019 en Panamá con los jóvenes becarios de IFCC.

# Entrevista con el Prof. Michael Neumaier

## *Past Chair y MEMBER en diferentes working groups, task forces y comités de la IFCC.*



Prof. Michael Neumaier

Por:

Dra. BQF. María del Carmen Pasquel

Member CPR and  
WG-IANT/RIA/CPD-IFCC



### El Prof. Michael Neumaier es:

Un químico clínico alemán, médico de laboratorio e inmunólogo de formación y especialista europeo en medicina de laboratorio (EUSpLM). Ha sido nombrado profesor en las Universidades de Hamburgo y Heidelberg. El Prof Neumaier es desde 2002, Presidente de Química Clínica y Director del Instituto de Química Clínica y de los laboratorios centrales de la Facultad de Medicina de Mannheim de la Universidad de Heidelberg. Además ha trabajado en esta universidad durante muchos años en varios puestos, incluido el de haber sido Decano de Estudios y actualmente es el Vicedecano de Estudios, cargo que ocupará hasta 2023. El Prof. Neumaier ha sido el Director Fundador del Instituto de Neurociencias Innatas de Mannheim (MI3) y del Instituto de Mannheim para Sistemas Inteligentes en Medicina (MIISM).

El Prof. Neumaier ha servido a la Sociedad Alemana de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (DGKL) en la Junta Ejecutiva y como su Presidente. Por nombramiento del Consejo Médico Alemán (BÄK), es director de los programas nacionales de "Evaluación Externa de la Calidad en Medicina de Laboratorio" y miembro fundador de la Comisión Alemana de Diagnóstico Genético. De 2016 a 2021, fue miembro de la

Junta Ejecutiva de la Federación Europea de Medicina de Laboratorio (EFLM) y se desempeñó como presidente de la EFLM entre 2018 y 2019. A lo largo de los años hasta hoy, el Prof. Neumaier ha formado parte de varios grupos de trabajo, y comités en la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC).

Sus intereses de investigación son el diagnóstico molecular de enfermedades malignas para la detección temprana del cáncer y la resistencia a la terapia, la inmunología molecular del sistema inmunitario innato y la estabilidad preanalítica y la calidad de los marcadores biomoleculares. Se dedica a establecer y validar estrategias de digitalización para mejorar el diagnóstico de laboratorio y la medicina preventiva. Su obra científica incluye aproximadamente 240 artículos de investigación, en su mayoría originales, una gran cantidad de resúmenes científicos, contribuciones de capítulos de libros y numerosas apariciones en conferencias.

### Entrevista

La IFCC está celebrando los 70 años de su fundación y estamos realizando entrevistas con destacados profesionales y autoridades, por tal

motivo queremos conocer su valiosa opinión sobre estas cuatro preguntas.

**1.- Cómo ha ayudado la IFCC a las organizaciones científicas en estos 70 años desde su fundación, especialmente a aquellas en las que ha sido presidente, director o miembro, tales como: EFLM, DGKL, BAK, EQA, etc.**

Hay muchas respuestas a esta importante pregunta, y todas muestran que la IFCC ha brindado un gran valor al campo del diagnóstico de laboratorio desde sus inicios. La IFCC ha logrado reunir a sociedades miembros nacionales con antecedentes muy diferentes de varios ecosistemas de atención médica. Al hacerlo, la IFCC ha generado continuamente entusiasmo entre los especialistas de laboratorio de ideas afines de diferentes antecedentes profesionales para contribuir con sus habilidades en las diversas causas. Todos los que han estado sirviendo en los grupos y comités activos de la IFCC, en mi opinión, han experimentado y son testigos de que la IFCC representa el progreso en los asuntos de diagnóstico de laboratorio, y la estructura dinámica de las diferentes divisiones de la IFCC. En esencia, este concepto funciona bien desde hace 70 años y ha hecho crecer la organización desde sus inicios. Personalmente, tengo solo 35 años como químico clínico y médico de laboratorio en diferentes capacidades y, desde mi experiencia, la IFCC siempre ha sido un faro de orientación, guía e intercambio profesional y científico. Por ejemplo, la DGKL alemana y su organización EQA se enorgullecen de contribuir a la estandarización de métodos y actividades de gestión de calidad dentro de la IFCC y se han beneficiado de colaboraciones internacionales en grupos importantes como JCTLM, Molecular Diagnostics y otros. Durante mi tiempo en la EFLM, hemos visto estructuras de gobierno de la IFCC abriéndose a las 6 Federaciones Regionales permitiéndoles participar directamente en las discusiones internas y la toma de decisiones del Buró Ejecutivo. Para mí, eso demuestra un concepto saludable. Además, realmente aprecio las actividades sostenidas de la IFCC para apoyar a los países emergentes en sus esfuerzos por mejorar sus capacidades de diagnóstico, hacer que sus laboratorios clínicos sean más atractivos para los jóvenes científicos y formar redes de apoyo mutuo, algo que pudimos promover con mucho éxito en EFLM comenzando bajo la Presidencia de Sverre Sandberg y llegando a su máximo esplendor bajo mi sucesora Ana Maria Simundic, quien ha tenido mucho éxito en esto.

**2.- En estos 70 años, ¿cuál considera que ha sido el destaque de la IFCC en medicina de laboratorio?**

Destacar un logro es difícil. La IFCC ha tenido un gran éxito en sus esfuerzos por armonizar los diagnósticos de laboratorio, estandarizar los procedimientos y métodos y proporcionar marcos para sistemas y procedimientos de gestión de calidad sofisticados y completos. Si bien los resultados de laboratorio de alta calidad a menudo se dan por sentado en las rutinas médicas diarias, debemos apreciar que los logros y conceptos innovadores subyacentes continúan siendo relevantes en los desarrollos analíticos de la actualidad que son cada vez más rápidos.

Mientras estaba en el Buró Ejecutivo de EFLM, la IFCC lanzó, bajo la presidencia de Maurizio Ferrari, la División de Tecnología Emergente (ETD), un movimiento muy discutido en ese momento. Mirando los desarrollos cada vez más rápidos en tecnología, no solo en sectores analíticos, sino particularmente en ciencia de datos, integración de datos, conectividad y orientación al paciente, creo que la medicina de laboratorio puede tener un gran futuro, si logramos respuestas oportunas a nuevos retos científicos y de diagnósticos en el sector de la salud. En mi opinión, una división dedicada a identificar nuevas áreas disruptivas que sean relevantes para nosotros es un punto destacado y debería ser útil para el desarrollo de nuestro campo.

**3.- ¿Cómo ve el futuro de la IFCC en el contexto global de nuestra profesión, por ejemplo, en el Comité EMB, *Clinical Molecular Biology Curriculum*, del cual fue usted Presidente?**

Dos respuestas: la pandemia ha demostrado cuán eficientes pueden ser los diagnósticos de laboratorio y cómo las colaboraciones internacionales se canalizan de manera eficiente a través de una organización como la IFCC. Nadie debe olvidar la contribución que innumerables laboratorios de todo el mundo han brindado para identificar y contener la infección por SARS-CoV2. Personalmente, creo que deberíamos aprovechar esta oportunidad para discutir cómo aumentar aún más la visibilidad del laboratorio y las futuras estrategias de diagnóstico, particularmente en escenarios de distribución de enfermedades a través de sociedades móviles. La colaboración estrecha entre las sociedades nacionales y las federaciones regionales pueden abordar de manera efectiva los desafíos de salud regionales desde la perspectiva del laboratorio médico. Por

ejemplo, EFLM y nuestros amigos en la AFCB han iniciado el grupo de trabajo "Laboratorio para sociedades móviles" (LM4MS), y estamos muy contentos con el respaldo de la IFCC por parte del presidente Prof. Khosrow Adeli con motivo de nuestra primera conferencia regional EFLM/AFCB en 2021.

Además, si bien la Medicina de Laboratorio continuará brindando importantes servicios médicos locales, la movilidad de las sociedades crecerá. Surgirán nuevas estrategias para proporcionar diagnósticos de laboratorio a través de nuevas tecnologías junto con un mayor acceso a los servicios de salud. En la IFCC, necesitamos desarrollar conceptos para responder al desafío futuro de cambiar los perfiles ocupacionales que estarán más impulsados por el procesamiento y la gestión de datos para mejorar el apoyo a las decisiones clínicas. Nuestros programas de educación y desarrollo profesional continuo deben reflejar estos desarrollos, lo que me lleva al último punto de este argumento: un gran catalizador para una medicina de laboratorio futura exitosa será la participación de las generaciones jóvenes de especialistas de laboratorio.

Con referencia específica a su pregunta: He adquirido la experiencia a lo largo de los años en

el Comité - *Clinical Molecular Biology Curriculum* (C-CMBC) y otros grupos de trabajo de la IFCC, pero también en discusiones con colegas jóvenes durante mis viajes para EFLM y veo que existe un gran interés y aprecio por los jóvenes científicos para la tutoría. Hay una gran apertura y curiosidad de los jóvenes por aprender y mejorar sus conocimientos, por lo que estaban dispuestos a viajar bastantes distancias para participar en las clases, por ejemplo en C-CMBC.

#### **4. Un breve mensaje para toda la gran comunidad que formamos parte de la IFCC, en estos 70 años de fundación**

Los 70 años de la IFCC han sido una historia de éxito excepcional para nuestra profesión y han sentado una base sólida tanto en análisis como con respecto a nuestra unión. Teniendo en cuenta el mayor potencial disponible, la química clínica y la medicina de laboratorio tendrán un futuro brillante en línea con una cita antigua pero muy importante de Franz Volhard, un famoso médico alemán de principios del siglo XX: "Antes de la terapia, los dioses han puesto diagnóstico".

*Muchas gracias Prof. Neumaier por su tiempo a esta entrevista y sus respuestas han sido muy interesantes y ciertas.*



El Prof. Michael Neumaier durante una de sus conferencias.

# Entrevista con el Prof. Dr. Tahir Pillay Chair de la División de Comunicaciones y Publicaciones (CPD) de la IFCC



Prof. Tahir Pillay

MBChB, PhD, FRCPath(Lon),  
FCPath(SA)

Por:

Dra. BQF. María  
del Carmen Pasquel

Member CPR and  
WG-IANT/RIA/CPD-IFCC



## El Prof. Tahir Pillay es:

el Jefe especialista, y Profesor de Patología del Departamento de Patología Química de la Universidad de Pretoria . Jefe del Servicio Nacional de Laboratorios de Salud de Sudáfrica y Director de la División de Programa de Formación en Patología Clínica y Patología Clínica. Profesor Honorario de Patología Química de la Universidad de Ciudad del Cabo. Anteriormente también fue Director de Patología Química en la Universidad de Ciudad del Cabo y vicerrector adjunto de la Universidad de KwaZulu-Natal; Director Adjunto, Instituto de Señalización Celular, Universidad de Nottingham, Reino Unido. Es actual Presidente de la Asociación Sudafricana de Bioquímica Clínica y Medicina de Laboratorio y Miembro electo de la Academia de Ciencias de Sudáfrica.

También es Editor jefe de la revista del grupo *Leading Medical Research, Journal of Clinical Pathology* (BMJ) con sede en Londres. Dirige la

División de Comunicaciones y Publicaciones (CPD) de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), la primera persona del continente africano en dirigir una división de la IFCC desde su creación en 1952; es miembro del Comité Internacional del Real Colegio de Patólogos de Londres y asesor nacional del Real Colegio de Patólogos; ha sido miembro del Comité Central de Publicaciones de la Asociación Estadounidense de Química Clínica, el único miembro de un comité de la Asociación Americana de Química Clínica (AACC) fuera de América del Norte. A nivel nacional, recientemente se desempeñó como designado ministerial para el Consejo de Profesiones de la Salud de la Junta Médica y Dental de Sudáfrica (MDB); Consejero del Colegio de Patólogos, SA y Miembro del Senado de los Colegios de Medicina, SA; Miembro del Comité de Educación y Capacitación de Postgrado, HPCSA MDB; Presidente del Comité de Currículo y Organismo Generador de Estándares del HPCSA-MDB; Miembro del

Comité de Expertos en Química Clínica, Servicio Nacional de Laboratorios de Salud. También es miembro del Consejo Editorial de Química Clínica Acta, la revista oficial de la IFCC.

En Sudáfrica, ha encabezado la aplicación de tecnología digital de vanguardia en la publicación de libros de texto con el lanzamiento de dos aclamados libros de texto digitales "cuatridimensionales" sobre medicina de laboratorio que se han publicado en 51 países; "Química Clínica Práctica: conceptos básicos" y "Matemáticas Interactivas para Medicina de Laboratorio".

El Prof Pillay se graduó MBChB *cum laude* de la Universidad de Natal en la década de 1980. Obtuvo un doctorado en bioquímica de la Universidad de Cambridge y completó su formación de especialista de posgrado en el Hospital Hammersmith, Imperial College, Londres y su formación posdoctoral en la Universidad de California en San Diego. Es miembro del Colegio Real de Patólogos y del Colegio de Patólogos de Sudáfrica. Ha recibido numerosos premios, entre ellos la Beca Internacional de Diabetes Juvenil, el premio postdoctoral destacado de la Fundación Estadounidense de Investigación Clínica, la Beca Clínica Sénior de Wellcome Trust, el Premio de Profesores de la Asociación de Bioquímica Clínica del Reino Unido y el premio de Investigador Sénior de la Asociación Sudafricana de Bioquímica Clínica. La investigación y las extensas publicaciones del Prof. Pillay abarcan el área de la biología celular molecular de la señalización de la insulina, la biología celular de la resistencia a la insulina, el modelado molecular de complejos ligando-receptor y es pionero en el uso de anticuerpos de un solo dominio ("nanocuerpos") en el punto- pruebas de atención (*Point-of-care-testing*).

## Entrevista

Estimado Dr. Tahir Pillay, la IFCC está celebrando 70 años de su fundación, usted es el Chair de una de sus Divisiones, la División de Publicaciones y Comunicaciones (CPD), queremos saber sobre su experiencia en esta gran Federación, por lo que amablemente le pedimos nos responda estas 3 preguntas:

### 1.- ¿Cómo ha visto que ha mejorado la comunicación entre la IFCC y sus miembros asociados en los últimos años?

La creciente disponibilidad de tecnología y nuevas plataformas para la comunicación,

particularmente impulsada por la pandemia de COVID-19, ha significado que ahora hay más comunicación que nunca. Además, cada vez más personas utilizan las plataformas de redes sociales. En la IFCC, el CPD se ha esforzado por utilizar dos canales principales de comunicación, es decir, el boletín informativo y el diario electrónico de la IFCC, complementados con noticias breves y regulares de última hora y fuentes de Twitter. Anteriormente fui editor de eNews e implementé una serie de cambios en el formato y la entrega de eNews. El eNews y el eNewsflash han sido las principales formas de comunicación para informar a los miembros de la IFCC sobre eventos y desarrollos actuales. Bajo mi mandato, eNews se expandió considerablemente en formato y contenido. El CPD también ha revisado el formato y la entrega del eJournal y también ha mejorado su prestigio al obtener una lista, estar indexada en PubMed y solicitar y obtener un "factor de impacto".

### 2.- El CPD es un vínculo importante entre la IFCC y la comunidad científica de la medicina de laboratorio. ¿Cómo se podría dar a conocer más ampliamente todo el gran trabajo que la IFCC está realizando actualmente?

Como se indicó anteriormente, necesitamos usar las plataformas de redes sociales de manera más eficiente. Definitivamente hay margen para mejorar las comunicaciones haciendo un mayor uso de Twitter y Facebook, por ejemplo, así como de TikTok. Necesitamos alentar a los representantes nacionales a difundir las noticias a los miembros nacionales de manera más eficaz. También hemos sugerido a los representantes nacionales que utilicen las plataformas de redes sociales disponibles para redistribuir las noticias dentro de los países miembros.

En los próximos meses, el CPD también lanzará una nueva iniciativa utilizando podcasts para la entrega de noticias y artículos. Somos conscientes de que hoy en día muchos de nosotros no tenemos tiempo para leer boletines o revistas y los podcasts son un modo de entrega muy útil en esta era frenética que vivimos. Creemos que la distribución de audio será una forma eficiente de hacer que el trabajo de la IFCC sea conocido más ampliamente. Por lo tanto, me gustaría alentar a los miembros a apoyar esto cuando se lance.

### 3.- ¿Qué mensaje envía a los profesionales de laboratorio que pertenecen a la gran familia de la IFCC?

Su trabajo es vital para el cuidado de la salud y necesitamos informar y educar al público en general y a los gobiernos al respecto. Únase a nosotros en sus respectivos países miembros para celebrar el papel global de las profesiones de la medicina de laboratorio en el cuidado de la salud celebrando la semana IFCC Global Lab Med (celebrada este año del 18 al 24 de abril de 2022). Este será un evento anual, por lo que hay otra oportunidad para celebrar y contribuir a esto. Esta campaña mundial fue coordinada por el Comité de Relaciones Públicas (CPR), que forma parte del CPD.

Me gustaría alentar a los profesionales de laboratorio de diversos estados (científicos de laboratorio, patólogos, reguladores, autoridades sanitarias, empresas comerciales y laboratorios

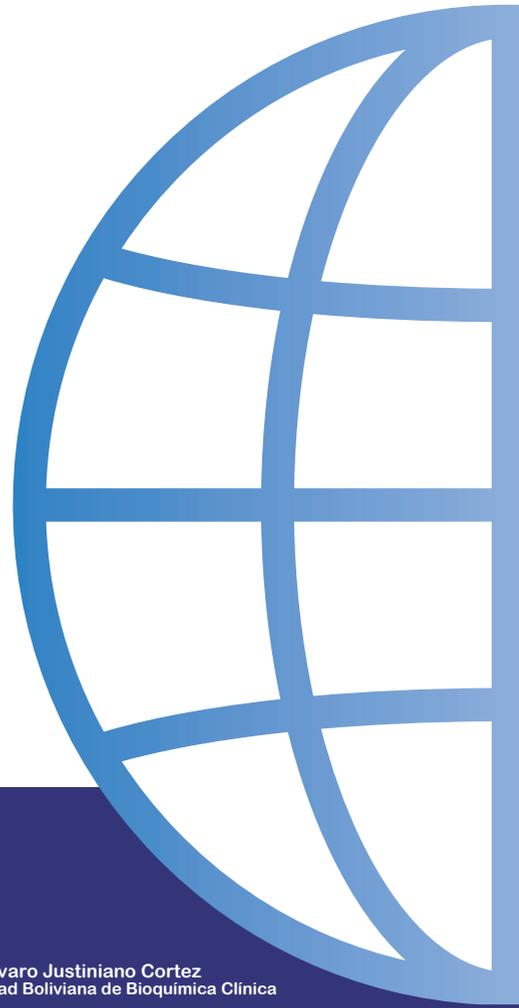
del sector comercial y agencias gubernamentales, etc.) a apoyar firmemente a sus sociedades miembros nacionales y miembros corporativos y a ser defensores de la profesión en todo el espectro social. También me gustaría alentar a los profesionales de laboratorio a apoyar el trabajo de la División de Comunicaciones y Publicaciones (CPD) contribuyendo y suscribiéndose a eNews y eJournal. El CPD ha logrado grandes avances con el eJournal en los últimos años con el logro de la inclusión en PubMed y ahora estamos esperando la asignación del factor de impacto por parte de Clarivate. El CPD también planea aumentar el número de ediciones a bimensuales. Los profesionales de laboratorio también deben estar atentos a la próxima iniciativa de podcast.

*Muchas gracias por sus importantes respuestas, Prof. Tahir Pillay, apreciamos todo el trabajo que hace CPD para mostrar las actividades de la IFCC.*



Dr. Tahir Pillay presentando el reporte de CPD durante el Euromedlab en Múnich, abril 10, 2022

# COMITÉ DE REDACCIÓN



**Dr. Raúl Girardi**  
Fundación Bioquímica Argentina  
raul.girardi@fba.org.ar  
Argentina



**Dr. Enrique Abraham Marcel**  
Sociedad Cubana de Patología Clínica  
abrahamm@infomed.sld.cu  
Cuba



**Dra. Alejandra Arias**  
Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina  
ariasar@yahoo.com.ar  
Argentina



**Prof. Dra. Maria Montserrat Blanes Gonzalez**  
Asociación de Bioquímicos del Paraguay  
montseblanes0612@gmail.com  
Paraguay



**María Jezabel Vite Casanova**  
Colegio Mexicano de Ciencias del Laboratorio Clínico A.C.  
mjvitec@prodigy.net.mx  
México



**Dr. Antonio Rider Pérez**  
Asociación Española del Laboratorio Clínico  
presidencia@aefa.es; aefa@aefa.es  
España



**Dra. Alejandra Cano Huízar**  
Federación Nacional de Químicos Clínicos CONAQUIC A.C.  
qfb\_ale@yahoo.com, presidencia@conaquic.com  
México



**Dra. Mª del Patrocinio Chueca**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio Clínico  
patrochueca@gmail.com  
España



**Dr. Roberto García**  
Fundación Bioquímica Argentina (FBA)  
rgarcia@fba.org.ar  
Argentina



**Licda. Zoila Rita García**  
Colegio Dominicano de Bioanálisis  
zoriga27@hotmail.com  
República Dominicana



**Dra. Alba Cecilia Garzón**  
Colegio Nacional de Bacteriólogos de Colombia  
albacgarzon@hotmail.com  
Colombia



**Lic. Santiago Fares Taie**  
Chair de la Fuerza de Trabajo de Jóvenes Científicos de la IFCC  
sfaestaie@hotmail.com



**Lic. Álvaro Justiniano Cortez**  
Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica  
Bolivia



**Dra. Beatriz Mina G.**  
Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica.  
beatrizmina477@hotmail.com  
Bolivia



**Dra. Elizabeth Guillén**  
Asociación de Bioquímicos del Paraguay  
megbarua@gmail.com  
Paraguay



**Mgter. Yaremi Juárez**  
Colegio Nacional de Laboratoristas Clínicos (CONALAC)  
sade@conalac.com.pa  
Panamá



**Dr. Ana María Piana**  
Asociación Bioquímica Uruguaya  
anapiana23@gmail.com  
Uruguay



**PharmD, MSc, EuSpLM Henrique Reguengo**  
Sociedade Portuguesa de Medicina de Laboratorio  
henrique.reguengo.sqc@chporto.min-saude.pt  
Portugal



**Dr. Amadeo Sáez Alquezar**  
Programa Nacional de Controle de Qualidade da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas  
amadeo62@gmail.com  
Brasil



**Dr. Xavier Fuentes Arderiu**  
Emérito Fundador  
2461xfa@gmail.com  
España



**Dr. Alvaro Justiniano Grosz**  
Sociedad Boliviana de Bioquímica Clínica  
laboratoriosmedicomp@hotmail.com  
Bolivia



**Dra. María del Carmen Pasquel**  
Sociedad Ecuatoriana de Bioquímica Clínica  
mariapasquel@yahoo.com  
Ecuador



**Dr. Cristóbal Avivar Oyonarte**  
Presidente Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos y Medicina de Laboratorio  
cristobal.avivar@ephpo.es, crisavivar67@gmail.com  
España



# IFCC

International Federation  
of Clinical Chemistry  
and Laboratory Medicine

## Publicado por

División de Comunicaciones y Publicaciones  
de IFCC (CPD, por sus siglas en inglés)

## Editor

Dr. Raúl Girardi. Chair del Grupo de Trabajo de Iberoamérica de Nomenclatura y traducciones. (WG-IANT). Director General Revista Diagnóstico *In Vitro*. Rincón Ibero-Americano. La Plata, Buenos Aires. Argentina

## Circulación

La revista *Diagnóstico In Vitro* (DIV), se distribuye a todos los miembros de IFCC registrados para recibirla on-line y a todos los auspiciantes de IFCC.

## Frecuencia

Cada 4 meses  
Febrero 2022  
Junio 2022  
Octubre 2022

Si desea publicar artículos de investigación, noticias, novedades y eventos referidos a las Ciencias y Medicina de Laboratorio en esta revista *Diagnóstico In Vitro* (DIV) enviar a:

Raúl Girardi  
IFCC Rincón Iberoamericano (RIA)  
E mail: [ria@ifcc.org](mailto:ria@ifcc.org)

 [rincon iberoamericano ifcc](#)

 [@RIA\\_IFCC](#)

El contenido de esta revista no puede ser reproducido parcial o totalmente sin la autorización de la División de Comunicaciones y Publicaciones (CPD por sus siglas en inglés) de IFCC.