Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

Volumen 27 - No. 2 *Año 2024*

Órgano Oficial de la SVBE

CONTENIDO

EDITORIAL
María Fátima Garcés..... 43

Semblanza del Profesor Carlos Santacruz Fernández
Eva Pérez de Suárez, Isidro Piedra Pérez..... 44

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Cuantificación e identificación de microplásticos en donanates de sangre del Hospital "Lcdo. José María Benítez", 2023-2024
Franklin Pacheco-Coello, Daniel Figueroa, Joel Gutiérrez, Benito Aguilera, Miqui Flores..... 50

Multidrogoresistencia y detección de biopelículas en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de Caracas, Venezuela.
Mairim Camacaro, Dianny Martínez, Ana Gamboa..... 57

Panorama de la Normalización enfocada a los laboratorios clínicos de la región latinoamericana
Sheilar Teresa Peña Hernández, Shasbleidy Díaz González, Jhoan José Sira Carrasquero, Juan de Dios Urdaneta Sánchez..... 65

Métodos cromatográficos en el análisis de biomarcadores de exposición a contaminantes ambientales
Gabriela Romero, Aura Palencia, Rodolfo Contreras..... 78

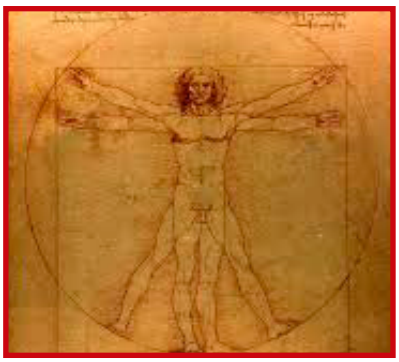
ÍNDICE POR AUTORES..... 94

ÍNDICE POR TITULOS..... 97

ÍNDICE PALABRAS CLAVE..... 98

AGRADECIMIENTO PARA LOS ÁRBITROS DE 2024..... 99

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 100



Revista arbitrada e indizada
LILACS (BIREME)
Depósito Legal 199202DF899
ISSN 1315-1746
Miembro ASEREME

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENIDO

Vol. 27 - No 2 2024

EDITORIAL
María Fátima Garcés..... 43

Semblanza del Profesor Carlos Santacruz Fernández
Eva Pérez de Suárez, Isidro Piedra Pérez..... 44

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Cuantificación e identificación de microplásticos en donanates de sangre del Hospital "Lcdo. José María Benítez", 2023-2024
Franklin Pacheco-Coello, Daniel Figueroa, Joel Gutiérrez, Benito Aguilera, Miqui Flores..... 50

Multidrogoresistencia y detección de biopelículas en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de Caracas, Venezuela.
Mairim Camacaro, Dianny Martínez, Ana Gamboa..... 57

Panorama de la Normalización enfocada a los laboratorios clínicos de la región latinoamericana
Sheilar Teresa Peña Hernández, Shasbleidy Díaz González, Jhoan José Sira Carrasquero, Juan de Dios Urdaneta Sánchez..... 65

Métodos cromatográficos en el análisis de biomarcadores de exposición a contaminantes ambientales
Gabriela Romero, Aura Palencia, Rodolfo Contreras..... 78

ÍNDICE POR AUTORES..... 94

ÍNDICE POR TITULOS..... 97

ÍNDICE PALABRAS CLAVE..... 98

AGRADECIMIENTO PARA LOS ÁRBITROS DE 2024..... 99

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 100

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 27 - No 2 2024

EDITORIAL

María Fátima Garcés 43

Biography of Profesor Carlos Santacruz Fernández

Eva Pérez de Suárez, Isidro Piedra Pérez 44

ORIGINAL ARTICLE:

Quantification and identification of microplastics in blood donations from the Hospital "Lcdo. José María Benítez", 2023-2024

Franklin Pacheco-Coello, Daniel Figueroa, Joel Gutiérrez, Benito Aguilera, Miqui Flores 50

Multidrug resistance and biofilm detection in *Pseudomonas aeruginosa* strains in a hospital in Caracas, Venezuela

Mairim Camacaro, Dianny Martínez, Ana Gamboa 57

Overview of Standardization focused on clinical laboratories in the Latin American region

Sheilar Teresa Peña Hernández, Shasbleidy Díaz González, Jhoan José Sira Carrasquero, Juan de Dios Urdaneta Sánchez 65

Chromatographic methods for analyzing biomarkers of exposure to environmental contaminants

Gabriela Romero, Aura Palencia, Rodolfo Contreras 78

INDEX BY AUTORS 94

INDEX BY TITLE 97

KEYWORD INDEX 98

AGRADECIMIENTO PARA LOS ÁRBITROS DE 2024 99

INFORMATION FOR THE AUTORS 100

EDITORIAL

La Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas (SVBE), finaliza el año 2024 con el segundo número del volumen 27 de su revista Acta Científica.

Con la misión de impulsar la excelencia académica, científica y tecnológica del Bioanálisis en nuestro país, éste 2024, la SVBE realizó después de 9 años las XX Jornadas Científicas de la SVBE, una acostumbrada actividad científica de carácter nacional. Felicitamos a su comité organizador guiado por su Presidente el Esp Alberto Calvo, que fue acompañado por un excelente equipo conformado por: MSc Yeilis Canónico, MSc. Paco Raffoul, MSc. Hellen Rangel, Lic. Jesliz Maestre, Esp. Doryanna Correa y Lic. Johann Palacios. Además del increíble grupo de coordinadores de áreas entre quienes destacan: MSc. Adriana Méndez, MSc. Mercedes Panizo, MSc. Celsy Hernández, Lic. Danilo Damico, MSc. Stefany Hernández, Lic. Wendy Martínez, Dra. María Fatima Garcés, Lic. Angelica Fernades, MSc. Valmore Rodríguez, MSc. Maribel Dolande, MSc. Marilyan Toledo, Dra. Yaniska Franquis, Dra. Teresa Noriega, MSc. María Luisa Núñez, Dra. María Victoria Méndez, MSc. Angelica Castro, Esp. Marion Echenagucia, Esp. Patricia Rodríguez, Dra. Guiber Mijares, Dra. Anaibeth Nessi, Dra. Cristina Gutiérrez. Todos ellos hicieron de este evento científico, el espacio donde nuestros colegas y estudiantes, actualizaron conocimientos, compartieron con los amigos e hicieron nuevas amistades.

Abrimos la edición de esta revista, con el artículo ganador del Premio al mejor trabajo en las XX Jornadas Científicas de la SVBE, titulado: Cuantificación e identificación de microplásticos en donantes de sangre del Hospital "Lcdo. José María Benítez", 2023-2024, un trabajo inédito en Venezuela donde se identifica la presencia de microplásticos en donates de sangre a través de espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR), en la cual los investigadores revelaron que el 100% de los donantes presentaban en sangre polímeros de Polietileno, Polipropileno y Poliestireno, lo cual es preocupante ya que se han asociando con diversas patologías respiratorias, cardiovasculares y renales.

A continuación, presentamos un estudio en el que se evalúa la Multidrogoresistencia y detección de biopelículas en cepas de Pseudomonas aeruginosa en un hospital de Caracas, Venezuela, en el que hallaron que el 94% de las cepas de Pseudomonas eran formadoras de biopelículas y el 42% son multidrogoresistentes.

Seguidamente, presentamos un artículo en el que se profundiza sobre el panorama actual de la Normalización enfocada a los laboratorios clínicos de la región Latinoamericana.

Finalmente, cerramos esta edición con una revisión sobre los métodos cromatográficos en el análisis de biomarcadores de exposición a contaminantes ambientales, todo esto porque existen diversos contaminantes liberados al medio ambiente que generan impactos negativos en los ecosistemas y en la salud humana, destacando así esta investigación la importancia de su monitoreo mediante biomarcadores.

La Revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, continúa trabajando para llevarles a sus lectores artículos de gran interés y rigurosidad científica y mantenerlos informados de los últimos avances en el área del laboratorio.

Reciban todo un abrazo fraternal y sigamos adelante con esta importante encomienda.

Dra. María Fátima Garcés
Editora.

Semblanza del Profesor Carlos Santacruz Fernández

Eva Pérez de Suárez[1], Isidro Piedra Pérez[2].

[1]Profesor Titular Jubilada Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. UCV.
[2]Profesor Jefe del Departamento de Salud Pública de la Escuela de Bioanálisis.

Cuando hay admiración y cariño por una persona, es cuando vale la pena asomarse a su vida, y en este caso es también a quien le tengo un enorme respeto: el Profesor Carlos Santacruz Fernández.

Con el recuerdo de su mirada profunda, cargada de nostalgia, él fue un hombre que nació y vivió para hacer el bien, entregando toda su sabiduría al crecimiento y desarrollo de la profesión del Bioanálisis. Consciente de lo delicado de la tarea solicitada, recordé que fui testigo de su vida, hablando con sus más cercanos afectos, los compañeros de estudio y de lucha en la vida universitaria, todos coinciden en haber sido testigos de la vida de un hombre prudente, con mucha templanza, y de andar pausado, que guardaba una gran pasión por lo que hacía, con una dedicación y una paciencia franciscana.

Dicho esto, voy a expresar lo que pude recoger de la vida de este personaje, sabiendo que pude omitir algunos rasgos de un ser humano tan completo como lo fue el profesor Santacruz.

Decidí contemplar aspectos de su etapa estudiantil, su vida como profesional del Bioanálisis, desempeñándose en laboratorios de Bioanálisis de carácter asistencial, el período de lucha gremial y su desempeño en la dirección del gremio de Bioanalistas, su vida como docente del Departamento de Salud Pública y profesor de Deontología y Legislación del Bioanálisis, y, finalmente, sus actuaciones como Coordinador Docente de la Escuela de Bioanálisis.

Carlos Enrique Santacruz Fernández nació en la Parroquia La Pastora, Caracas, el 24 de agosto de 1950. Sus padres Francisco Santacruz Castillo y Carmen Elena Fernández Herrera.

Contrajo matrimonio el 17 de Agosto de 1974 con su compañera de estudios y de luchas, también Licenciada en Bioanálisis, Eucaris Beris Malavé Higuerey, con quien trajo a la vida tres hijos; Ariadna Virginia Santacruz Malavé, Carlos Enrique Santacruz Malavé y Natali Santacruz Malavé, ejemplos de formación

profesional. Ariadna Virginia es actualmente profesora de la Facultad de Arquitectura y Urbanismo de la UCV.

VIDA ESTUDIANTIL

Realizó sus estudios de primaria en la Escuela Arismendi en Cotiza entre los años 1956 a 1962 y el Bachillerato en el Liceo Rafael Urdaneta en la parroquia San José, Caracas en los años 1962 – 1967.

Ingresa en la Universidad Central de Venezuela a cursar estudios de Bioanálisis el 10 de octubre de 1968, obteniendo su título de Licenciado en Bioanálisis en el año 1973, fue parte de la Promoción Profesora Berta Viera de Torres.

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas. 2024; Vol 27(2): 44-49.
https://doi.org/10.71034/SVBE.2024.27.2.02

En sus estudios de Bioanálisis, Carlos fue un estudiante dedicado, disciplinado y creativo.

En el año 1970 forma parte del Centro de Estudiantes de la Escuela de Bioanálisis (Presidente) junto con Aurelio Tosta, Antonio Pérez, Alberto Rivas y la colaboración de Eucaris Malavé. Fue una representación estudiantil muy apasionada por su escuela, participando y dirigiendo las luchas estudiantiles, ya se notaba su marcada inclinación por la Justicia Social.

Durante esa gestión se funda un periódico que elaboraban en el Centro de Estudiantes y se editaba fuera de la Escuela. La finalidad de este esfuerzo era despertar conciencia en la población estudiantil. De esta manera nace ''El Chipo", con sus protestas, quejas y críticas constructivas.

Desde su trinchera estudiantil, respaldaban las gestiones que se planificaban en el gremio de Bioanalistas, organizando un movimiento para la toma de conciencia de aquellos que entorpecían la aprobación del proyecto de Ley del ejercicio del Bioanálisis en nuestro País.

En ese entonces, la acariciada idea de una Ley para el ejercicio del Bioanálisis, se plasmó en un Anteproyecto de Ley, que se introdujo en el extinto Congreso Nacional en el año 1968. Podemos recordar la dedicación y el trabajo de la Dra. Franca Billi y la Licenciada Josefina Guariguata, quienes entregaron todo lo necesario para la consolidación de este proyecto, cabe destacar el apoyo del Dr. Miguel Ángel Pérez Rodríguez, quien defendió nuestra Ley en la Comisión de Asuntos Sociales del Congreso Nacional. Nuestra Ley fue promulgada el 23 de julio de 1973, consolidando un ideal que evidenciaba la necesidad de corregir y darle una base legal al ejercicio del bioanálisis en nuestro país.

EJERCICIO PROFESIONAL (1973-1992)

El Prof. Carlos ejerció como bioanalista asistencial, de ese período podemos destacar las siguientes instituciones:

- Servicio de Bioanálisis del Hospital General del Oeste Dr. José Gregorio Hernández. Los Magallanes de Catia 1973 - 2017. (15-11-73)
- Servicio de Bioanálisis del Hospital Clínico Universitario de Caracas 1973 – 1975.
- Servicio de Bioanálisis del Hospital Policlínico de Los Teques. Julio–Septiembre 1975.
- Bioperfil, Laboratorio de la Clínica Cardiológica San Pablo. 1979-1980.

ACTIVIDAD GREMIAL (1979-1991)

- Vicepresidente del Colegio de Bioanalistas de D.F. y Estado Miranda (Períodos)

  1979-1980

  1980-1981

  1981-1983
- Presidente del Colegio de Bioanalistas de D.F. (Períodos)

  1983-1985

  1985-1987
- Presidente del Comité Ejecutivo de la Federación de Bioanalistas de Venezuela. (Períodos)

  1987-1989

  1989-1991
- Miembro de la Comisión de Salud de FECOBIOVE. Desde 1980
- Miembro de la Comisión de Educación FECOBIOVE.

  1972-1973, 1987, 1981 y 1991
- Directivo Fundador de la Fundación Fondo Editorial FECOBIOVE.
- Representante ante la Comisión Rectora de Salud 1987-1989.
- Representante de los Egresados en la Asamblea de la Facultad de Medicina 1988.
- Representante de los Egresados en el Consejo de la Escuela de Bioanálisis 1980 -1983.
- Miembro de la Comisión de Plan de Estudios de la Escuela de Bioanálisis 1982-1983.

En su etapa de dirigente gremial fue un insigne defensor de los derechos laborales de los Bioanalistas tras su firme convicción de la esencia del Bioanálisis y de los derechos humanos su logro más significativo en esta etapa de su vida fue la firma del Primer Contrato

Colectivo con el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Recordamos que la huelga que precedió a este contrato colectivo en el año 1989, tenía unos objetivos fundamentales dirigidos a la consecución de mejoras salariales, laborales y la necesidad de mejorar la dotación de los laboratorios de Bioanálisis del país dependientes del Ministerio de Salud y Asistencia Social y la consecuencia natural de una mejor atención a los pacientes y una mayor integración del Bioanalista en los equipos de salud.

Sus logros más importantes fueron:

1. Aumento Salarial, mejorando la calidad de vida de los Bioanalistas.
2. Jornadas laborales y horarios de trabajo justos.
3. Beneficios Sociales, se lograron diversos beneficios sociales para los Bioanalistas y sus familias como son el acceso a los servicios de salud, educación y vivienda.
4. Condiciones de trabajo: Se establecieron normas claras sobre las condiciones de trabajo garantizando un ambiente laboral más seguro.
5. Protección laboral: seguridad, estabilidad en el empleo y protección contra los despidos injustificados.
6. El compromiso de una mejor dotación de los laboratorios de Bioanálisis dependientes del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

Por las discusiones que se suscitaron, por la intensa lucha y las conclusiones que emanaron de aquellos meses de intercambio se obtuvo un precedente importante para futuras reivindicaciones colectivas con otras instituciones.

Para estos logros fue definitivamente importante, la capacidad para articular y defender los derechos de los trabajadores, los conocimientos y honradez a toda prueba de este noble dirigente gremial.

Carlos nos deja a su familia y descendientes, a los Bioanalistas y a los profesores de la Escuela de Bioanálisis un legado de probidad, amor por el trabajo y lucha por la justicia social.

ACTIVIDAD ACADÉMICA

EL Prof. Santacruz ingreso a la Cátedra de Deontología el 15 de Octubre de 1992 mediante concurso de credenciales en la categoría de Instructor a medio

tiempo. Compartió sus actividades con el profesor Néstor De Luca y comenzó su programa de formación y capacitación con la tutoría de quien escribe estas líneas. El profesor Santacruz, siendo instructor realizó sus actividades con gran esmero y dedicación, participando en la elaboración del plan docente de la cátedra, programación, objetivos y actividades de la asignatura Deontología y Legislación del Bioanálisis, así como también en la creación de una asignatura electiva, denominada Seminario de Deontología. De este período se registra la participación del profesor Santacruz en la Comisión de Curriculum y su colaboración en la Comisión de Investigación de la Escuela de Bioanálisis.

En el período 1996-1997 ejerció la Coordinación Docente durante la gestión de la dirección de la Profesora María Virginia Pérez de Galindo y presentó una propuesta que denominó consideraciones a mediano plazo:

- Reglamentar las funciones de la Coordinación docente.
- Culminar los estudios sobre distintos tópicos: sistema de ingreso a la Escuela, rendimiento estudiantil, sistema de evaluación, sistema de asesoramiento académico, capacidad resolutiva de las cátedras y departamentos, intercambio docente interinstitucional e instrumentar las prácticas profesionales por niveles.

- Promover la elaboración de un manual de procedimientos para la coordinación docente y la oficina de control de estudios.
- Servir de vínculo, entre la coordinación docente y los planes de extensión de los Departamentos y Cátedras.
- Instrumentar mecanismos para el desarrollo de actividades de intercambio docente con otras Escuelas de Bioanálisis.
- Establecer un plan de actividades para la Comisión de Asesoramiento Académico, en relación a los estudiantes considerados con problemas y los profesores consejeros.
- Provisión de un espacio para la coordinación docente.

El 03 de Octubre de 2007, durante la gestión de la Prof. Carmen Expósito es designado coordinador docente, de este período encontramos las siguientes actividades:

- Miembro de la Comisión designada para revisar el "proyecto de Reglamento de Pasantías Hospitalarias (09 de Junio 2008).

El 03 de Julio 2008 es ratificado como Coordinador docente en la gestión de la Prof. Carmen Guzmán de Rondón.

- Asistencia al II Congreso Venezolano e Iberoamericano de Bioética (Julio 2008).
- Supervisor del Personal de la Biblioteca y la Sala de Adiestramiento y educación Interactiva.
- Miembro de la Comisión de Control de Calidad (2006-2008).
- Representante de la Comisión de Control de Estudios Revalidas y Equivalencias (2009), ante la Facultad de Medicina.

El 09 de Octubre de 2012 durante la gestión de la Prof. Nina Polanco, es ratificado en el cargo de Coordinador Docente de la Escuela de Bioanálisis.

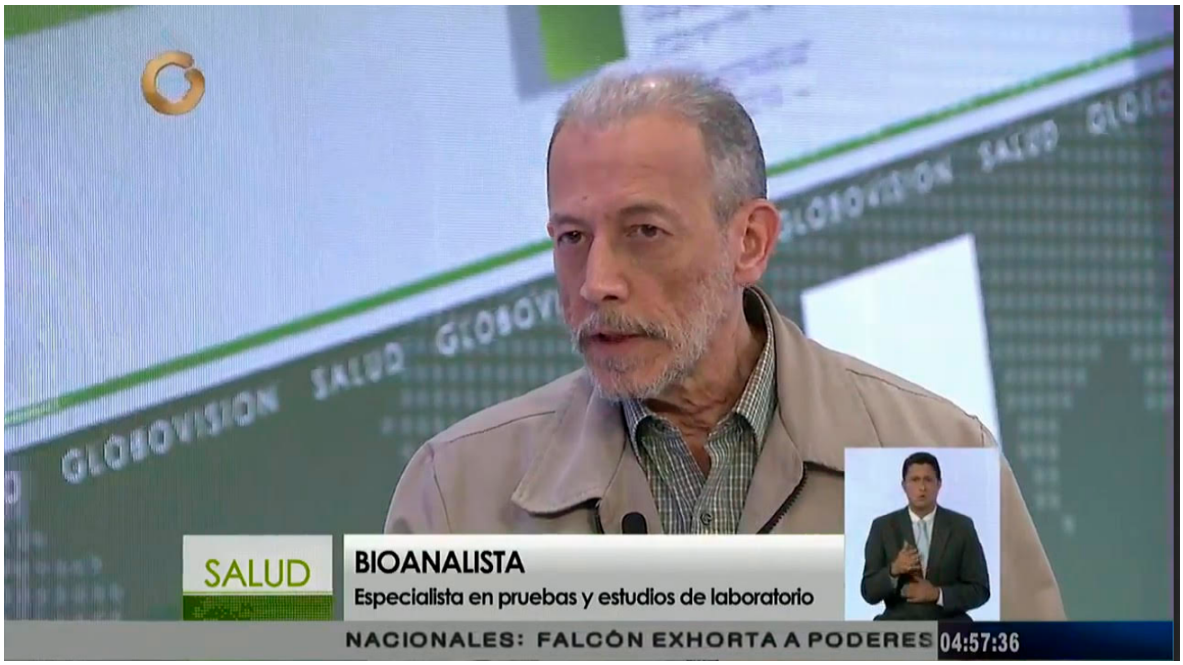
- Es designado por acuerdo del Consejo de Escuela en sesión realizada el 17.07.2014 para establecer los objetivos de la Comisión de Bioética.
- El Consejo de la Facultad de Medicina en su sesión 11/15 de fecha 14.04.15 lo designó representante de la Comisión de Revalidas y Equivalencias para el período 2015-2016.

Abril 2015 – Junio 2021 Gestión de la dirección de la Doctora María Fátima Garcés.

- Coordinó actividades de la oficina de control de estudios, de la subunidad de Asesoramiento Académico, realizó seguimiento a las solicitudes de equivalencias y revalidas, el funcionamiento de la sala de adiestramiento interactivo e informática, funcionamiento de la Biblioteca "José María Forero".
- Asistió a las reuniones ordinarias del Consejo de Escuela, con las autoridades universitarias para tratar asuntos relacionados con la institución, con la oficina de educación para ciencias de la salud (OECS-FM), asiste y coordina la aplicación de la prueba diagnóstica para nuevos ingresos.
- Elaboró cuadro de necesidades de las asignaturas de los dos primeros semestres ante el aumento de la matrícula, elaboró y aplicó matriz de evaluación de infraestructura instalada para la docencia.
- Coordinación Congresos de Bioanálisis IV, V, y VI.

Junio 2021-2023 Gestión de la dirección de la MSc. Celsy Hernández.

- Coordinó actividades de la oficina de control



de estudios, de la subunidad de Asesoramiento Académico, realizó seguimiento a las solicitudes de equivalencias y revalidas, el funcionamiento de la sala de adiestramiento interactivo e informática, funcionamiento de la Biblioteca "José María Forero".

- Asistió a las reuniones ordinarias del Consejo de Escuela, con las autoridades universitarias para tratar asuntos relacionados con la institución, con la oficina de educación para ciencias de la salud (OECS-FM), asiste y coordina la aplicación de la prueba diagnóstica para nuevos ingresos.
- Elaboró cuadro de necesidades de las asignaturas de los dos primeros semestres ante el aumento de la matrícula, elaboró y aplicó matriz de evaluación de infraestructura instalada para la docencia.

Uno de sus últimos aportes, desde su responsabilidad como Coordinador Docente, fue el apoyo en la preparación del proyecto base del Servicio Comunitario de la Escuela de Bioanálisis que desde su inicio se le había denominado "Perfil de Vida para Sectores de la Parroquia San Juan". Sin embargo, la participación del profesor Santacruz, su perseverancia, conocimiento y comprensión de los problemas que aquejan a las zonas de los barrios consolidados así como, el papel fundamental de la profesión del Bioanálisis en el diagnóstico de la morbilidad de la población, facilitaron la elaboración del proyecto de Servicio Comunitario identificado como "Perfil de salud en sectores de la parroquia San Juan" posteriormente fue considerado y aprobado por El Consejo de Facultad de Medicina de la UCV.

El profesor Santacruz fue Coordinador Docente de la Escuela de Bioanálisis desde octubre 2007 hasta su partida espiritual, destacándose por sus aportes en el funcionamiento de la escuela, de una honradez a toda prueba, apegado siempre a la verdad, pacífico por naturaleza, su paciencia y comprensión de los hechos, aunado a su capacidad de análisis y de integración lo hicieron un excelente coordinador docente.

Como se dice en el libro de los deberes de los corazones, tengo la convicción de que aún los deberes prácticos no pueden realizarse eficientemente si no es por la elección del corazón y el deseo anhelante del alma.

Queridísimo Profesor Carlos Santacruz Fernández, ¡Bendita sea tu alma!.

Documentos consultados

- Pérez de Suarez E. Programa de formación y capacitación del profesor Carlos Santacruz Fernández. Cátedra de Deontología y Legislación del Bioanálisis. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. 1992

- Informes de gestión de las direcciones años 1996 a 2007. Archivos de la Escuela de Bioanálisis. 2024.
- Santacruz C. Informes gremiales de1980 a 1990. Caracas, Venezuela.
- Piedra I. Archivos del departamento de Salud Pública. Escuela de Bioanálisis Fa-cultad de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. 2024.

Personas que colaboraron en la elaboración de la Semblanza del profesor Carlos Santacruz Fernández

Licenciada Eucaris Malavé de Santacruz

MSc. Carmen Guzmán de Rondón

Profesora Mary Ramos

Licenciado Antonio Pérez

Cuantificación e identificación de microplásticos en donanates de sangre del Hospital "Lcdo. José María Benítez", 2023-2024

Franklin Pacheco-Coello[1], Daniel Figueroa[2], Joel Gutiérrez[3], Benito Aguilera[4], Maiqui Flores[5].

[1]Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de Salud-Escuela de Bioanálisis, Departamento de Ciencias Básicas, Laboratorio de Metales Pesados. Laboratorio de Biotecnología FITOQUIMICA20 C.A [2]Servicio de Salud General, Hospital Central de Maracay, Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de Salud-Escuela de Medicina. [3]Servicio de Salud General, Hospital Central de Maracay, Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de Salud-Escuela de Medicina. [4]Servicio Prácticas Profesionales de Salud Pública, Hospital Central de Maracay, Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de Salud-Escuela de Medicina. [5]Servicio de Salud Pública, Hospital Central de Maracay, Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de Salud-Escuela de Medicina.

Premio XX Jornadas Científicas SVBE 2024

Recibido para publicación 16 noviembre 2024. Aceptado: 30 noviembre 2024

RESUMEN:
Diariamente los seres humanos estamos expuestos a pequeños fragmentos de plásticos cuyo tamaño puede llegar incluso a una escala micro y nanométrica, que al ingresar al organismo por vía aérea, consumo de alimentos y agua, pueden circular en sangre de forma libre o unidos a proteínas. El objetivo del estudio fue cuantificar e identificar la presencia de microplásticos en donantes de sangre. Se tuvo la participación de 37 donantes del Banco de Sangre del Hospital "Lcdo. José María Benítez", La Victoria-Edo. Aragua. Una vez que los donantes cumplieron con los criterios establecidos por el Banco de Sangre, se realizó una punción venenosa y extraer un total de 5 mL con un tubo de vidrio al vacío con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Para la cuantificación e identificación de los polímeros totales se empleó espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR), para la identificación específica de los polímeros comparando los espectros obtenidos con patrones de referencia. De los 37 donantes un 56,76% correspondieron al sexo masculino y 43,24% femenino con una edad promedio de 40,16 años, y un rango de edad entre 18 y 61 años. La presencia de microplásticos fue confirmada en todos los donantes, con una concentración promedio de 7,4±0,76 mcg/L de sangre. A través del IFTR se identificaron los microplásticos Polietileno (43,24%) y Poliestireno (27,83%) Polipropileno (28,93%). Así mismo un 54,35% de los individuos presentaron de forma simultánea los polímeros Polietileno y Polipropileno, un 34,7% Polietileno y Poliestireno y un 10,95% Polipropileno y Poliestireno. La presencia de microplásticos en un 100% de los donates es preocupante ya que se han asociando con diversas patologías respiratorias, cardiovasculares y renales.

Palabras clave: Microplásticos, Polímeros, Donantes, Pirólisis.

Quantification and identification of microplastics in blood donations from the Hospital "Lcdo. José María Benítez", 2023-2024

ABSTRACT
Every day, humans are exposed to small plastic fragments that can even reach a micro and nanometric scale in size, which when entering the body through the air, food and water consumption, can circulate in the blood freely or bound to proteins. The objective of the study was to quantify and identify the presence of microplastics in blood donors. 37 donors from the Blood Bank of the "Lcdo. José María Benítez" Hospital, La Victoria-Edo. Aragua, participated. Once the donors met the criteria established by the Blood Bank, a venom puncture was performed and a total of 5 mL was extracted with a vacuum glass tube with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) anticoagulant. For the quantification and identification of total polymers, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) was used for the specific identification of the polymers by comparing the spectra obtained with reference patterns. Of the 37 donors, 56.76% were male and 43.24% female, with an average age of 40.16 years, and an age range between 18 and 61 years. The presence of microplastics was confirmed in all donors, with an average concentration of 7.4±0.76 mcg/L of blood. Through the IFTR, the microplastics Polyethylene (43.24%) and Polystyrene (27.83%) Polypropylene (28.93%) were identified. Likewise, 54.35% of the individuals simultaneously presented the polymers Polyethylene and Polypropylene, 34.7% Polyethylene and Polystyrene and 10.95% Polypropylene and Polystyrene. The presence of microplastics in 100% of the donors is worrying since they have been associated with various respiratory, cardiovascular and renal pathologies.

Keywords: Microplastics, Polymers, Donors, Pyrolysis.

Correos de contacto: Franklin Pacheco-Coello, fpacheco2@uc.edu.ve; Daniel Figueroa, danielfigueroa023@gmail.com; Joel Gutiérrez, joel.gutierrezr29@gmail.com; Benito Aguilera, baguilera@uc.edu.ve; Maiqui Flores, maiquifloresmeneses@gmail.com

Introducción

El plástico es un material polímero semisintético caracterizado por una gran versatilidad, fuerza, ligereza, estabilidad, facilidad de esterilización y propiedades de barrera, lo que justifica la elevada utilización que actualmente existe de este material en el mundo (1). En 2020 la producción mundial de plástico alcanzó más de 390 millones de toneladas. China lideró la producción con el 32% en 2021, un incremento de tres puntos porcentuales respecto a 2017. A continuación, Norteamérica aportó el 18%, el resto de Asia el 17%, Europa el 15%, Oriente Medio y África el 8%, Latinoamérica el 4%, y Japón y los países del CIS el 3% cada uno (2).

La mayoría de los autores clasifican actualmente a los residuos de microplásticos en función de su tamaño (Figura 1) (3). Se considera microplástico cuando los fragmentos de plástico alcanzan un tamaño inferior a 5mm de diámetro, mientras que se considera nanoplástico a los fragmentos que tienen un tamaño inferior a 100 nm (1). Los microplásticos pueden provenir de fuentes primarias, como pellets usados en la industria del plástico y productos de cuidado personal, o de fuentes secundarias, como fragmentos y fibras generados por la degradación de desechos plásticos más grandes debido a procesos como la fotodegradación, la oxidación y la abrasión mecánica (4).

Con el aumento global en la producción y consumo de plásticos, también ha crecido la variedad y cantidad de sustancias químicas asociadas. Actualmente, más de 13.000 sustancias están presentes en los plásticos, incluyendo más de 3.200 que son monómeros, aditivos y otras sustancias añadidas, algunas de las cuales son peligrosas. Diez grupos de estas sustancias, como retardadores de llama, estabilizadores UV, PFAS, ftalatos, bisfenoles, y metales pesados, son particularmente preocupantes por sus efectos nocivos en el medio ambiente y la salud, y pueden liberarse durante el uso o reciclaje de plásticos (5,6).

En Venezuela se ha evidenciado la presencia de microplásticos en las zonas costeras del país y en el río Orinoco como superficies afectadas por polución y de contacto estrecho con los habitantes, representando un medio de contaminación y de exposición continua a los individuos (7). El principal riesgo de exposición a microplásticos proviene del aire, agua y alimentos contaminados. Estos compuestos se han encontrado en tejidos biológicos como pulmones, intestinos, hígado, heces y sangre. La sangre, al transportar oxígeno y nutrientes, también puede transportar partículas de plástico por todo el cuerpo. El destino de estas partículas depende de sus propiedades fisicoquímicas, como tamaño y forma, que influyen en su eliminación a través de la filtración renal o excreción biliar, o en su depósito en órganos como el hígado y el bazo (Figura 2) (8).

El papel de la sangre como vía de transporte, junto con la viabilidad de acceder a muestras directamente del cuerpo, sin contacto con materiales plásticos, la convierte en una matriz adecuada para la

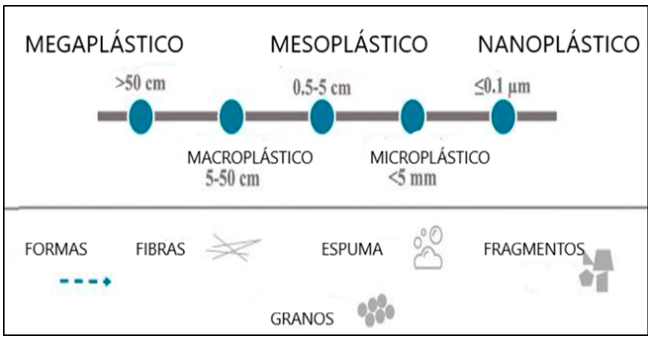


Figura 1. Clasificación del plástico y formas que pueden adoptar.

Fuente: Hirt y Body-Malapel, 2020 (3).

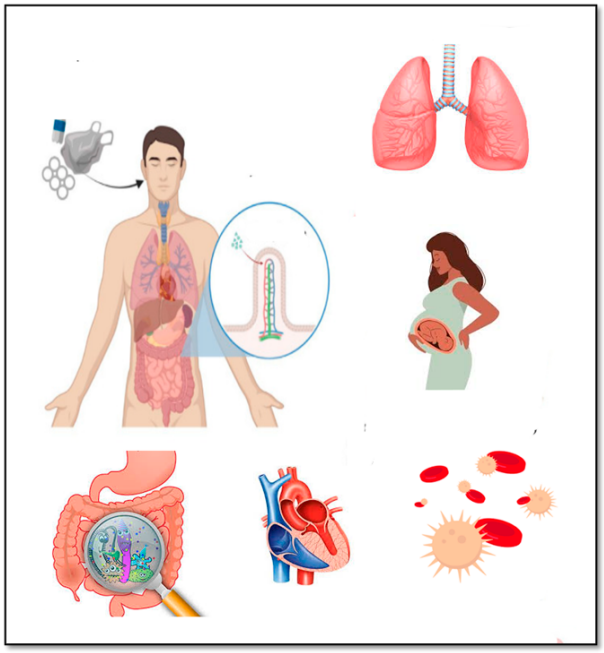


Figura 2. Ingreso y absrsoción de los microplástico y sus efectos en diversis sistemas del cuerpo humano.

Fuente: Elaboración propia

biomonitorización humana de partículas plásticas y para el presente estudio. Medir posibles efectos adversos de los plásticos en los humanos es mucho más difícil que en los animales, dado a que los sujetos humanos no pueden alimentarse o exponerse intencionalmente con plásticos y si lo hacen hay barreras físicas que impiden su integración al sistema biológico (8).

Se puede señalar que Venezuela constituye uno de los cinco países más importantes de la producción de resinas plásticas en Latinoamérica, principalmente por su industria petrolera que abarca toda la cadena de producción desde el hidrocarburo hasta la materia prima y sus derivados en todos los sectores del plástico. Esto representa una alarmante correlación entre la producción de microplástico y todo su consumo diario per cápita en el país (7). A pesar de que en la actualidad es evidente que los microplásticos representan un problema en salud pública, se encuentra un vacío de conocimiento en cuanto a la determinación y cuantificación de qué tan expuestos están los venezolanos a los microplásticos y sus consecuencias en la salud.

Es por ello que el presente estudio se centró en cuantificar e identificar la presencia de microplásticos en sangre de personas aparentemente sanas que acuden al servicio de Banco de Sangre del Hospital "Lcdo. José María Benítez" en el periodo comprendido desde octubre del 2023 hasta febrero 2024.

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

Se presentó un estudio de enfoque cuantitativo, no experimental, de tipo clínico, analítico de corte transversal. Se realizó la recolección de muestras de sangre de manera aleatoria a donantes que acudieron al servicio de Banco de Sangre del Hospital "Lcdo. José María Benítez" desde octubre de 2023 hasta febrero de 2024.

La muestra de estudio estuvo cosntituida por 37 donantes que acudieron de forma voluntaria, los cuales cumplerion con los criterios establecidos porel banco de sangre para poder ser donantes:

a. Mayor de 18 años y menores de 61 años
b. Peso mayor a 50 kg
c. Haber dormido la noche anterior al menos 8 horas,
d. No haberse tatuado en los últimos 6 meses
e. No presentar alguna patología infectocontagiosa en menos de 6 meses y que fueron operadas en un periodo menor de un año.

En cuanto a las variables de estudio se registró las condiciones socio demográficas: sexo, edad, procedencia, estrato socioeconómico por método de Graffar y ocupación, se identificaron los factores de riesgos por el uso habitual de plástico: si es vegetariano, consumo habitual de pescados y mariscos, uso de envoltura plástica para conservar comida, consumo habitual de agua en botellas plásticas, uso de microonda para calentar comida. Los datos se obtuvieron a través de un instrumento tipo encuesta con preguntas directas.

Muestra biológica (sangre venosa)

Las muestras se recolectaron a través de punción venosa que se realizó mediante una aguja de acero inoxidable 21G estéril de grado quirúrgico y que se conectó al tubo de ensayo de vidrio al vacío con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) de acuerdo a los protocolos de la Declaración de Helsinki, de modo que se extrajo 5 mL de la sangre de la vena del donante directamente al vacutainer de vidrio y se mezcló la solución anticoagulante del tubo con la sangre obtenida para su preservación y manipulación(8).

Así mismo, el manejo y transporte de las muestras, se tomó cada tubo de ensayo e identificó el número de paciente para posteriormente ubicarlo en una cava previamente esterilizada con etanol al 70%. Esta cava con una rejilla para tubos de ensayo donde se ubicó cada muestra. Para el control de la temperatura se ubicó en la cava hermética y para evitar las vibraciones se colocó esta misma cava en una caja cubierta de espuma de poliuretano para ser transportada.

Para una garantía y control de calidad se adoptó un protocolo sin plástico, destinado a evitar la contaminación por microplásticos, durante la recolección, el almacenamiento, el procesamiento y el análisis de las muestras. Además, la digestión de las muestras de sangre, la filtración y los pasos de análisis de espectroscopía se llevaron a cabo en una sala dedicada. Todas las herramientas de plástico fueron sustituidas por herramientas de vidrio esterilizado. Se usó batas de laboratorio de algodón y guantes de látex de un solo uso durante todas las fases del experimento.

También se utilizó etanol (70%) para limpiar las superficies de trabajo antes de iniciar todos los procedimientos y durante el tiempo experimental. La cristalería y los instrumentos, como tijeras y pinzas,

se lavaron con líquido lavavajillas, se enjuagaron tres veces con etanol al 70% y luego se enjuagaron con agua desionizada filtrada. Todos los líquidos, incluido el etanol al 70% y el agua desionizada, se filtraron a través de membranas filtrantes con un tamaño de poro de 20 µm.

Tratramineto de extración

Las muestras de sangre se centrifugaron a 4000 rpm durante 15 minutos para separar el plasma de los componentes celulares. Posteriormente, se separó el sobrenadante quedando solo el paquete globular, al cual se le adicionó de una solución lisante constituida por Tritón y dimetilsulfoxido a 2%, para luego volver a centrifugar por 5 min a 3500 rpm. Se retiro el sobrenadante para luego añadir 5 ml de tampón TRIS-HCl (400 mM Tris-HCl, pH 7,8, 0,5 % SDS, Trizbase , HCl H1758), los viales se calentaron en un baño de agua a 50 °C durante 1 h para desnaturalizar las proteínas. Para digerir las proteínas presentes en la sangre completa, se añadieron 100 µl de la proteinasa K (1 mg/ml, junto con 1 ml de $CaCl_2$ 5 mM) y los viales se incubaron durante 1 h a 60 °C. El $CaCl_2$ evita la autolisis de la proteinasa K y mejora la estabilidad térmica y la unión al sustrato. Finalmente, los viales se agitaron en una mesa de agitación durante 20 min a temperatura ambiente y se calentaron una vez más a 60 °C durante 20 min. Este procedimiento permitió la separación de cualquier proteína o constituyente celular de los posibles polímeros presentes, los cuales por diferencia de densidades y estructura sin degradar por el Tritón y DMSO, quedan en el sobrenadante. Es de destacar que se aplicó este método a las muestras luego de un análisis con muestras externas empleadas como control y aplicación de las técnicas para la identificación de los polímeros. Dicho protocolo fue evaluado, establecido y realizado en el Laboratorio de Metales en la Universidad de Carabobo, sede Aragua.

Caraterizacion de los microplásticos

Como técnica de análisis que se empleó para determinar los diferentes tipos de polímeros existentes en las muestras, fue la de Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR).

La utilidad de la espectroscopia infrarroja surge porque las diferentes estructuras químicas (moléculas) producen diferentes huellas espectrales. Mediante este método se puede llegar a identificar microplásticos en un rango de 50–500 µm en un periodo de tiempo muy corto, además de poseer una alta resolución espacial (10 - 20 µm); sin embargo, puede presentar inconvenientes al momento de preparar las muestras (9). Para el análisis de identificación de los polímeros presentes en las muestras se procedió a colocar en la sonda óptica tubular 300 µL de muestra previamente diluida en un búfer empleado el equipo Lyza 7000 el cual trabaja en un rango espectral de 8100–350 cm^{-1}.

Análisis Estadístico

Finalmente, se utilizó análisis estadístico descriptivo para variables cualitativas frecuencia absolutas y porcentajes y para variables cuantitativas se registró media desviación estándar y para resumir los datos y comparar los resultados entre las muestras se utilizó chi cuadrado todo procesado en una base de datos en Excel 2013 y paquete estadístico EPIINFO 7.2.5.0 y SPSS Versión 15 con un intervalo de confianza de 95% y una significancia de $p<0,05$.

Consideraciones Bioéticas

Todos los precedimetos fueron ejecutados de acuerdo a los protocolos de la Declaración de Helsinki. Así mismo se conto con la aprobación del directivo de la institución Hospital "Lcdo. José María Benítez".

Resultados

Un total de 37 personas aparentemente sanas acudieron al banco de sangre, entre octubre de 2023 y febrero de 2024. Se evidencia que la edad promedio de los participantes fue de 40,16 años, con un rango entre 18 y 61 años. De los 37 participantes 56,76% son hombres y 43,24% mujeres. Procedentes la mayoría de Aragua (83,78%), seguido por Carabobo (13,51%) y otras regiones 2,70% (Tabla 1).

Así mismo un 29,73% consumía regularmente pescados y mariscos, un 72, 97% de los participantes usan envolturas plásticas para conservar comida. En cuanto al consumo de agua en botellas plásticas, la mayoría (86,49%) consumía agua en botellas plásticas. El uso de microondas para calentar comida en envases plásticos es de (29,73%). El porcentaje de participantes que usan tapabocas (32,43%). Consumo de tabaco (16,22%) eran fumadores (Tabla 2).

La presencia de microplásticos fue confirmada en todos los donantes, con una concentración promedio de 7,4±0,76 mcg/L de sangre. A través del IFTR se identificaron los microplásticos Polietileno, Polipropileno y Poliestireno. Así mismo un 54,35% de los individuos presentaron de forma simultánea los polímeros Polietileno y Polipropileno, un 34,7% Polietileno y Poliestireno y un 10,95% Polipropileno y Poliestireno (Tabla 3).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los donates de sangre

Variables	Fr. (n=37)	%	IC95%*	
			IC min	IC máx
Estrato social				
II	3	8,11	-0,69	16,90
III	19	51,35	35,25	67,46
IV	8	21,62	8,36	34,89
V	7	18,92	6,30	31,54
Ocupación				
Comerciante	6	16,22	4,34	28,09
Asistente administrativo	5	13,51	2,50	24,53
Militar	5	13,51	2,50	24,53
Obrero	4	10,81	0,81	20,82
Profesional de la salud	4	10,81	0,81	20,82
Ama de casa	3	8,11	-0,69	16,90
Mecánico latonero automotriz	2	5,41	-1,88	12,69
Taxista	2	5,41	-1,88	12,69
Abogado	1	2,70	-2,52	7,93
Ayudante herrero	1	2,70	-2,52	7,93
Cocinero	1	2,70	-2,52	7,93
Costurera	1	2,70	-2,52	7,93
Estudiante	1	2,70	-2,52	7,93
Herrero	1	2,70	-2,52	7,93

IC95%= Intervalo de confianza al 95% de probabilidad

Tabla 2 Factores de riesgos relacionados con el uso del plástico de los domnanates de sangre.

Variables		Fr. (n=37)	%	IC95%*	
				IC min	IC máx
Dieta vegetariana					
	No	37	100,0	100,0	100,0
	Si	0	0,00	0,00	0,00
Consumo habitual pescados y mariscos					
	No	26	70,27	55,54	85,00
	Si	11	29,73	15,00	44,46
Uso envoltura plástica para conservar comida					
	No	10	27,03	12,72	41,34
	Si	27	72,97	58,66	87,28
Consumo habitual de agua en botellas plásticas					
	No	5	13,51	71,91	95,66
	Si	32	86,49	2,50	24,53
Uso de Microondas para calentar comida					
	No	26	70,27	55,54	85,00
	Si	11	29,73	15,00	44,46
Uso de Tapabocas y su frecuencia					
	No	25	67,57	52,48	82,65
	Si	12	32,43	17,35	47,52
Consumo de tabaco					
	No	31	83,78	71,91	95,66
	Si	6	16,22	4,34	28,09

IC95%= Intervalo de confianza al 95% de probabilidad

Tabla 3. Concentración y clasificación de acuerdo al tamaño de partículas de microplásticos en sangre de los donantes

Tipos de polímeros detectados	n=37	%
Polietileno (PE)	16	43,24
Polipropileno (PP)	10	27,83
Poliestireno (PS)	11	28,93

En el análisis de regresión lineal multivariado, ninguno de los factores sociodemográficos o de riesgo evaluados muestra una relación estadísticamente significativa con la concentración de microplásticos en sangre ($p > 0,05$). Esto sugiere que, en el contexto de este estudio, los factores evaluados no tienen un impacto claro en los niveles de microplásticos detectados en sangre (Tabla 4).

Tabla 4. Relación entre las características sociodemográficos, factores de riesgo con Niveles de concentración de microplásticos en sangre la presencia de personas aparentemente sanas

Variables / Concentración CPS microplástico	Coeficientes no estandarizados	Coeficientes estandarizados		t	*p*
	B	Error típ.	Beta	B	
Edad grupo	0,0041	0,0023	0,3907	1,8260	0,0798
Sexo	-0,0100	0,0060	-0,3892	-1,6746	0,1065
Procedencia	-0,0043	0,0061	-0,1523	-0,6939	0,4941
Estrato social	-0,0022	0,0035	-0,1532	-0,6328	0,5326
Ocupación	0,0010	0,0007	0,3311	1,5676	0,1295
Consumo habitual pescados y mariscos	0,0062	0,0056	0,2231	1,1136	0,2761
Uso envoltura plástica para conservar comida	-0,0041	0,0060	-0,1421	-0,6735	0,5068
Consumo habitual de agua en botellas plásticas	0,0000	0,0068	-0,0007	-0,0036	0,9971
Uso de Microondas para calentar comida	0,0074	0,0061	0,2650	1,2019	0,2407
Uso de Tapabocas y su frecuencia G	0,0007	0,0055	0,0239	0,1186	0,9065
Consumo de tabaco	-0,0029	0,0071	-0,0846	-0,4105	0,6849

Variable dependiente: Concentración CPS microplástico. Modelo regresión lineal Multivariado Chi^2 $p<0,005$

Discusión

En el presente estudio se evaluó la presencia de microplásticos en sangre 37 muestras, encontrando polímeros en el 100% de las muestras procesadas. En contraposición con lo expuesto por Leslie *et al.* (2022), donde la muestra fue de 22 en la cual el 77% demostraron microplásticos en sangre, con una concentración promedio de 1.6 µg/mL (8,10).

En cuanto a la identificación de los polímeros, en el trabajo de Leslie *et al.* (2022), los polímeros más comunes fueron polietileno tereftalato (PET), polietileno (PE) y polipropileno (PP), siendo PET el más prevalente. En este estudio también muestra una alta prevalencia de microplásticos, pero en este caso, el polietileno (PE) y el poliestireno (PS) son dominantes, seguidos por combinaciones con polipropileno (PP). Esto podría sugerir diferencias en las fuentes de exposición y condiciones sociodemográficas de los participantes.

Si bien en estudios previos se han determinado los factores de riesgos de contaminación por microplásticos a los humanos dado a la liberación de estas partículas como en agua embotellada, bolsas plásticas o el uso de microondas, en ningún estudio anterior se había asociado estos factores de riesgo con la presencia de microplásticos en la sangre humana demostrando una relación que el 72,97% utilizaba bolsas de plástico para preservar los alimentos y el 86.49% bebidas en botellas plásticas.

La sangre ha demostrado ser un medio donde se puede acumular y persistir el microplástico, además de lograr transportar estas partículas a otros órganos y tejidos (11,12,13). Las repercusiones en la salud a largo plazo deben ser estudiadas, sobretodo en la eminente interacción de estos micropolímeros con las membranas celulares, influyendo en desregulaciones del ciclo celular, señalizaciones y el estrés oxidativo, dado que la exposición crónica a estos polímeros podrá relacionarse con patologías autoinmunes como Lupus eritematoso sistémico o enfermedad reumática autoinmune, además de posibles neoplasias y trastornos del funcionamiento de órganos hematopoyéticos, por lo que representa una amenaza silente ante estas patologías (14,15,16).

Por otra parte, con los resultados se logró identificar microplásticos de tipo Polietileno (PE) en el 43,24% de los donantes en contraste con el 54.4% de los pacientes en los que se encontró Polietileno (PE) en placa ateroma, lo que muestra la impactante relación entre la presencia de microplásticos en sangre y posibles enfermedades cardiovasculares como eventos cerebrovasculares, eventos isquémicos al miocardio, entre otros (17).

Si bien los resultados de las correlaciones no fueron estadísticamente significativos al momento de discriminar la presencia de microplástico asociada a un factor de riesgo en específico, se pudo enfatizar en marcadores de riesgos más relevantes a exposición a los micropolímeros como la implementación de envolturas y envases plásticos para almacenar alimentos y el consumo de bebidas en recipientes y botellas plásticas.

Donde se determina que en cuanto al sexo, el hombre tiene una mayor concentración de micropolímeros en sangre que las mujeres, con un rango de edad en la que estos elementos se encuentran mas predominantes de 25 a 35 años y el estrato social cuyo valor de densidad de los polímeros en sangre fue mayor corresponde al estrato social IV.

Con este trabajo se procura fijar cimientos y motivar el campo de investigación de microplásticos y su impacto en la salud humana que es un área poco explorada en Latinoamérica hasta ahora. Así como resaltar la necesidad de la aplicación de nuevas leyes y medidas de control en la producción, eliminación y reciclaje del plástico, con la intención de limitar la exposición contínua del humano a estos elementos y que dichos objetos sean elaborados con mejor calidad y con materiales alternativos al plástico.

Conclusiones

La presencia de polietileno, poliestireno polipropileno y de sus combinaciones en un 100% de los donantes constituye un hallazgo preocupante, ya que si cualquier donante llegase a cumplir con los requisitos establecidos por el centro de salud, su sangre se convierte en un fluido que se puede utilizar para mejorar la salud de otro ser humano. Así mismo lo hallado en el presente estudio nos indica que muy posiblemente la población esta interactuando con estos polímeros de forma directa por lo que es importante evaluar los diversos factores que pudieran estar involucrados a la presencia de los microplásticos.

Referencias

1. Delgado Fimia O. Implicaciones de la exposición a microplásticos en la salud humana. Tesis de fin de máster. Granada: Departamento de Radiología y

Medicina Física, Facultad de Medicina, Universidad de Granada; 2019.

2. Plastics Europe. Plastics – Situación en 2022. Plastics Europe [Internet]. 2022. [citado 12 Sep 2023]. Disponible en: https://www.plasticseurope.org/
3. Hirt N, Body-Malapel M. Immunotoxicity and intestinal effects of nano- and microplastics: a review of the literature. Part Fibre Toxicol 2020;12;17(1):57-65. https://doi.org/10.1186/s12989-020-00387-7.
4. Antao LG. Microplastics in the marine environment: current trends and future perspectives. Mar Pollut Bull 2015;101(1):123-129. https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2015.06.008.
5. Weber R, Ashta NM, Aurisano N, Wang Z, Outters M, De Miguel K. Chemicals in plastics: A technical report. United Nations Environment Programme 2023;1:1-88. [citado 12 Sep 2023]. Disponible en: https://www.unep.org/resources/report/chemicals-plastics-technical-report
6. Kutralam-Muniasamy G, Pérez-Guevara F, Elizalde-Martínez I, Shruti VC. Review of current trends, advances, and analytical challenges for microplastics contamination in Latin America. Environ Pollut 2020;267:115463. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115463.
7. Gamboa AC, Pinto C, Gutiérrez G, Ramírez JI. Basura plástica y microplásticos: contaminantes emergentes presentes en sedimentos de una playa urbana del oriente venezolano. Ciencia y Tecnología 2022;9(1):e6706296. https://doi.org/10.5281/zenodo.6706296
8. Leslie H, Van Velzen M, Brandsma SH, Vethaak AD, Garcia-Vallejo JJ, Lamoree MH. Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. Mar Pollut Bull 2022;163:107199. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107199.
9. Schwabl P, Köppel S, Königshofer P, Bucsics T, Trauner M, Reiberger T. Detection of various microplastics in human stool. Ann Intern Med 2019;171(5):453-457. https://doi.org/10.7326/M19-0618.
10. Hollóczki O, Gehrke S. Can nanoplastics alter cell membranes? ChemPhysChem 2020;21(2):9-12. https://doi.org/10.1002/cphc.201900481
11. Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, Catalano P, Notarstefano V, Carnevali O. Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. Environ Int 2021;146:106274. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106274.
12. Ragusa A, Notarstefano V, Svelato A, Belloni A, Gioacchini G, Blondeel C. Raman Microspectroscopy Detection and Characterisation of Microplastics in Human Breastmilk. Polymers 2022;14(13):2700. https://doi.org/10.3390/polym14132700.
13. Jenner LC, Rotchell JM, Bennett RT, Cowen M, Tentzeris V, Sadofsky LR. Detection of microplastics in human lung tissue using μFTIR spectroscopy. Environ Int 2022;831:154907. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154907.
14. Hussain KA, Romanova S, Okur I, Zhang D, Kuebler J, Huang X. Assessing the release of microplastics and nanoplastics from plastic containers and reusable food pouches: Implications for human health. Environ Sci Technol 2023; 57(26):9782-9792. https://doi.org/10.1021/acs.est.3c01942.
15. Zhang W, Chai S, Duan C, Sun X, Zuo Q, Gong L. The Fate of Microplastics, Derived from Disposable Masks, in Natural Aquatic Environments. Toxics 2024;12(1):61. https://doi.org/10.3390/toxics12010061
16. Peiponen KE, Räty J, Ishaq U, Pélisset S, Ali R. Outlook on optical identification of micro- and nanoplastics in aquatic environments. Chemosphere. 2019;214:424-429. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.111
17. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Fulgenzi G, Graciotti L, Spadoni T. Microplastics and nanoplastics in atheromas and cardiovascular events. N Engl J Med 2024;390(10):900-910. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309822.

Multidrogoresistencia y detección de biopelículas en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de Caracas, Venezuela.

Mairim Camacaro[1], Dianny Martínez[2], Ana Gamboa[1].

[1]Laboratorio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Vargas. Caracas, Venezuela. [2]Laboratorio de bacteriología. Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá". Cumaná, Venezuela.

Recibido para publicación 30 septiembre 2024. Aceptado: 20 noviembre 2024

RESUMEN:
Pseudomonas aeruginosa es una bacteria con gran capacidad de multiresistencia y versatilidad metabólica con un potencial para formar biopelículas. Se realizó un estudio con la finalidad de caracterizar la multidrogoresistencia antimicrobiana y detección de biopelículas en 62 cepas de *P. aeruginosa* aisladas en muestras de pacientes atendidos en los servicios del Hospital Vargas de Caracas. La susceptibilidad antibacteriana fue evaluada mediante difusión en disco por la técnica de Kirby - Bauer. Se categorizaron como multidrogoresistentes 26 aislados de *P. aeruginosa*. La detección de biopelículas se hizo por el método de Christensen et al; demostrando que el 93,55 % fueron consideradas formadoras de biopelículas tanto en cepas resistentes como sensibles a los antibacterianos; teniendo una mayor frecuencia de formación de biopelículas fuertes (10/26) en un 38,5 % en las cepas multidrogoresistentes. La multidrogoresistencia encontrada en la investigación sumada a la producción de biopelículas, constituye un reto terapéutico a ser considerado en las infecciones asociadas a la atención de la salud.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, Multidrogoresistencia, Biopelículas.

Multidrug resistance and biofilm detection in *Pseudomonas aeruginosa* strains in a hospital in Caracas, Venezuela

ABSTRACT
Pseudomonas aeruginosa is a bacterium with a high capacity for multidrug resistance and metabolic versatility, with the potential to form biofilms. A study was conducted to characterize the antimicrobial multidrug resistance and biofilm detection in 62 strains of *P. aeruginosa* isolated from patient samples in the services of Hospital Vargas in Caracas. Antibacterial susceptibility was evaluated using the Kirby-Bauer disk diffusion technique. Among the *P. aeruginosa* isolates, 26 were categorized as multidrug-resistant. Biofilm detection was performed using the method described by Christensen *et al*., showing that 93.55 % of the strains were considered biofilm formers, regardless of their resistance or susceptibility to antibacterial agents. A higher frequency of strong biofilm formation (10/26, 38.5 %) was observed in the multidrug-resistant strains. The multidrug resistance found in this research, combined with biofilm production, represents a therapeutic challenge to be considered in healthcare-associated infection.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, Multidrug resistance, Biofilms.

Introducción

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo, no fermentador, que no forma parte de la microbiota normal del ser humano, pero puede encontrarse como colonizante de las zonas corporales húmedas (axilas, conducto auditivo, región perianal y mucosas). Es uno de los principales patógenos que causan infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), afectando particularmente a pacientes inmunocomprometidos (pacientes con dispositivos invasivos, post-quirúrgicos, hemato-oncológicos, neutropénicos, con quemaduras graves, etc.) (1).

Dicho microorganismo posee una elevada resistencia natural a una gran variedad de antimicrobianos, además de una extraordinaria habilidad de adquirir y expresar nuevos mecanismos de resistencias. Entre los factores que intervienen, en el mecanismo de resistencia natural de *P. aeruginosa*, se encuentran la escasa permeabilidad de la membrana externa, la presencia de bombas de expulsión, la modificación del sitio de unión al antibiótico, la modificación de rutas metabólicas internas y la producción de enzimas como las betalactamasas de espectro extendido, serinocarbapenemasas y metalobetalactamasas (2).

Correos de contacto: Mairim Camacaro, mairimbioanalisis@gmail.com; Dianny Martínez, licdianny2008@hotmail.com; Ana Gamboa, anacgamboa@gmail.com

Por otra parte, la resistencia bacteriana es un problema de salud pública cada día más trascendental y con alto impacto en los centros hospitalarios (3). La estancia prolongada del paciente, el uso constante de antibióticos, así como el ambiente hospitalario, son factores que favorecen la aparición de resistencia bacteriana; sumado a factores de riesgo inherentes al paciente, como inmunosupresión, neutropenia y las patologías que cursan con deterioro del sistema inmunológico como cáncer, desnutrición y diabetes (4).

Recientemente, *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos se ha incorporado a la lista de patógenos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos, catalogada con prioridad crítica (5), por ser en los últimos años una de las bacterias con mayor relevancia clínica; causante de IAAS, comportándose como un patógeno oportunista. La infección comienza con alguna alteración de los mecanismos de defensa del huésped; esto puede involucrar la disrupción en la integridad de barreras físicas como catéteres urinarios, catéteres intravenosos, quemaduras extensas de piel o tubos endotraqueales que facilitan la colonización bacteriana (4). Además, es causante de neumonías, infecciones en el tracto urinario y bacteriemias, especialmente de aquellos que se encuentran en la unidad de terapia intensiva, ya que reciben tratamientos con antibióticos de amplio espectro (3).

Asimismo, *P. aeruginosa* tiene la propiedad de subsistir en superficies inertes y producir biopelículas o comunidades de microorganismos incluidos en una matriz extracelular que crecen adheridos a una superficie, siendo así menos susceptibles al tratamiento con antimicrobianos (6). Esta característica permite su supervivencia en entornos propios del ambiente hospitalario. La formación de biopelículas ha sido asociada con la resistencia a diversos antibióticos y sustancias con actividad antimicrobiana por lo que dificulta aún más la erradicación de estas especies bacterianas. Las biopelículas dan lugar a coinfecciones crónicas difíciles de tratar, debido posiblemente a una competición y selección de bacterias resistentes en dicho microambiente (7).

Por lo anteriormente expuesto, es pertinente la detección de multidrogoresistencia en *P. aeruginosa* y la caracterización de las cepas como productoras o no de biopelículas, lo cual es necesario para un mejor abordaje terapéutico antimicrobiano y diseño de estrategias orientadas a su eliminación en los pacientes. En tal sentido, el objetivo de la investigación fue caracterizar la multidrogoresistencia y formación de biopelículas en cepas de *P. aeruginosa* aisladas en el laboratorio de microbiología y enfermedades infecciosas del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

Metodología

Muestra

Estuvo conformada por 62 cepas de *P. aeruginosa* aisladas de distintos tipos de muestras de pacientes que estuvieron hospitalizados en los diferentes servicios del Hospital Vargas de Caracas entre julio 2020 a agosto 2021. Dichas muestras fueron analizadas en el laboratorio de microbiología y enfermedades infecciosas de este centro de salud.

Aislamiento bacteriano e Identificación bacteriana

Se realizó posterior al crecimiento de colonias sospechosas de *P. aeruginosa*, constituidas por colonias convexas, medianas, de bordes irregulares, con o sin pigmento fluorescente o pigmento verde/amarillo y su olor frutal. En agar Mac Conkey se observaron colonias translucidas por su incapacidad de fermentación; se utilizaron pruebas bioquímicas convencionales seleccionadas de la siguiente manera: Kligler, citrato de Simmons, MIO (Motilidad Indol Ornitina descarboxilasa), LIA (Lisina descarboxilasa), prueba de Oxidasa, prueba de Motilidad a 35°C±2°C en medio BHI (Caldo infusión cerebro corazón) y crecimiento a 42 °C y 44 °C y la prueba de oxidación y fermentación de glucosa; incubadas por 18 a 24 horas.

Pruebas de susceptibilidad y caracterización fenotípica de mecanismos de resistencia

Se procedió a realizar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en agar Mueller Hinton por difusión en disco, según la técnica de Kirby-Bauer siguiendo las recomendaciones de instituto de estándares clínicos y de laboratorios, del inglés "*Clinical Laboratory Standard Institute*" (M100, CLSI 2024) utilizando los siguientes discos de sensiblidad: aztreonam (ATM) 30µg, ceftazidima (CAZ) 30µg, cefepima (FEP) 30µg, piperacilina-tazobactam (TZP) 100/10 µg, ciprofloxacina (CIP) 5 µg, amikacina (AK) 30 µg,

imipenem (IMI) 10 µg, meropenem (MER) 10 µg de la casa comercial EMarin SDA S.A, Santiago, Chile.

Se preparó una suspensión ajustada al patrón 0,5 de McFarland de cada microorganismo en estudio, inoculándolo con un hisopo de algodón en la placa de agar Mueller Hinton, para obtener un crecimiento confluente; luego se colocó en la superficie del agar inoculado con la cepa de *P. aeruginosa* los discos de sensibilidad incubándose a 35°C±2°C por 18 a 24 horas. La medición de halos luego de una incubación de 18 a 24 horas se categorizó como sensible, intermedio o resistente según lo descrito en el manual M100–CLSI.

Posteriormente, se realizó la agrupación y el análisis de los fenotipos según los perfiles de sensibilidad, sensibilidad intermedia y resistencia, utilizando los criterios de Magiorakos *et al.* (2012). Las cepas con resistencia al menos a tres grupos de antimicrobianos ensayados, se categorizaron como multidrogoresistentes (8).

Detección de biopelículas

Las cepas obtenidas se preservaron en agar nutritivo para la detección de biopelículas mediante la técnica cualitativa método en tubo de Christensen *et al.* Como control positivo, se utilizó la cepa *PAO1* de *P. aeruginosa*.

Dichas cepas fueron sembradas en agar Mueller Hinton y Mac Conkey para mantenerlas en fase estacionaria adecuada para su procesamiento y luego seguir el protocolo establecido:

1. Inocular la cepa en estudio en un tubo de plástico con 10 mL de tripticasa soya + glucosa 1% incubándose a 35°C±2 °C por 24 horas.
2. Decantar el tubo y lavar con solución salina buffer fosfato pH 7.3.
3. Agregar 4 mL de safranina al 2% y se dejar reposar por 5 minutos.
4. Decantar el contenido del tubo y lavar con agua destilada desionizada
5. Dejar secar de manera invertida para observar los anillos coloreados que evidencia la producción de biopelículas descritos como ausente (0), Leve (+), Moderado (++) y fuerte (+++).

Análisis de datos

Los resultados obtenidos para los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y detección de biopelículas fueron procesados en una hoja Excel y se expresaron en tablas y gráficos con resultados en porcentaje. Para el análisis estadístico de asociación entre la multidrogoresistencia y la formación de biopelículas se utilizó la prueba exacta de Fisher empleando el programa SPSS stadistics 26.0.

Resultados

El mayor porcentaje de aislamientos de *P. aeruginosa* correspondió a muestras de secreciones de úlceras, heridas, piel y tejidos blandos con 29,03 %. Seguido de muestras de secreciones bronquiales, liquido pleural y lavado bronquial en una proporción de 27,42 %. Para muestras de hemocultivos, punta de catéter y líquido cefalorraquídeo (LCR) fue de 22,58 % y, por último, con un 20,97 % en muestras de orina (Figura 1).

Según la distribución de aislados de *P. aeruginosa* por servicios del Hospital Vargas de Caracas, de las 62 muestras obtenidas, el mayor porcentaje de aislamientos fue en pacientes hospitalizados (en las diferentes áreas de atención médico-quirúrgicas) en un 69,35 %, seguido de pacientes recluidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en un 16,13 %; 9,68 % en muestras recolectadas de pacientes ambulatorios provenientes de consultas como urología y de la unidad de diálisis del hospital y por último, un 4,84 % de muestras provenientes de la emergencia pediátrica y del adulto (Figura 2).

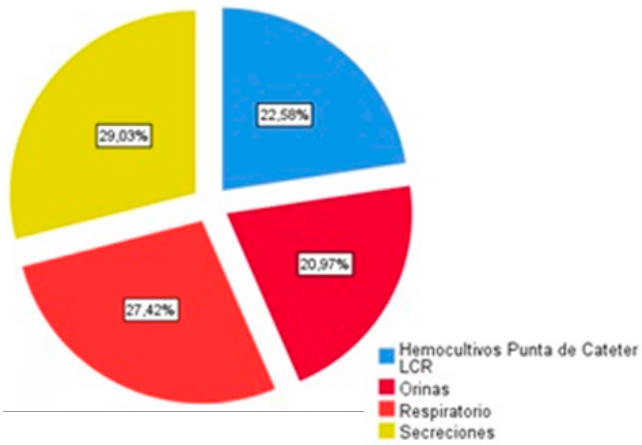


Figura 1. Distribución de aislados de *P. aeruginosa* según tipos de muestras en el Hospital Vargas de Caracas durante el periodo Junio de 2020 a Julio de 2021.

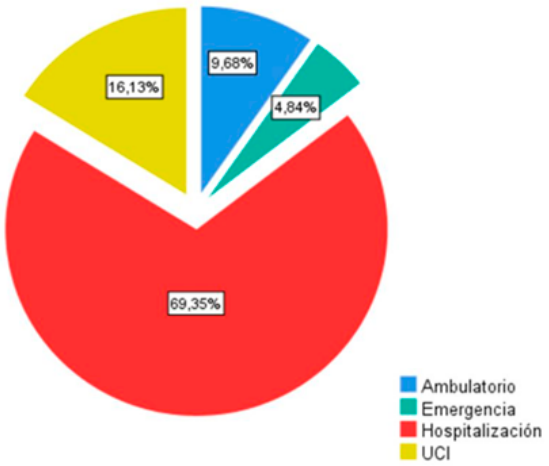


Figura 2. Procedencia de cepas de *P. aeruginosa* por servicios del hospital Vargas de Caracas durante el periodo Junio de 2020 a Julio de 2021.

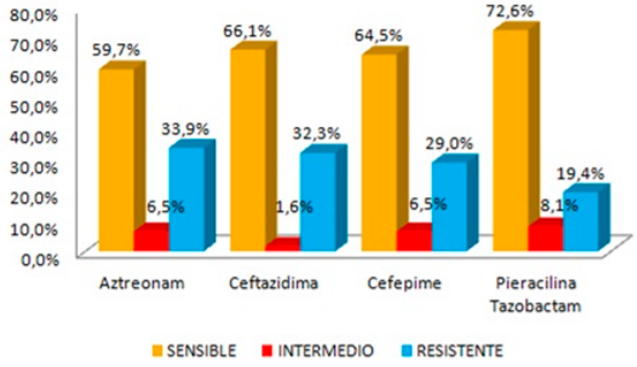


Figura 3. Susceptibilidad a aztreonam, ceftazidima, cefepime y piperacilina-taobactam en cepas aisladas de *P. aeruginosa* durante el periodo Junio de 2020 a Julio de 2021.

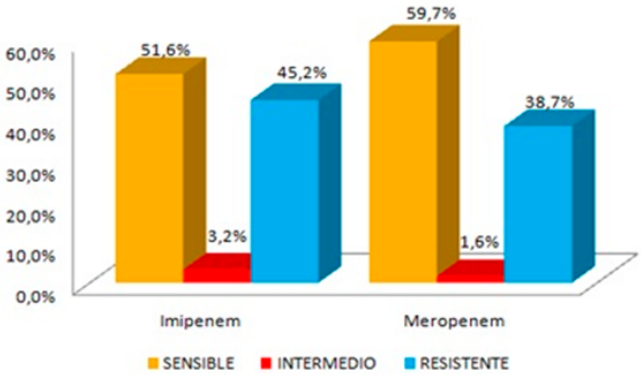


Figura 4. Perfil de susceptibilidad a carbapenems Imipenem y meropenem de 62 cepas de *P. aeruginosa*. Período: Junio de 2020 a Julio de 2021.

En cuanto al perfil de susceptibilidad a antibióticos betalactámicos de los grupos de cefalosporinas, combinación con inhibidores de betalactamasas y monobactam ensayados, se obtuvo que 37/62 (59,7 %) de los aislamientos fueron sensibles a aztreonam, 4/62 (6,5 %) con sensibilidad intermedia y 21/62 (33,9 %) resistentes. Asimismo, 41/62 (66,1 %) fueron sensibles para ceftazidima, 1/62 (1,6 %) con sensibilidad intermedia y 20/62 (32,3 %) resistentes a este antibacteriano. En relación a cefepime de 39/62 presentaron un (64,5 %) de sensibilidad, 4/62 (6,5 %) de sensibilidad intermedia y (29 %) 18/62 de resistencia. Por otro lado, el perfil de sensibilidad de *P. aeruginosa* frente a piperacilina tazobactam fue de 72,6 % que equivale a 45/62; 8,1 % (5/62) de sensibilidad intermedia y 19,4 % (12/62) de resistencia a dicho antimicrobiano (Figura 3).

Con respecto al perfil de susceptibilidad de los carbapenems imipenem y meropenem, se obtuvo una sensibilidad de un 51,6 % (32/62); 3,2 % (2/62) se categorizaron como intermedios y 45,2 % (28/62) de aislamientos resistentes a imipenem, para meropenem se obtuvo un perfil de 59,7 % (37/62) sensibles, (1,6 %) (1/62) categorizados como intermedios y 38,7 % (24/62) resistentes (Figura 4).

El perfil de susceptibilidad para antibióticos de la familia fluoroquinolonas: ciprofloxacina y aminoglicósidos: amikacina; arrojaron 69,4 % de sensibilidad para ambas familias de antibióticos. Fueron categorizados como intermedios a ciprofloxacina 4,8 % (3/62) y 3,2 % (2/62) para amikacina. De la misma manera se observó una resistencia a estos antibióticos de un 25,8 % (16/62) y un 27,4 % (17/62) respectivamente (Figura 5).

En lo que respecta a la categorización de cepas como multidrogoresistentes, al aplicar los criterios estipulados por Magiorakos *et al.*, se encontró resistencia de al menos 3 grupos de antimicrobianos en 26/62 cepas clasificándolas como multidrogoresistentes (MDR) (Tabla 1).

El nivel de formación de biopelícula, se midió en todas las cepas, encontrándose que, solo el 6 % de las cepas no fueron productoras de biopelículas, 34% tuvieron una producción leve y moderada y el 26 % obtuvo una fuerte formación de biopelículas (Figura 6).

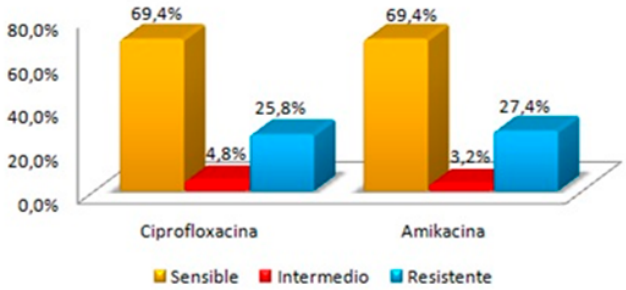


Figura 5. Distribución de perfiles de susceptibilidad a ciprofloxacina y amikacina de los 62 aislados de *P. aeruginosa* del Hospital Vargas de Caracas.

Tabla 1. Categorías de resistencia en cepas de *P. aeruginosa* aisladas en el Hospital Vargas de Caracas, periodo Julio 2020 – Agosto 2021.

Categoría de resistencia	N° cepas
Multidrogoresistente (resistente a CAZ, FEP, ATM, TZP, MER, IMI, CIP, AK)	26/62
Otros perfiles de resistencia	18/62
Ausencia de resistencia (sensibilidad a todos los antimicrobianos)	18/62

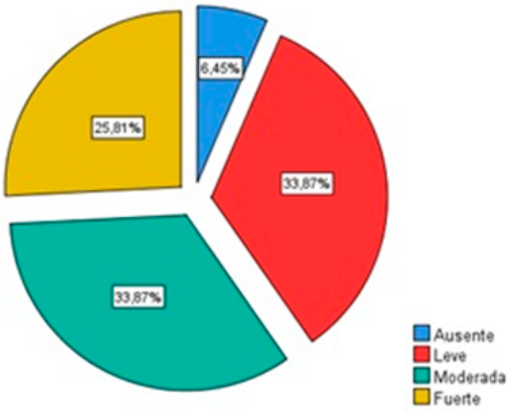


Figura 6. Clasificación de la formación de biopelículas en aislados de *P. aeruginosa* durante el periodo de Junio de 2020 a Julio de 2021.

Con relación a la formación de biopelículas en cepas multidrogoresistentes y sensibles a todos los antimicrobianos, se obtuvo que solo 3/26 de las *P. aeruginosa* MDR no fueron formadoras de la misma, en cuanto a los aislamientos con capacidad de producirla, 10/26; fueron las de mayor prevalencia; representadas como fuertes productoras de biopelículas, seguido de 7/26 con formación moderada y 6/62 leve. Para los aislamientos sensibles a todos los antibacterianos ensayados, solo 1/18 no fue formadora de biopelículas. 17/18 cepas desarrollaron biopelículas, las cuales 7/18 tuvieron un desarrollo moderado de esta, 6/18 leve y 4/18 productora fuerte de biopelículas. En cuanto a la asociación de cepas MDR con la formación de biopelículas se obtuvo en la prueba exacta de Fisher un valor de 0,614 (Tabla 2).

Tabla 2. Relación de la formación de biopelículas con las categorías de resistencia en aislados de *P. aeruginosa*.

Cepas	N.F.B.	F.B.			Número total de cepas	% F.B	Prueba exacta de Fisher
		L	M	F			
Multidrogo resistentes	3	6	7	10	26	88%	0,614
Sensibles	1	6	7	4	18	94%	

N.F.B: No formadoras de biopelícula. F.B: Formadora de biopelícula, L: leve, M: moderada, F: fuerte.

Discusión

En relación con las evidencias científicas proporcionadas a lo largo de estos años, *P. aeruginosa* es considerado uno de los patógenos responsables de infecciones asociadas a la atención de salud, constituyendo un problema desde el punto de vista clínico y terapéutico por su capacidad de adaptación, debido a su versatilidad metabólica y a su capacidad de resistencia a antimicrobianos en el entorno hospitalario.

Durante el período comprendido entre junio de 2020 a julio de 2021 se recolectaron 62 cepas de *P. aeruginosa* provenientes de pacientes que acudieron a los diferentes servicios del hospital Vargas de Caracas, predominando el aislamiento a partir de muestras de secreciones de piel, tejidos blandos y respiratorias. Los resultados demuestran que este microorganismo está involucrado de manera importante en las infecciones severas de los pacientes hospitalizados (entre ellas las de índole respiratoria) por su gran capacidad de colonizar dispositivos médicos como catéteres, sondas y prótesis; siendo estos dispositivos la base para la formación de biopelículas (9).

Al evaluar el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos betalactámicos ensayados; se encontró que la mayoría de los aislamientos fueron sensibles a los

betalactámicos, tales como: aztreonam, ceftazidima, cefepime y piperacilina- tazobactam. Siendo este último el antimicrobiano con mayor porcentaje de sensibilidad 45/62 (72,6 %).

En cuanto al porcentaje de cepas resistentes a los antimicrobianos se obtuvo 33.9 % para aztreonam y 32,3 % para ceftazidima, resultados que concuerdan con los publicados por Correa *et al.* (2), el cual uno de los antibióticos que obtuvo mayor porcentaje de resistencia fue el monobactámico aztreonam seguido de ceftazidima.

Para el análisis la susceptibilidad de los carbapenems, las cepas de *P. aeruginosa* presentaron mayor resistencia frente a imipenem que a meropenem; resultado que se relaciona con el trabajo realizado por Casal *et al.* (10) y que puede deberse a la pérdida de la porina transmembranal llamada OprD, la cual es una porina de membrana externa sustrato-específica de *P. aeruginosa*, que permite la difusión de carbapenémicos, aminoácidos básicos y péptidos pequeños (11). La pérdida de esta porina se sospecha cuando una cepa es resistente a imipenem con susceptibilidad reducida o preservada a meropenem y sin afectar a otros betalactámicos.

La resistencia a ambos carbapenémicos pudiera explicarse a la presencia de enzimas metalobetalactamasas que hidrolizan carbapenémicos y a bombas de expulsión MexEF-OprN, MexAB-OprM, capaces de expulsar gran cantidad de tóxicos y antimicrobianos, expresada de forma constitutiva (6), teniendo la capacidad esta última de comprometer la acción de quinolonas, penicilinas, cefalosporinas e incluso meropenem pero no imipenem. La bomba de expulsión, MexEF-OprN, confiere resistencia a quinolonas y algunos betalactámicos, que incluyen meropenem e imipenem.

Con respecto al perfil de susceptibilidad de ciprofloxacina y amikacina ambos antimicrobianos poseen una sensibilidad de 69,4% por lo que pudieran considerarse opciones terapéuticas.

En relación a las cepas MDR, se comprueba que diversos mecanismos de resistencia pueden coexistir en *P. aeruginosa*, se encontró resistencia de al menos 3 grupos de antimicrobianos clasificándolas como multidrogoresistentes (MDR) relacionándose con el trabajo de Estepa *et al.* (11) en cepas clínicas de *P. aeruginosa*; quienes al igual que en la presente investigación, observaron una coresistencia entre belactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, lo cual limita las opciones de tratamiento antimicrobiano.

Pseudomonas aeruginosa posee una enzima AmpC inducible (PDC), que sobre-expresada puede conducir a una resistencia a prácticamente todos los betalactámicos. Otros mecanismos de resistencia adicionales como bombas de expulsión, disminución en la permeabilidad de membrana por pérdida de porinas (OprD) y/o co-producción de carbapenemasas, así como también mutaciones ribosomales y mecanismos enzimáticos (EMA) que modifican la estructura molecular de los aminóglucosidos, y la resistencia a quinolonas asociadas a mutaciones de los sitios blanco, como la mutación de la topoisomerasa tipo II, sitio blanco de ciprofloxacina, pueden explicar la multidrogoresistencia encontrada en la presente investigación (1,4).

Por último; al valorar la capacidad productora de biopelículas de las 62 cepas de *P. aeruginosa* de este estudio, solo el 6 % de las cepas no la produjeron, se encontró entonces que la mayoría de los aislamientos son productoras de biopelículas, lo que sumado a los mecanismos de resistencia a los antibióticos complica la terapéutica antimicrobiana (12).

Las cepas productoras de biopelícula constituyen un problema importante de salud ya que producen infecciones crónicas que persisten en los tejidos de los pacientes infectados gracias a la matriz de exopolisacáridos que producen; no permiten el paso de moléculas antimicrobianas de gran tamaño agudizando aún más la poca oferta de antimicrobianos eficaces, sumado a la resistencia natural que poseen y a su gran capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia, haciendo difícil su tratamiento (13).

Por ejemplo, los antimicrobianos del grupo de los aminoglucósidos que poseen una carga positiva, quedan atrapados entre las cargas negativas de los EPS de la matriz extracelular, en el caso de los antimicrobianos que penetran la matriz extracelular, esta mismas diferencias de carga pueden retardar su paso al sitio diana, las cuales son capaces de inducir respuestas de estrés en los microorganismos que favorecen la expresión de mecanismos de resistencia antimicrobiana (enzimas que degradan antibióticos, bombas de eflujo o alteraciones del sitio diana) y factores de virulencia (proteasas, toxinas, citolisinas) (14).

De acuerdo a la asociación existente entre cepas multidrogoresistentes y la detección de biopelículas en *P. aeruginosa*, aplicando la prueba exacta de Fisher;

no hubo evidencia estadísticamente significativa de asociación entre ambas variables (p= 0,614) lo que indica que la formación de biopelículas, puede presentarse tanto en cepas resistentes o sensibles a antimicrobianos de manera indiferente. Sin embargo, las cepas multidrogoresistentes mostraron una mayor frecuencia de formación de biopelículas fuertes (10/26) resultados que se relacionan con el trabajo de Subramanian *et al.* (15), donde identificaron a *P. aeruginosa* como un patógeno involucrado en la formación de biopelículas, con una capacidad de mantener una alta resistencia a diversos antibióticos. La función principal de las biopelículas es protegerlas de entornos adversos o de peligro y facilitar su supervivencia, asociándose principalmente con la inhibición de la penetración de los antimicrobianos, alteración del microambiente y formación de células microbianas persistentes.

Conclusiones

Pseudomonas aeruginosa presenta una marcada capacidad para adquirir y expresar diferentes mecanismos de resistencia simultáneamente, lo cual se evidencia con la multidrogoresistencia. Este hecho sumado a la producción de biopelículas constituye un reto terapéutico a ser considerado en las infecciones adquiridas en ambientes intrahospitalarios.

Referencias

1. Espinoza D, Esparza G. Enzymatic resistance in Pseudomonas aeruginosa, clinical and laboratory aspects Rev Chil Infectol 2021;38(1):69-80. https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000100069.
2. Correa K, Bravo M, Silva R, Montiel M. Susceptibilidad a antibióticos de Pseudomonas aeruginosa aislada de agua de consumo humano de la comunidad Santa Rosa de Agua, Maracaibo, estado Zulia. Rev Soc Ven Microbiol 2015;35(2):83-88. [citado 18 abr 2024]. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-&script=sci_abstract
3. Castillo J, Ribas R, Osorio L, Aparicio G. Cepas de Pseudomonas aeruginosa de origen hospitalario multirresistentes a 21 antibióticos. Bioquimia 2006;31(2):41-48. [citado 18 abr 2024]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2006/bq062b.pdf
4. Gómez C, Leal A, Pérez M, Navarrete M. Mecanismos de resistencia en Pseudomonas aeruginosa: entendiendo a un peligroso enemigo. Rev Fac Med Univ Nac Colomb [Internet]. 2005;53(1):27-34. [citado 22 abr 2024]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112005000100004
5. Costa J, Lima C, Vera A, San Martin I, Bello H, Domínguez M, et. al. Carbapenemases produced by Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa isolated from hospitals in Chile. Rev Chil infectol 2021;38(1):81-87. https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000100081.
6. Bravo L. Resistencia antibiótica en Pseudomonas aeruginosa: situación epidemiológica en España y alternativas de tratamiento. [Trabajo fin de grado]. Universidad Complutense España; 2018. [citado 8 may 2023]. Disponible en: https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/94e813d2-599a-4638-89ab-c21b4ce866b8/content
7. Paz V, Mangwani S, Martínez A, Alvarez D, Solano S, Vásquez R. Pseudomonas aeruginosa: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. Rev Chil infectol 2019;36(2):180-189. https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000200180.
8. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18(3):268-281. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
9. Nicolau C, Oliver A. Carbapenemasas en especies del género Pseudomonas. Enferm Infecc Microbiol Clín 2010;28(Supl1):19-28. https://doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70004-5.
10. Casal M, Causse M, Rodríguez F, López M. Resistencia antimicrobiana en aislados clínicos de Pseudomonas aeruginosa. Rev Esp Quimioter 2012;25(1):37-41. [citado 18 may 2024]. Disponible en: https://www.seq.es/seq/0214-3429/25/1/casal.pdf
11. Estepa V, Rojo B. Azcona J, Olarte I, Torres C, Sáenz Y. Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de Pseudomonas aeruginosa en un hospital español. Enferm Infecc Microbiol Clín 2017;35(3):141–147. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.12.014
12. Goncalves I, Cavalcanti R, Ferreira M, Da Fonseca D, Gontijo P, Marques R. Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos: asociación con genes de virulencia y formación de biopelículas. Braz J Microbiol 2017;48(2):211-217. https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.11.004.
13. Ortega S, Cerón G. Producción de biopelículas y resistencia antimicrobiana en uropatógenos aislados de catéteres urinarios en un hospital de rehabilitación física. Investigación en discapacidad 2017; 6(3):115-121. [citado 25 may 2024]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/invdis/ir-2017/ir173c.pdf

14. Ortega S, Hernández E. Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Bol Méd Hosp Infant Méx 2018;75(2):79-88. https://doi.org/10.24875/BMHIM.M18000012.
15. Subramanian P, Shanmugam N, Sivaraman U, Kumar S, Selvaraj S. Antiobiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterised patients in Pondicherry, India. Australas Med J 2012;5(7):344-348. https://doi.org/10.4066/AMJ.2012.1193.

Panorama de la Normalización enfocada a los Laboratorios Clínicos de la Región Latinoamericana

Sheilar Teresa Peña Hernández[1], Shasbleidy Díaz González[2], Jhoan José Sira Carrasquero[3], Juan de Dios Urdaneta Sánchez[4].

[1]CSP Lo Hace Posible. Coordinadora del Grupo de Trabajo de Gestión de Calidad del SC3 Laboratorios Clínicos SENCAMER. [2]Directora de Calidad y Asuntos Regulatorios Hospital Hispania S. L. Coordinadora Académica Next Formation C.A. Miembro del Comité Técnico de Normalización CT46 Salud, SC3 Laboratorio Clínico, SENCAMER. [3]Director Ejecutivo de Auditorías, Inspecciones y Certificaciones W&Q. Miembro del Comité Técnico de Normalización CT23 Calidad, SENCAMER. [4]Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Cátedra Práctica profesional Nivel III Bioquímica. Miembro del Comité Técnico de Normalización CT46 Salud, SC3 Laboratorio Clínico, SENCAMER

Recibido para publicación 30 septiembre 2024. Aceptado: 30 noviembre 2024

RESUMEN:
La normalización es el proceso de elaborar, adoptar, adaptar, aprobar, publicar y divulgar normas para promover múltiples beneficios, dentro de ellos la mejora de la calidad de los procesos, productos y servicios. En los laboratorios clínicos de Latinoamérica este proceso se ha venido implementando progresivamente para garantizar la calidad, confiabilidad y seguridad en los análisis. En el siguiente artículo se analizó el panorama de la normalización para este sector en los veinte países de América Latina, a través de la adopción o adaptación de normas internacionales, regionales o su elaboración en los países, impulsadas desde los organismos nacionales de normalización, por medio de comités, subcomités o grupos de trabajo de laboratorios clínicos, para unificar y elevar los estándares de operación en sus procesos, propiciar la colaboración entre estos organismos, y acelerar la estandarización en toda la región. El estudio se realizó mediante un diseño descriptivo no experimental-transversal con apoyo bibliográfico, donde la muestra estudiada quedó conformada por veinte países latinoamericanos con estructuras claras de normalización y acceso público a dicha información. Se realizó un análisis exhaustivo de documentos y fuentes teóricas relacionadas con la normalización de los servicios de bioanálisis. Los resultados permitieron observar que, a pesar que todos los países objeto de estudio poseen organismos nacionales de normalización, no todos gestionan el proceso con la misma estructura. México y Paraguay trabajan desde comités técnicos de salud, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Perú, República Dominicana y Uruguay gestionan sus estándares desde comités de laboratorios clínicos, Argentina y Bolivia lo hacen desde la figuras de subcomités y Venezuela, a pesar de contar con comité de salud, trabajan las normas para el sector desde subcomité y grupos de trabajo de laboratorios clínicos. Para Cuba, Haití y Panamá no se encontró información asociada a este sector.

Palabras clave: Normalización; Laboratorios; Análisis; Clínicos; Calidad; Latinoamérica.

Overview of Standardization focused on clinical laboratories in the Latin American region

ABSTRACT
Standardization is the process of developing, adopting, adapting, approving, publishing and disseminating standards to promote multiple benefits, including improved quality of processes, products and services. In Latin American clinical laboratories, this process has been progressively implemented to ensure quality, reliability and safety in analyses. The following article analyzes the panorama of standardization for this sector in the twenty Latin American countries, through the adoption or adaptation of international and regional standards or their development in the countries, promoted by national standardization organizations, through committees, subcommittees or working groups of clinical laboratories, to unify and raise the operating standards in their processes, promote collaboration between these organizations, and accelerate standardization throughout the region. The study was carried out using a non-experimental-cross-sectional descriptive design with bibliographic support, where the sample studied was made up of twenty Latin American countries with clear standardization structures and public access to said information. An exhaustive analysis of documents and theoretical sources related to the standardization of bioanalysis services was carried out. The results showed that, although all the countries studied have national standardization bodies, not all of them manage the process with the same structure. Mexico and Paraguay work from technical health committees, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Peru, the Dominican Republic and Uruguay manage their standards from clinical laboratory committees, Argentina and Bolivia do so through subcommittees, and Venezuela, despite having a health committee, works on standards for the sector from subcommittees and clinical laboratory work groups. No information associated with this sector was found for Cuba, Haiti and Panama.

Keywords: Standardization; Laboratories; Analysis; Clinical; Quality; Latin America.

Correos de contacto: Sheilar Teresa Peña Hernández, sheilar.pena.csp@gmail.com; Shasbleidy Díaz González, Shasbleidy.diaz@gmail.com; Jhoan José Sira Carrasquero, sira.consultorsgc@gmail.com; Juan de Dios Urdaneta Sánchez, juandediosus@gmail.com

Introducción

La normalización se conoce como un proceso que establece disposiciones de uso común y continuado, dirigidas a la obtención del nivel óptimo de orden en el contexto dado. En ese sentido, los países trabajan para elaborar, adaptar, adoptar, aprobar, publicar y divulgar normas con miras a facilitar el comercio, crear las bases para la reglamentación técnica, evaluar la conformidad y disponer de estándares que sirvan de base para la mejora continua de los productos, procesos y servicios (1).

En los laboratorios clínicos de Latinoamérica históricamente ha habido diferencias significativas en la normalización para los países y regiones que la conforman, transformándose en un reto para las naciones el alcanzar la estandarización y armonización de los procesos que se desarrollan en este sector. La falta de criterios claros y la ausencia de regulaciones estrictas ha sido el motor que ha impulsado a los gobiernos a crear políticas de estado para la obtención de resultados válidos que conlleven a una atención sanitaria con enfoque hacia la seguridad del paciente, basado en la aplicación de normas nacionales, regionales o internacionales (2).

En este sentido, el proceso de normalización en los laboratorios clínicos ha adquirido una importancia trascendental en todo el mundo, en donde organismos de normalización internacionales, tales como la *International Organization for Standardization* (ISO), *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA), *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), y regionales, como la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI) y otras organizaciones sanitarias de mundiales y regionales, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), entre otras, tales como el Mercado Común del Sur (MECOSUR) han venido aportando grandes avances en la materia (2). En Latinoamérica, esta necesidad se ha vuelto más evidente en las últimas décadas, dada la creciente demanda de servicios de salud eficientes y transparentes, apegados a estándares internacionales, normas nacionales o legislaciones propias de cada país.

A pesar de existir hoy en día un gran número de estándares generados por distintas organizaciones de normalización a nivel mundial (3), dichas normas no siempre resultan de fácil uso para los laboratorios clínicos de la región, debido a que gran parte de estás son comercializadas por derecho de autor o se presentan en un idioma distinto al originario del país, no están adaptadas a su contexto u otros aspectos que limita la aplicación de su contenido en los laboratorios clínicos. A esto, se suma la escasa formación y sensibilización sobre la importancia de la normalización entre los profesionales del sector sanitario, la resistencia al cambio y la falta de inversión en infraestructura y tecnología para cumplir con dichas normas, entre otras (4) .

Pese a los avances alcanzados, aún persisten obstáculos significativos que convierten en un problema la implementación efectiva de estándares internacionales, regionales o nacionales en los laboratorios clínicos, lo cual se asocia con la heterogeneidad de las regulaciones y la falta de un enfoque unificado entre los países de la región para impulsar la calidad en este sector, la fiabilidad de los resultados de los análisis reportados, la atención sanitaria y la seguridad del paciente (4). Sin embargo, existen países de Latinoamérica que disponen de normas, elaboradas desde sus propios organismos de normalización, que pueden ser utilizadas para la mejora de los procesos de los laboratorios clínicos de otros países que no las dispongan aún de ellas, implementando un proceso de adopción o adaptación que facilite su rápido uso en el sector.

En la investigación realizada por Cano y González (2007) (3), en su publicación "La normalización técnica global como instrumentación principal para asegurar la aplicación de la ciencia y tecnología al progreso de la industria y el comercio", destacan la importancia de la normalización y la cantidad de normas ISO disponibles para el sector, salud, seguridad y medio ambiente, así como cuál ha sido el papel de los organismos de evaluación de conformidad para impulsar la acreditación en el ámbito nacional, regional e internacional. Por otra parte, Quintana P. ,et.al (2024) (5), en su artículo "La acreditación en Latinoamérica con la norma 15189 para los laboratorios clínicos", presenta los resultados de obtenido de 253 encuestas realizadas a laboratorios de latinoamérica, en donde se pudo observar que el 80% de los entrevistados contaba con procedimientos de la fase preanalítica y postanalítica y más del 85% contaba con registros de gestión de la calidad. Sin embargo, en el mismo artículo comentan que es deseable que todas las partes interesadas armonicen intereses, para que este proceso

sea introducido paulatinamente como parte de las normativas o regulaciones obligatorias respectivas.

Si bien, la literatura destaca la importancia de la normalización en el contexto regional y mundial de forma general para diversos sectores, se observa la escasez de artículos específicos sobre este tema para el sector sanitario y en especial en los laboratorios clínicos, lo cual dificulta la comprensión más detallada de las particularidades y desafíos de la normalización en nuestra región para este sector.

Por lo antes descrito, esta publicación se ha enfocado en presentar información sobre el panorama de la normalización de los laboratorios clínicos de la región que incentive a las naciones a impulsar el establecimiento de acuerdos entré sus organismos de normalización o sus gobiernos para impulsar la mejora de los procesos de los servicios del bioanálisis. Para ello es importante responder las siguientes preguntas: ¿Cuáles son los principales obstáculos que enfrentan los laboratorios clínicos en Latinoamérica para normalizar sus procesos? ¿Cómo afectan a la calidad de los servicios de salud de la región la diversidad de normas que dan respuesta a un mismo objetivo para los laboratorios clínicos de Latinoamérica? ¿Qué prácticas exitosas de normalización en Latinoamérica pueden ser adoptadas por los países de la región para mejorar la atención sanitaria de forma homogénea? ¿Están los países de Latinoamérica trabajando por mejorar la normalización de los procesos de los laboratorios clínicos para impulsar la calidad del sector sanitario?

El objetivo de este artículo científico está enfocado en presentar los resultados de la investigación realizada para conocer el panorama de los países de la región en la normalización de los laboratorios clínicos, desde los organismos de normalización de cada país y políticas de estado, con el propósito de comprender el proceso actual en la región y conocer las diferencias entre los países, así como valorar y establecer una referencia que promueva las relaciones entre pares latinoamericanos para la cooperación y el impulso de la normalización en toda la región a través de la adopción, adaptación o creación de normas para el sector, proporcionando así una base teórica que contribuya a futuras investigaciones sobre este tema, su impacto en la atención sanitaria y la fiabilidad diagnóstica en la región.

Metodología

La metodología de investigación descriptiva adoptada para este estudio se centró en conocer el estado actual de los países de la región latinoamericana en cuanto a la normalización enfocada a los laboratorios clínicos, utilizando un enfoque mixto que integra elementos cualitativos. Este enfoque se configuró como una investigación aplicada, con el objetivo de proporcionar una comprensión exhaustiva sobre la creación de comités técnicos de normalización, subcomités o grupos de trabajo en los países objeto de estudio de toda la región.

La investigación se llevó a cabo bajo un diseño descriptivo no experimental-transversal con apoyo bibliográfico, lo cual permitió proporcionar una visión detallada del estado actual de los países de la región latinoamericana en cuanto a la normalización enfocada a los laboratorios clínicos. Para el presente artículo, se seleccionaron países latinoamericanos con estructuras claras de normalización y acceso público a dicha información. De tal manera, que la muestra está conformada por veinte (20) países a saber: Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

Así mismo, se realizó un análisis exhaustivo de documentos y fuentes teóricas relacionadas con la normalización en laboratorios clínicos. Esto incluyó normativas, leyes y artículos científicos previos relacionados con la investigación (1)(3)(5). Adicionalmente, se utilizó el método de análisis-síntesis, con un instrumento para la recolección de datos de ficha resumen, para examinar la información recopilada en el análisis documental. El objetivo fue identificar patrones, tendencias y características clave asociadas con el panorama de los países de la región latinoamericana en cuanto a la normalización enfocada a los laboratorios clínicos.

Como resultado del análisis bibliográfico, basado en el estudio del contenido recolectado de los sitios web de los organismos de normalización de los veinte (20) países incluidos en este artículo, se compila el panorama de la normalización enfocada a los laboratorios clínicos de la región Latinoamérica.

Resultados

Como resultados se presenta de manera detallada e independiente como cada país elabora, adopta, adapta, aprueba, publica o divulga las normas relacionadas al sector de los laboratorios clínicos, desde sus organismos de normalización nacional. Además, se destaca información sobre aquellos países que aún no cuentan con información fácilmente disponible en la web para esta materia. Por otra parte, es importante tener en cuenta que los países de Latinoamérica puede disponer de normas a través de otras fuentes, como por ejemplo, organismos gubernamentales o privados (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de Cuba, la Secretaría de Salud de Honduras, Qualitat en México) sin embargo, en el presente artículo no ha sido desarrollada esa investigación.

A continuación, se presentan los resultados en orden alfabético según el país objeto de estudio, así como también información complementaria de algunos organismos relevantes para la región, que podrían apoyar en el proceso de estandarización y armonización:

Argentina:

Argentina mostró un progreso notable en la normalización de sus laboratorios clínicos, con un enfoque particular en la acreditación bajo la norma ISO 15189. Según Acuña, Collino y Cimbrando (2015) (6), esta norma ha sido crucial para elevar los estándares de calidad en los laboratorios argentinos, permitiendo no solo cumplir con los estándares internacionales, sino también mejorar la competencia técnica y la seguridad del paciente. La acreditación la promueve el Organismo Argentino de Acreditación (OAA), jugando un papel fundamental en la implementación y supervisión de los estándares en los laboratorios del país. El organismo nacional de normalización de este país, Instituto Argentino de Normalización y Certificación (IRAM), a través de su sitio web brinda el acceso a las normas para los laboratorios clínicos, sin embargo, estás son comercializadas al precio valor de la moneda local (7). Por otra parte, la elaboración de normas para este sector está asignada al comité general de normas (C.G.N), el cual se divide en varios subcomités y grupos de y trabajo, para este caso, subcomité de Análisis clínicos – Grupo de trabajo GT 1 - Calidad y Competencia en el Laboratorio de Análisis Clínicos y GT 2 - Sistemas de Referencia. En su catálogo online fueron visualizadas 18 normas técnicas (IRAM 80100, IRAM-ISO 15189, IRAM-ISO 15190, IRAM-ISO 15195, IRAM-AMN ISO TR 22869, IRAM-NM 306, IRAM-NM 307, IRAM-NM 321, IRAM-NM 322, IRAM-NM-ISO 15198, IRAM-NM 318, IRAM-NM 319, IRAM-NM 308, IRAM-NM 309, IRAM 80105, IRAM-ISO 20658, IRAM-ISO 35001 e IRAM-ISO 22367) , en su mayoría adaptadas o adoptadas a las versiones ISO vigentes a la fecha.

Brasil:

En Brasil, la Asociación Brasileña de Normas Técnicas (ABNT) cuenta con el comité técnico de normalización ABNT/CB-036 Análisis clínicos y diagnóstico in vitro, cuyo alcance es la normalización en el campo de los análisis clínicos y el diagnóstico in vitro que comprende directrices para los laboratorios de análisis clínicos y los sistemas de diagnóstico in vitro, en lo que respecta a la gestión y el aseguramiento de la calidad, los procedimientos analíticos y las prestaciones, la seguridad en los laboratorios, los sistemas y materiales de referencia, así como los equipos asociados, la terminología, los requisitos, los métodos de ensayo y las generalidades. Con exclusión de la normalización genérica de la gestión de la calidad, que es de responsabilidad de ABNT/CB-025. El comité ABNT/CB-036 cuenta con dos (2) comisiones de trabajo a saber: Calidad y competencia en el laboratorio clínico, y productos de diagnóstico in vitro (8). Dentro de las normas publicadas para el sector se encuentran la NBR ISO 15189: Norma sobre la competencia de los laboratorios clínicos, NBR ISO 22870: Norma sobre la competencia de los laboratorios de diagnóstico in vitro y NBR ISO 13485: Norma sobre sistemas de gestión de la calidad para dispositivos médicos, todas adaptadas de la ISO (9).

Bolivia:

En Bolivia, el Instituto Boliviano de Normalización y Calidad (IBNORCA) cuenta con el comité técnico de normalización CTN 1.12 Laboratorios, el cual actualmente se encuentra inactivo. El referido comité cuenta en su haber con 23 normas técnicas bolivianas publicadas relacionadas con la competencia de los laboratorios clínicos, en su mayoría adoptadas de la ISO y de las Normas Mercosur, a través de la Asociación Mercosur de Normalización (10, 11).

Chile:

Chile cuenta con el Instituto Nacional de Normalización, INN, el cual se encarga de desarrollar y promover

normas chilenas, así como de coordinar la Red Nacional de Metrología y acreditar organismos de evaluación de la conformidad. El INN coordina la discusión de normas por áreas temáticas, dentro de las cuales se encuentra el área de salud y medicina. En su sitio web cuentan con un catálogo que contiene más de 3300 normas asociadas a todos los sectores. En la sección para la búsqueda avanzada de normas se visualizaron 17 documentos asociados a los laboratorios clínicos, sin embargo, para poder acceder a la lista se debe realizar el registro en el sitio web (12). Es importante destacar que las normas son comercializadas al precio valor de la moneda local.

Colombia:

Colombia cuenta con la organización sin fines de lucro conocida como el Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación (ICONTEC), designado por el gobierno colombiano, el cual se encarga de promover, desarrollar y guiar la aplicación de normas técnicas colombianas y demás documentos normativos para la obtención de una economía óptima de conjunto, el mejoramiento de la calidad y facilitar las relaciones cliente-proveedor a nivel empresarial, nacional o internacional (13). El desarrollo y estudio de normas se divide por sectores y comités. En relación al sector sanitario, cuentan con el sector 10 Salud y el comité 187 laboratorios clínicos, el cual estudia y elabora documentos normativos relacionados con métodos de análisis, tratamiento de muestras, sistemas de gestión, elabora igualmente guías y requisitos para laboratorios clínicos, a través de la creación, adopción o adaptación (4). En su sitio web cuentan con un buscador de normas disponibles del comité 187, el cual cuenta con una lista de 37 normas vigentes (13). Por otra parte, se observó que se puede realizar la solicitud de compra de estos estándares, por ejemplo, NTC-ISO 22870:2017, requisitos para la calidad y competencia en exámenes cerca del paciente (point of care testing - POCT) al precio valor de la moneda local.

Costa Rica:

Para Costa Rica, la apertura de laboratorios clínicos se otorga con una revisión de requisitos mínimos establecida por el Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica y con una similar que establece el Ministerio de Salud. A nivel nacional son muy pocos los laboratorios clínicos que cuentan con la acreditación, ya que resulta ser muy costosa y no todos los laboratorios por el nivel de trabajo pueden solventar el gasto. En este sentido, el Comité CTN 44 SC 11 de Laboratorios Clínicos ha venido trabajando en las traducciones de diferentes normas que son de vital importancia para dar pautas específicas a nivel de seguridad, de dispositivos médicos, de diagnóstico in vitro, de evaluación externa de la calidad, de incertidumbre en la medición, de reactivos y tinciones, de métodos específicos de análisis. En su catálogo en línea fueron visualizadas 11 normas asociadas al sector de laboratorios clínicos (14).

Cuba:

Cuba, cuenta con una Oficina Nacional de Normalización, conocida por sus siglas ONN, la cual está adscrita al Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA). El propósito de la ONN es contribuir al mejoramiento continuo de la producción y los servicios del país para el incremento y efectivo desarrollo de la economía nacional, elevando el bienestar de la población a través de la aplicación de la política estatal en materia de Normalización, Metrología y Calidad. El organismo cuenta con alrededor de 108 comités técnicos de normalización encargados de impulsar la armonización con estándares internacionales y regionales, en las áreas de comercio, protección a los consumidores, energía, salud, alimentos y servicios (15). Al cierre del año 2016 el portafolio de Normas Cubanas alcanzó la cifra de 4500 documentos, de los cuales un 62 % estaban armonizados con las normas internacionales y regionales homólogas. Las normas son consultadas gratuitamente o adquiridas en las Oficinas o Unidades Territoriales de Normalización ubicadas en todas las capitales provinciales y el Municipio Especial Isla de la Juventud. Además, cuentan con una hemeroteca especializada en temas de Normalización y Calidad, sin embargo para acceder a estos servicios, desde la web se requiere acogerse al sistema de abonados (16). Es importante destacar que no está disponible al acceso público si la ONN cuenta con comité, subcomité o grupo técnico de trabajo para la discusión de normas de laboratorios clínicos, ya que no se tuvo acceso su página oficial www.citma.gob.cu.

Ecuador:

En Ecuador, el desarrollo de la normalización en los laboratorios clínicos se ha centrado en la adopción de la norma ISO 15189, especialmente en laboratorios privados y universitarios. La normalización en Ecuador ha sido apoyada por esfuerzos nacionales y la colaboración con organismos internacionales que promueven la excelencia en los servicios de laboratorio (Bello, 2023) (17).

En ese orden de ideas, el Servicio Ecuatoriano de Normalización (INEN), a través de la Dirección Técnica de Normalización promueve información a los usuarios externos sobre normativas que contribuyen con los laboratorios del país, en tal virtud, pone a disposición de las partes interesadas tanto públicas como privadas, normas técnicas que permitan proporcionar un marco de referencia sobre requisitos generales para la competencia de laboratorios, en su mayoría adaptadas o adoptadas de las normas ISO (18). El catálogo de normas contiene más de 7000, de las cuales 625 están asociadas a los Laboratorios Clínicos. Estás se encuentra disponible en la plataforma de navegación en línea OBP, se observó que esta base de datos está enlazada con las normas ISO actualizadas y derogadas (19) para el sector, las cuales son comercializadas al precio valor de la moneda local.

El Salvador:

Desde el 2011, El Salvador designó al Organismo Salvadoreño de Normalización (OSN) para elaborar, actualizar, adoptar, adaptar, derogar y divulgar normas que faciliten la evaluación de la conformidad, el desarrollo de los sectores productivos y proveer las bases para mejorar la calidad de los productos, procesos y servicios así como fomentar la aplicación de las normas técnicas en los distintos sectores productivos, contribuir y participar en el desarrollo de normas nacionales e internacionales, elaborar y desarrollar un programa anual de normalización y representar al país como miembro de las organizaciones regionales e internacionales de normalización. Dentro de los comités técnicos creados, cuentan con un comité técnico para laboratorios clínicos, el cual contribuye con el Organismo Salvadoreño de Acreditación, en la generación de normas de sistemas de gestión de la calidad, por ejemplo, la NTS 03.00.31:23 Laboratorio Clínico. Requisitos para la calidad y la competencia. Cuentan con un sitio web, donde se observan nueve normas normas disponibles al público para este sector, las cuales son comercializadas al precio valor de la moneda local (20).

Guatemala:

Guatemala cuenta con la Comisión Guatemalteca de Normas (COGUANOR), la cual ha sido designada como organismo nacional de normalización desde 1962. Entre su propósito se encuentra gestionar la normalización para impulsar la obtención de productos y servicios de calidad, mejorar la competitividad y la calidad de vida de la población, así como generar confianza entre los sectores involucrados en este proceso. Para cumplir con estas actividades, se apoyan con la creación de comités técnicos de normalización, dentro de los cuales se encuentran el CTN Laboratorios Clínicos y el CTN Laboratorios Bioseguridad. En su sitio web, cuentan con un catálogo de normas CTN 212 Laboratorios de análisis clínicos y sistemas de análisis por diagnóstico in-vitro actualizadas que contiene una lista de nueve estándares adoptados o adaptados de normas ISO (21).

Haití:

Haití, en 2012 creó la Oficina Haitiana de Normalización (BHN), un organismo público supervisado por el Ministerio de Comercio e Industria, con el propósito de organizar y gestionar las actividades de normalización, certificación, metrología industrial y promoción de la calidad y prestar apoyo para cumplir dichos objetivos. A pesar que el BHN no cuenta con un sitio web oficial, se pudo observar en la página de la ISO que esta organización ha avanzando en el fortalecimiento de su infraestructura de calidad formando parte de la Comisión Panamericana de Normalización (COPANT), Organización Regional de Normas y Calidad de la CARICOM (CROSQ), Red de Normalización y Francofonía (RNF), así como la Comisión del Codex Alimentarius y del Sistema Interamericano de Metrología (SIM). Por otra parte, Haití se ha adherido al Programa de Países Afiliados de la IEC y ha firmado acuerdos con la Sociedad Americana de Ensayos y Materiales (ASTM) y el Instituto Dominicano para la Calidad (INDOCAL). No se encontró información específica de la creación de comités técnicos de trabajo, subcomités o grupos técnicos asociados a la elaboración de normas específicas para laboratorios clínicos (22).

Honduras:

Honduras cuenta con el OHN, quien es el Organismo Hondureño de Normalización, dicha institución nacional se creó por la Ley de del Sistema Nacional de Calidad del (SNC) adscrita a la secretaría de desarrollo económico (23). El SNC, constituido por los organismos de Normalización, Acreditación, el Centro de metrología y el OHA que cuenta con las secretarías técnicas conformada por los comités asesores de laboratorios clínicos, de ensayos y calibración, así como el comité de asesor de Organismos de inspección, con el fin de brindar a este sector de la salud las normas para la acreditación y normalización

a través de la OHN-ISO 15189:2022 Laboratorios Clínicos – Requisitos para la calidad y la competencia, como normativa nacional vigente dentro del plan de acreditación hondureño 2024 de los Laboratorios de Análisis Clínico y única norma descrita en su catálogo de normas hondureñas (23). En el ámbito normalizador, el desarrollo de proyectos normativos lo dividen entre los Comités Técnicos de Normalización, Equipos y Grupos de Trabajo. Para el sector, son desarrolladas las Norma Hondureña del Sector Salud (NHSS), las cuales se encuentran disponibles en su sitio web. Para el sector de laboratorios clínicos fueron visualizados los documentos LN49: 2022 "LINEAMIENTOS PARA TOMA, MANEJO Y TRANSPORTE DE MUESTRAS PARA LA DETECCIÓN DEL VIRUS DE MONKEYPOX" y M20: 2020 "Manual para la Gestión de la Cadena de Suministros de Reactivos e Insumos de Laboratorio" disponibles al público (24).

México:

En México el Estado gestiona las normas oficiales mexicanas (NOM) de acceso público, delegando a la Secretaría de Salud la gestión de las normas oficiales aplicables a los laboratorios, permaneciendo publicadas en su portal web 32 estándares (25). Por otra parte, el organismo encargado de la normalización en México es la Dirección General de Normas (DGN), que forma parte de la Secretaría de Economía como responsable de coordinar y supervisar la elaboración, revisión y actualización de las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) y las Normas Mexicanas (NMX), fundamentales para garantizar la calidad y seguridad en diversos sectores, incluidos laboratorios clínicos (26). Aunque la DGN no crea normas específicamente para laboratorios clínicos, coordina y supervisa la elaboración de NOM que pueden ser aplicables a este sector, abordando temas como el manejo de desechos biológicos, la gestión de riesgos, y los requisitos para la operación de establecimientos de salud. En su catálogo en línea se pudieron visualizar al menos cuatro normas utilizando el motor de búsqueda "laboratorio clínico". Por otra parte, la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA) y otros organismos en México promueven y facilitan la adopción de la norma ISO 15189 en laboratorios clínicos del país (EMA, 2023) y han desarrollado guías específicas basadas en estos estándares, sin embargo, el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud es el encargado de elaborar las normas para los laboratorios clínicos (27).

Nicaragua:

En Nicaragua, se establece mediante la Ley No. 219 "Ley de Normalización Técnica y Calidad" que indica que el Sistema Nacional de la Calidad nicaragüense está conformado por el Sistema Nacional de Normalización, Sistema Nacional de Metrología y Sistema Nacional de Acreditación, a los que se agrega el Premio Nacional a la Calidad. La Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad (CNNC) de Nicaragua a través del sitio web del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (MIFIC) MIFIC desarrollo la Norma Técnica Nicaragüense (NTN) 04-14-09, equivalente a la ISO 15189, para cubrir las necesidades en cuanto a la estandarización de los laboratorios clínicos y dar respuesta a los requerimientos internacionales. Por otra parte, la CNNC de Nicaragua a través del sitio web del MIFIC, publica el catálogo de normas disponibles para el sector aseguramiento y gestión de calidad, dentro de las cuales destaca la NTN ISO 15189 Laboratorio Clínico. Requisitos para la calidad y competencia (28).

Panamá:

El organismo de normalización en Panamá, es la Dirección General de Normas y Tecnología Industrial (DGNTI), del Ministerio de Comercio e Industria, quien fue designado por el estado del proceso de normalización técnica, evaluación de la conformidad, certificación de calidad, así como para supervisar el cumplimiento de todas las disposiciones relativas a normas técnicas, evaluación de la conformidad, coordinación de políticas y programas de aplicación de las normas técnicas (29). En su catálogo de normas manejan más de 100 estándares, sin embargo, se observó la ausencia de comités o subcomités en el área de Laboratorios Clínicos o salud, así como ningún estándar publicado para el sector.

Paraguay:

En Paraguay fue creado el Instituto Nacional de Tecnología, Normalización y Metrología (INTN), el cual cuenta con un Organismo Nacional de Normalización (ONN) que se encarga de elaborar, promover y difundir normas que sean útiles para la comunidad, con énfasis en aquellos sectores priorizados por las políticas públicas y con participación activa de los sectores involucrados y acorde a criterios internacionales. Actualmente, el ONN cuenta con nueve comités técnicos de normalización activos, en donde el sector salud no está representado en alguno de estos. En el catálogo de normas disponibles en su

sitio web se encontró la norma PNA-NM ISO 15189. Laboratorios de análisis clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia en su versión del 2011, publicada por el comité técnico de normalización 47 - Salud, actualmente inactivo (30).

Perú:

En el caso del Perú, el Comité Técnico de Normalización de Pruebas de Laboratorio Clínico y sistema para el diagnóstico in vitro se conformó en septiembre del 2016 a cargo de la Asociación Peruana de Gestión de Calidad en Laboratorio clínico como secretaría técnica, así mismo el 15 de setiembre del año 2017 se registró como comité espejo del ISO/TC 212, teniendo participación a nivel internacional, los miembros pueden emitir sus votos al comité internacional (31). Por su parte, el Instituto Nacional de Calidad (Inacal), organismo adscrito al Ministerio de la Producción, aprobó la cuarta edición de Norma Técnica Peruana "NTP-ISO 15189:2023", que especifica los requisitos para el desarrollo de sistemas de gestión de calidad y evaluación de la competencia técnica de los laboratorios clínicos, orientados a promover el bienestar de los pacientes, ofrecer diagnósticos confiables y mejorar los estándares de atención de los servicios de salud en el país. A través de su página web se puede tener acceso a 18 estándares para laboratorios clínicos (32).

República Dominicana:

República Dominicana, el Instituto Dominicano para la Calidad (INDOCAL), cuenta con una Dirección de Normalización, el cual ha adoptado la norma NORDOM ISO 15189, que especifica los requisitos de calidad y competencia para los laboratorios clínicos. El INDOCAL, es el organismo responsable de su implementación y supervisión. La acreditación bajo esta norma se ha convertido en un requisito clave para los laboratorios que buscan operar con niveles óptimos de calidad y seguridad (33). Asimismo, cuenta con el Comité Técnico de Normalización de Laboratorios Clínicos, el cual es el encargado de elaborar y revisar las normas técnicas aplicables a los laboratorios clínicos en la República Dominicana. A pesar que cuentan con la adopción de este estándar internacional, en el Plan Nacional de Normalización Instituto Dominicano para la Calidad INDOCAL (2021 - 2024) (34), publicado en su página web, no se observa alguna otra norma asociada para los laboratorios clínicos o el sector salud. Por otra parte, en su tienda en línea se encontraron dos normas asociadas al sector, NORDOM ISO 15189:2022 - Laboratorios Clínicos - Requisitos para la calidad y la competencia y NORDOM 577 - Bioseguridad. Directrices y requisitos generales para la bioseguridad de laboratorios (35).

Uruguay:

Este país, cuenta con el Comité Análisis Clínicos adscrito al Instituto Uruguayo de Normas Técnicas. En su haber se han publicado 33 normas relacionadas con las competencias técnicas de los laboratorios clínicos de esa nación. Adicionalmente, cuentan con el Comité de Estandarización y Control de Calidad, una asociación sin fines de lucro cuyo objetivo es apoyar a los Laboratorios Clínicos de Uruguay, en la búsqueda de la mejora continua de la calidad de sus prestaciones, ofreciendo un Programa de Evaluación Externa de Calidad acorde con los lineamientos generales de la Norma ISO/IEC 17043, que cubra las necesidades de los Laboratorios Clínicos (36).

Venezuela:

En Venezuela, el organismo gubernamental designado para la normalización es la Dirección de Normalización del Servicio Desconcentrado de Normalización, Calidad Metrología y Reglamentos Técnicos (SENCAMER), mediante la conformación de comités técnicos (CT), subcomités (SC) de normalización y grupos de trabajo (GT), con el fin de crear proyectos de Normas Venezolanas COVENIN (Comisión Venezolana de Normas Industriales) para su aplicación a nivel nacional (37). A principios del 2023 se reactivó el Comité Técnico CT-46 (Salud) y a su vez con el subcomité SC-3 Laboratorios Clínicos, el cual se encuentra distribuido en 4 grupos de trabajo: 1) Gestión de la calidad, 2) Aseguramiento de la calidad, 3) Requisitos arquitectónicos y 4) Clasificación de servicio de bioanálisis. Actualmente, estos grupos de trabajo están elaborando tres proyectos de normas técnicas, Gestión de la calidad en los servicios de bioanálisis. Requisitos, Criterios arquitectónicos y condiciones ambientales de los servicios de bioanálisis. Requisitos y Servicios de bioanálisis. Clasificación, para los laboratorios clínicos del país (38)

En la siguiente tabla, se presentan de forma sistematizada los diversos comités técnicos, subcomités o grupos de trabajo responsables de la elaboración de normas técnicas asociadas a los laboratorios clínicos en los países correspondientes al caso de estudio, así como también la información asociada al número de normas que han publicado para el sector:

Tabla 1. Comités técnicos de normalización, subcomités o grupos de trabajo en materia de Laboratorios Clínicos.

País	Organismo Normalizador	Nombre del Comité Técnico de Normalización	Subcomités o grupos de trabajo	Nro. de normas publicadas para laboratorios clínicos
Argentina	Instituto Argentino de Normalización y Certificación (IRAM)	Comité General de Normas (C.G.N)	Subcomité de Análisis Clínicos GT 1 - Calidad y Competencia en el Laboratorio de Análisis Clínicos GT 2 - Sistemas de Referencia	18 (7)
Brasil	Asociación Brasileña de Normas Técnicas (ABNT)	Análisis Clínicos y Diagnóstico In Vitro	Comité de estudio - Calidad y Competencia en el Laboratorio Clínico. Comité de estudio - Productos de diagnóstico *in vitro*.	3 (9)
Bolivia	Instituto Boliviano de Normalización y Calidad (IBNORCA)	Sector 1 Normas Fundamentales	CTN 1.12 Laboratorios.	23 (10)
Chile	Instituto Nacional de Normalización (INN)	Laboratorios Clínicos	Sin información.	17 (12)
Colombia	Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación (ICONTEC)	187 Laboratorios Clínicos	Sin información.	37 (04) (13)
Costa Rica	Instituto de Normas Técnicas de Costa Rica (INTECO)	CTN 44 SC 11 Laboratorios Clínicos.	Sin información.	11 (14)
Ecuador	Servicio Ecuatoriano de Normalización	Laboratorios Clínicos	Sin información.	625 * (19)
El Salvador	Organismo Salvadoreño de Normalización (OSN)	Laboratorios Clínicos	Sin información.	9 (20)
Guatemala	Comisión Guatemalteca de Normas (COGUANOR)	CTN 212 Laboratorios de análisis clínicos y sistemas de análisis por diagnóstico in-vitro	Sin información.	9 (21)
Honduras	Organismo Hondureño de Normalización (OHN)	Laboratorios de Analisis Clinico	Sin información.	2 (24)
México	Secretaría de Salud y Secretaría de Economía Instituto Mexicano de Normalización y Certificación (IMNC)	Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario (CCNNRFS) y Comité Consultivo Nacional de Normalización de Salud Pública (CCNNSP)	Sin información.	32 (25)
Nicaragua	Dirección de Normalización y Metrología del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio	Laboratorios Clínicos	Aseguramiento y Gestión de la Calidad	1 (28)
Paraguay	Organismo Nacional de Normalización (ONN)	CTN 47 Salud	Sin información.	1 (30)
Perú	Instituto Nacional de Calidad (INACAL)	Pruebas de Laboratorio Clínico y sistema para el diagnóstico *in vitro*	Sin información.	18 (32)
República Dominicana	Instituto Dominicano para la Calidad (INDOCAL)	Análisis Clínicos y Diagnóstico *In Vitro*	Sin información.	2 (35)
Uruguay	Instituto Uruguayo de Normas Técnicas (UNIT)	Laboratorios Clínicos	Sin información.	33 (36)
Venezuela	Dirección de Normalización del Servicio Desconcentrado de Normalización, Calidad, Metrología y Reglamentos Técnicos (SENCAMER)	CT-46 Salud	Subcomité SC-3 Laboratorio clínico GT-1 Gestión de la calidad GT-2 Aseguramiento de la calidad GT-3 Requisitos arquitectónicos GT-4 Clasificación de servicio de bioanálisis.	0 **

* El sitio web del Servicio Ecuatoriano de Normalización está directamente enlazado a la lista de normas ISO disponibles para el sector en el idioma inglés.
** Actualmente, se encuentran tres proyectos de norma para el sector en elaboración: Gestión de la calidad en los servicios de bioanálisis. Requisitos, Criterios arquitectónicos y condiciones ambientales de los servicios de bioanálisis. Requisitos y Servicios de bioanálisis. Clasificación (35).
Nota: Esta tabla es producto de la elaboración propia de los autores.

Organismos relevantes de normalización para la región Latinoamericana

Mercado Común del Sur (MERCOSUR)

El MERCOSUR es un proceso de integración regional entre los países Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay, y posteriormente Venezuela (actualmente suspendida) y Bolivia, ésta última en proceso de adhesión, el cual propicia un espacio común para generar oportunidades comerciales y de inversiones a través de la integración competitiva de las economías nacionales al mercado internacional. Dentro de sus actividades está generar resoluciones normas a través del Consejo del Mercado Común, las cuales incluyen temas relacionados a los laboratorios clínicos. En su portal fueron visualizados dos documentos que pueden ser descargados gratuitamente; la normas de vigilancia epidemiológica, diagnóstico de laboratorio, medidas de control y esquemas terapéuticos de enfermedades priorizadas entre los estados partes del Mercosur y los Requisitos de Buenas Prácticas para la Organización y Funcionamiento de Laboratorios de Análisis Clínicos (39).

Organización Panamericana de Salud (OPS)

Con el propósito de mejorar la salud de las personas, esta organización busca incrementar la capacidad y eficiencia de los sistemas de salud para brindar servicios de calidad, por lo cual se apalanca en la generación de documentos que sirven para estandarizar las actividades de los laboratorios. En su sitio web tienen disponible una sección de "Documentos Sistema de Laboratorios", en donde se incluyen manuales, guías, directrices, resoluciones, entre otros tipo de documentos que aporta a la normalización de los procesos de los laboratorios clínicos, los cuales cubren el periodo 2001-2024 (40).

Discusión

Luego de la investigación realizada se pudo observar que las naciones de Latinoamérica se encuentran trabajando en el desarrollo de normas para el sector de los laboratorios clínicos, desde el ámbito gubernamental o con el establecimiento de organismos nacionales de normalización. Por otra parte, en la búsqueda de referencias previas a este artículo se observó la ausencia de documentos científicos dedicados a estudiar este panorama en los servicios de bioanálisis de Latinoamérica. La mayoría de las publicaciones disponibles se asociaron a temas de acreditación, bajo los requisitos de la norma ISO 15189 u otros aspectos de control o aseguramiento de la calidad de los resultados analíticos. Por otra parte, es importante destacar que se hace referencia a información sobre la normalización en los laboratorios clínicos por organismos internacionales y regionales que han contribuido en la materia (5)(6)(27).

De los veinte (20) países latinoamericanos objeto del estudio, se pudo observar que todos poseen organismos nacionales de normalización. Sin embargo, no todos gestionan el proceso con la misma estructura. México y Paraguay trabajan desde comités técnicos de salud, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Perú, República Dominicana y Uruguay gestionan sus estándares desde comités de laboratorios clínicos, Argentina y Bolivia lo hacen desde la figuras de subcomités y Venezuela, a pesar de contar con comité de salud, trabajan las normas para el sector desde subcomité y grupos de trabajo de laboratorios clínicos. Para el caso de Cuba, Haití y Panamá, a pesar que cuentan con organismos de normalización, no se encontró información disponible sobre comités técnicos de normalización, subcomités o grupos de trabajo relacionados con los laboratorios clínicos, así como tampoco se obtuvo una lista de normas específicas relacionadas con el sector, razón por la cual se excluyeron de la Tabla 1. La información relacionada a estos tres países se especificó en los resultados (15)(16)(22)(28)(29).

Con la información recolectada sobre el número de normas disponibles en cada país para los laboratorios clínicos, resulta de interés realizar futuras investigaciones que promuevan la armonización como mecanismo valioso para acelerar el proceso de normalización en la región. Por otra parte, la colaboración de organismos internacionales como la Organización Panamericana de Salud (OPS), Organización Mundial de Salud (OMS) y el Mercado Común del Sur (MERCOSUR) podría ser clave para ofrecer asistencia técnica y recursos que permitan este intercambio de información entre los subcomités o grupos de trabajo que existen en la región.

A pesar de este panorama, la generación de normas en laboratorios clínicos en Latinoamérica enfrenta varios obstáculos, los cuales incluyen: el establecimiento de políticas gubernamentales, la falta de armonización regulatoria entre los países de la región, lo que crea un

entorno fragmentado en el que los laboratorios clínicos de distintos países deben cumplir con requisitos regulatorios y normativos específicos a nivel nacional, lo que puede retrasar la implementación de normas uniformes, la falta de incentivos por la adopción de estándares, tanto por parte de los gobiernos como por las entidades del sector privado y la voluntad política dirigidas a garantizar recursos, gestionar el cambio, la capacitación y concienciación entre los profesionales de la salud, entre otros (4). Sin embargo, la tendencia hacia la globalización y la integración de mercados en la región está impulsando a más laboratorios a implementar normas, reconociendo a la normalización como un componente clave para mejorar la calidad de la atención médica y la seguridad del paciente.

El desarrollo efectivo de normas orientadas a los laboratorios clínicos depende en gran medida del apoyo institucional y de la existencia de un marco legal robusto que promueva la calidad y la seguridad en los laboratorios. Sin embargo, en algunos países, la falta de prioridad en la agenda gubernamental para la salud pública puede ralentizar el progreso en la adopción de estos estándares.

Las diferencias normativas entre los países afectan directamente la calidad de los servicios de salud de la región. En algunos países, los marcos regulatorios son más avanzados y alineados con estándares internacionales, mientras que en otros, los sistemas de control de calidad no son tan rigurosos, e inclusive podrían ser inexistentes. Esta falta de uniformidad crea un escenario en el que la calidad de los resultados de laboratorio clínico varía significativamente entre países y entre laboratorios de un mismo país. La ausencia de normativas también afecta la capacidad de los laboratorios para intercambiar resultados o colaborar a nivel internacional, lo que limita el progreso en investigación y desarrollo dentro de este campo.

Es crucial que los gobiernos reconozcan la importancia estratégica de la normalización en la mejora de los servicios de salud y en la protección de la salud pública, destinando los recursos necesarios y facilitando las condiciones para que los laboratorios puedan cumplir con las normativas internacionales. El fortalecimiento de las instituciones responsables de la normalización y la creación de incentivos que promuevan el reconocimiento de los laboratorios clínicos que implementen dichos estándares pueden ser pasos clave para avanzar en esta dirección y asegurar que los beneficios de la normalización lleguen a toda la población.

Aunque existen obstáculos, varios países en Latinoamérica han avanzado significativamente en la implementación de prácticas exitosas de normalización que pueden ser adoptadas por otros. Por ejemplo, en México la adaptación de normas internacionales a la realidad local ha sido efectiva. Las autoridades han desarrollado guías específicas basadas en estos estándares, lo que ha permitido que los laboratorios clínicos trabajen con un marco claro y coherente, reduciendo la variabilidad en los resultados. Estas guías han mejorado la uniformidad en los procedimientos y han fortalecido la confianza tanto de los profesionales del laboratorio clínico como de los pacientes. En Argentina, Brasil y Colombia también han implementado políticas efectivas.

Para avanzar hacia una normalización en los laboratorios clínicos en Latinoamérica, es crucial que se realicen investigaciones futuras en áreas como el impacto a largo plazo de la normalización en la atención sanitaria y en la percepción de calidad por parte de los pacientes. Además, la digitalización y el uso de nuevas tecnologías en la gestión de calidad ofrecen un camino prometedor para mejorar los procesos y la competencia en los laboratorios. Este conocimiento será esencial para desarrollar mejores estrategias que se adapten a las necesidades y realidades locales, promoviendo un enfoque de mejora continua en el sector.

Conclusiones

La normalización en los laboratorios clínicos de Latinoamérica presenta un panorama alentador, derivado de los esfuerzos de los gobiernos que la conforman, a través de la elaboración de normas propias, adopción o adaptación de normas internacionales, como la ISO 15189, y la participación de casi todos los países en comités técnicos internacionales de normalización de grandes organismos como la ISO, IFCC, entre otros. Sin embargo, persisten desafíos que requieren una atención continua para asegurar que el sector pueda operar al más alto nivel de calidad y competencia, asegurando la armonización. El futuro de la normalización en la región dependerá de la capacidad para adaptarse a los estándares internacionales y de la colaboración entre organismos nacionales e internacionales para facilitar la adopción o adaptación de normas ya desarrolladas disponibles que aceleren estos avances.

Resulta de vital importancia promover la cooperación entre organismos de normalización de los diferentes países latinoamericanos para fortalecer la infraestructura de calidad y la normalización, teniendo en cuenta el papel que representa el sector sanitario y los laboratorios clínicos en toda la región. Establecer relaciones y acuerdos para compartir conocimientos, traducir normas, adoptar y adaptar regulaciones comunes puede disminuir los tiempos requeridos para completar el proceso. Esto no solo beneficiará a los sistemas de salud nacionales, sino que también contribuirá a mejorar la salud pública a nivel regional y al cumplimiento de los objetivos de desarrollo sostenible asociados al sector sanitario.

Agradecimientos

Expresamos sinceramente nuestro agradecimiento al Centro de Estudios para la Infraestructura de la Calidad (CEDI) de SENCAMER, por la organización del Diplomado de Normalizadores, su invaluable apoyo y dedicación para fortalecer nuestras competencias en esta importante materia. Esta acción de formación no solo aumentó nuestro interés en la normalización, sino que también ha fortalecido nuestro compromiso con la mejora continua y la implementación de normas nacionales en nuestro país, en pro de la calidad de los laboratorios clínicos y el sector sanitario de Venezuela, como en el resto de Latinoamérica.

A los profesionales Analía Purita (Coordinadora Senior en IRAM ISO/TC212/STTF, Argentina), Fernando Alva (Instituto Nacional de Salud, Perú), Ing. Carlos Garate (Laboratorio CERTUS, México), Dr. Henry Wuyke (Laboratorio Dr. Lantos, Argentina), otros revisores y demás colaboradores de la región que facilitaron la recopilación de la información incorporada en este artículo científico.

A la revista Acta Científica de la Sociedad de Bioanalistas Especialistas por brindarnos la oportunidad de compartir nuestra investigación con los profesionales de nuestro país y la región latinoamericana.

Referencias

1. Servicio Desconcentrado de Normalización, Calidad, Metrología y Reglamentos Técnicos (SENCAMER). Ley del sistema venezolano para la calidad. Caracas, Venezuela; 2002. [citado 2 oct 2024]; Disponible en: https://www.sencamer.gob.ve/wp-content/uploads/2023/09/Gaceta-Oficial-37555-Ley-SVC.pdf
2. López Silva S, Castillo de Sánchez ML. Normalización en el Sector Químico Clínico: I) El contexto internacional. Bioquímica [Serie en Internet] 2001;26(2):34-38. [citado 2 oct 2024]; Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/576/57612128004.pdf
3. Cano IC y González Rey G. La normalización técnica global como instrumentación principal para asegurar la aplicación de la ciencia y tecnología al progreso de la industria y el comercio. Ingeniería Mecánica [Serie en Internet] 2007;10(2):7-14. [citado 3 oct 2024]. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/2251/225117646001.pdf
4. Rodríguez CE. Normalización en el sector salud: avances, necesidades, retos. Revista N y C [Internet] 2020;96:1-15. [citado 5 oct 2024]. ICONTEC. Disponible en: https://acreditacionensalud.org.co/wp-content/uploads/2020/07/Revista-N-y-C-96-Normalizaci%C3%B3n-Sector-Salud.pdf.
5. Quintana Ponce Sandra, Varela Beatriz, Aguirre Leonardo, Andrade Thamara, Espinoza Edgar, Laitano Gina, et al. La gestión de la calidad y la acreditación ISO 15189 en los laboratorios clínicos de Latinoamérica. Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet] 2024;58(3):257-268. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.redalyc.org/journal/535/53578608008/html/
6. Acuña MA, Collino C, Chiabrando GA. Acreditación de laboratorios clínicos en Argentina. eJIFCC [Internet] 2015;26(4):255-258. [citado 9 oct 2024]. Disponible en: https://ifccfiles.com/2015/11/eJIFCC2015Vol26No4pp255-258.pdf
7. Instituto Argentino de Normalización y Certificación IRAM. Venta de normas [Internet], [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.iram.org.ar/busqueda-avanzada-de-normas-iram/
8. Comité Brasileño de Análisis Clínico y Diagnóstico In Vitro. [Internet], [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.abntcatalogo.com.br/pnm.aspx?ID=329302#
9. Farmat4H. ABNT lanza la norma 'Laboratorio clínico – Requisitos de calidad y competencia. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://farma.t4h.com.br/noticias/destaques/abnt-lanca-norma-laboratorio-clinico-requisitos-da-qualidade-e-competencia/
10. Instituto Boliviano de Normalización y Calidad IBNORCA. Catálogo de normas. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.ibnorca.org/tienda
11. Dirección Nacional de Normalización IBNORCA. Catálogo de normas bolivianas. 2011 [Internet]. [citado 9 oct 2024]. Disponible en: https://es.slideshare.net/slideshow/catlogo-de-normas-ibnorca/10436516?form=MG0AV3
12. Instituto Nacional de Normalización. INN Catálogo [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.inncoleccion.cl/colecaogrid.aspx
13. E-Conecta. INCOTEC. Comité 187. Laboratorios Clínicos. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://econecta.icontec.org/cmtvw.aspx?ID=F9864A37021AC13A
14. Instituto de Normas Técnicas de Costa Rica (INTECO). Catálogo de normas de INTECO. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://inteco.org/catalogo-de-normas-de-inteco

15. Santoya Rodríguez H. Aprobado un Centenar de Normas en Cuba por la Oficina Nacional de Normalización. [Internet] 2024 [citado 20 oct 2024]. Disponible en: https://d-cuba.com/actualidad/aprobado-un-centenar-de-normas-cubanas-por-la-oficina-nacional-de-normalizacion
16. Oficina Nacional de Normalización. Norma cubana ¿cómo consultar y adquirir normas? [Internet] 2016 [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://citma.gob.cu/Documentos/ONN%20CITMA%20.pdf?form=MG0AV3
17. Bello Azua KA, Alvarado Rodríguez ÁA, Villacreses WA. Normas ISO 15189 y la calidad integral en los laboratorios clínicos. MQRInvestigar. [Internet] 2023;7(1):935-955. https://doi.org/10.56048/mqr20225.7.1.2023.935-955
18. Servicio Ecuatoriano de Normalización INEN. Cómo acceder a los comités técnicos nacionales y catálogo de normas. [Internet]. Disponible en: https://www.normalizacion.gob.ec/conoce-como-acceder-a-los-comites-tecnicos-nacionales-y-catalogo-de-normas/
19. Servicio Ecuatoriano de Normalización INEN. Plataforma de Navegación en Línea (OBP). [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://inen.isolutions.iso.org/obp/ui/#search//laboratorio%20cl%C3%ADnico
20. Organismo Salvadoreño de Normalización (OSN). Catálogo de normas. Base de datos de normas técnicas salvadoreñas. [Internet]. Disponible en: https://www.osn.gob.sv/servicios/normalizacion/catalogo-de-normas/
21. Comisión Guatemalteca de Normas. Catálogo de Normas. 2024. [Internet]. [citado 21 oct 2024]. Disponible en: https://acrobat.adobe.com/id/urn:aaid:sc:va6c2:f7eae96f-9da6-47ae-b36d-2c1d7e708064?viewer%21megaVerb=group-discover
22. ISO. Miembros. BHN. [Internet]. Disponible en: https://www.iso.org/es/contents/data/member/53/04/5304435.html
23. Secretaría de Desarrollo Económico. Catálogo de normas del Organismo Hondureño de Normalización. 2023. [Internet]. [citado 25 oct 2024]. Disponible en: https://sde.gob.hn/wp-content/uploads/2024/01/228_normas_OHN_publicadas_2023-12-15.pdf
24. Secretaría de Salud. Dirección General de Normalización. 2024. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://salud.gob.hn/sshome/index.php/normalizacion#manual
25. Gobierno de México, Secretaría de Salud. Normas oficiales aplicables a los laboratorios. 2023. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/documentos/normas-oficiales-aplicables-a-los-laboratorios?state=published
26. Gobierno de México. Plataforma Tecnológica Integral de la Infraestructura de la Calidad, Catálogo Mexicano de normas. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://platiica.economia.gob.mx/normalizacion/catalogo-mexicano-de-normas/
27. Entidad Mexicana de Acreditación (EMA). Acreditación de Laboratorios Clínicos bajo ISO 15189. 2023. [citado 9 oct 2024]. Disponible en: https://www.ema.org.mx
28. Ministerio de Fomento, Industria y Comercio. Catálogo de Normas. [Internet]. Disponible en: https://www.mific.gob.ni/Inicio/Comercio/Comercio-Interior/SNC/snn/enn/CatNor/Gesti%C3%B3n-de-la-calidad
29. Dirección General de Normas y Tecnología Industrial. Catálogo de normas técnicas FDGNTI.DN.05. [Internet]. 2024. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://mici.gob.pa/wp-content/uploads/2024/02/Catalogo-de-Normas-Tecnicas-y-Precio-2024-Actualizado.pdf
30. Organismo Nacional de Normalización. Normas Paraguayas, Catálogo. [Internet] 2024. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://normas.intn.gov.py/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=816
31. Asociación Peruana de Gestión de Calidad en Laboratorio Clínico (ASPEGC). ISO Comité Técnico de Normalización 147. [Internet]. 2020. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://aspegc.org/ctn-iso/?form=MG0AV3
32. Instituto Nacional de Calidad. Normas Técnicas Peruanas. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.inacal.gob.pe/cid/categoria/normas-tecnicas-peruanas
33. Instituto Dominicano para la Calidad. La Normalización. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://indocal.gob.do/areas-tecnicas/normalizacion/informaciones-generales/
34. Instituto Dominicano para la Calidad. Plan Nacional de Normalización 2021 - 2024. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Findocal.gob.do%2Fwp-admin%2Fadmin-ajax.php%3Fjuwpfisadmin%3Dfalse%26action%3Dwpfd%26task%3Dfile.download%26wpfd_category_id%3D2044%26wpfd_file_id%3D79869%26token%3D%26preview%3D1&embedded=true
35. Instituto Dominicano para la Calidad. Tienda en Línea de Normas Dominicanas. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://indocalnormas.gob.do/catalogo?catg=&search=cl%C3%ADnico
36. Instituto Uruguayo de Normas Técnicas. Catálogo de Normas. Comité de Análisis Clínico. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.unit.org.uy/normalizacion/normas/cte/8/
37. Dirección de Normalización, Reseña. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.sencamer.gob.ve/?page_id=2219
38. División de Análisis de Desarrollo de Normas, Dirección de Normalización. Proyectos de Normas Venezolanas COVENIN. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/19iGGmqDJw34i-NmVJlsL-45okVYB-qQD/view
39. MERCOSUR. Normativas de los organismos decisorios del Mercosur. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.mercosur.int/documentos-y-normativa/normativa/?form=MG0AV3
40. Organización Panamericana de la Salud. Documentos Sistemas de Laboratorio. [Internet]. [citado 20 ene 2024]. Disponible en: https://www.paho.org/es/documents/temas/sistemas-laboratorio?form=MG0AV3

Métodos cromatográficos en el análisis de biomarcadores de exposición a contaminantes ambientales

Gabriela Romero[1,2], Aura Palencia[1,3], Rodolfo Contreras[4].

[1]Unidad de Toxicología Molecular, Escuela de Bioanálisis, Universidad de Carabobo. [2]Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. [3]Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional. Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. [4]Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

Recibido para publicación 1 diciembre 2024. Aceptado: 22 diciembre 2024

RESUMEN:
Diversos contaminantes liberados al medio ambiente generan impactos negativos en los ecosistemas y en la salud humana, destacando la importancia de su monitoreo mediante biomarcadores. La cromatografía se ha consolidado como una herramienta esencial para el análisis de estos compuestos, permitiendo la separación y detección precisa de analitos en matrices complejas. Esta revisión aborda los avances en las técnicas cromatográficas emergentes utilizadas en la última década para la identificación de biomarcadores de exposición humana a contaminantes ambientales. Se discuten las matrices biológicas más relevantes, las estrategias de preparación de muestras y los enfoques analíticos dirigidos y no dirigidos, destacando la integración con tecnologías avanzadas como la espectrometría de masas. Además, se analiza la evolución hacia dispositivos portátiles y métodos más sostenibles. Esta revisión proporciona una perspectiva actualizada y práctica para investigadores y profesionales en toxicología ambiental y bioanálisis.

Palabras clave: Biomarcadores, Cromatografía, Contaminantes ambientales, Toxicología ambiental.

Chromatographic methods for analyzing biomarkers of exposure to environmental contaminants

ABSTRACT
Numerous contaminants released into the environment have detrimental effects on ecosystems and human health, underscoring the need for monitoring through biomarkers. Chromatography has become a critical tool for analyzing these compounds, enabling precise separation and detection of analytes in complex matrices. This review explores advances in emerging chromatographic techniques over the past decade for identifying human exposure biomarkers to environmental contaminants. It discusses the most relevant biological matrices, sample preparation strategies, and both targeted and non-targeted analytical approaches, emphasizing integration with advanced technologies such as mass spectrometry. Furthermore, it examines the evolution towards portable devices and more sustainable methods. This review offers an updated and practical perspective for researchers and professionals in environmental toxicology and bioanalysis.

Keywords: Biomarkers, Chromatography, Environmental contaminants, Environmental toxicology.

Introducción

Los contaminantes antropogénicos (emisiones industriales y el uso de productos químicos), impactan significativamente la salud humana y los ecosistemas (1), estos se encuentran en diversos compartimentos ambientales representando un desafío global en términos de monitoreo y control. Estimar el riesgo de exposición mediante proyecciones y modelos matemáticos derivados de la monitorización ambiental es una de las opciones frecuentemente utilizadas (2). No obstante, esto constituye una medición indirecta por lo que la biomonitorización humana es reconocida como la medición directa de la exposición a sustancias catalogadas como prioritarias debido a su amplia presencia en el medio ambiente y a su toxicidad (3-4).

La biomonitorización requiere métodos que impliquen la medición sensible y precisa de biomarcadores asociados al exposoma, en fluidos biológicos o matrices ambientales (5). Estas mediciones deben ser validadas en procesos de selección y aprobación, teniendo en cuenta aspectos como la especificidad, fiabilidad, sensibilidad y medida de riesgo de éstos, estableciéndose la exactitud, precisión y la calidad del procedimiento analítico (6).

Correos de contacto: Gabriela Romero, gvromero@uc.edu.ve; Aura Palencia, adpalencia@uc.edu.ve; Rodolfo Contreras, rcontreras11@uc.edu.ve

La cromatografía es uno de los métodos de mayor utilidad en la evaluación ambiental y el monitoreo biológico. Permite la separación, identificación y determinación de los componentes químicos en mezclas complejas (7). En los últimos años, ha habido un notable avance en las tecnologías cromatográficas, incluyendo mejoras en la resolución, velocidad y sensibilidad de los métodos. La introducción de nuevas fases estacionarias y el acoplamiento con técnicas como la espectrometría de masas han ampliado las aplicaciones de la cromatografía, permitiendo el análisis más preciso de mezclas complejas (8). Cabe decir que, los sistemas analíticos instrumentales utilizados para el análisis cromatográfico han sido muy variados y de diferente naturaleza, estos han permitido alcanzar límites de detección tan bajos, que es difícil encontrar muestras blanco, libres del compuesto a analizar, dado su carácter ubicuo (9-11).

Un aspecto relevante en las fases analíticas de biomarcadores son las matrices, las más utilizadas en la actualidad son las tradicionales (orina, sangre), sin embargo, existe un permanente interés en la búsqueda de alternativas menos invasivas. Recientemente se han propuesto otras con mayor estabilidad, como pelo, uñas, leche materna, saliva, meconio y aire exhalado (12-15), además, se han planteado matrices alternativas, cuya validez se encuentra en estudio (16, 17) y serán desarrolladas ampliamente en esta revisión.

Otro aspecto considerado relevante en esta investigación, es la fase pre-analítica, dado que la identificación y determinación cuantitativa de los contaminantes y/o sus metabolitos en las mencionadas matrices biológicas, requiere de una instrumentación adecuada (18). Este paso de preparación de la muestra se aplica principalmente para eliminar las interferencias de la matriz, realizar la limpieza de la muestra y preconcentrar los compuestos diana, a fin de minimizar la complejidad de la muestra antes de su inyección en el cromatógrafo, lo que puede mejorar la señal de respuesta del analito (19, 20).

Lo antes expuesto pone en evidencia que las técnicas cromatográficas y su aplicación en la toxicología ambiental constituyen un área de conocimiento en constante desarrollo. Durante las últimas tres décadas, se han cuantificado varios cientos de biomarcadores de exposición. Particularmente persisten desafíos en la optimización de las fases preanalíticas y en la validación de métodos analíticos sostenibles y precisos. Esta revisión aborda estos retos, examinando los contaminantes ambientales desde el enfoque de la biomonitorización, así como los biomarcadores de mayor importancia. Finalmente se destacan los avances más recientes en técnicas cromatográficas aplicadas en dichos análisis químicos-toxicológicos, con el fin de proporcionar una visión integral de los criterios a considerar en la selección de los biomarcadores, sus matrices y la técnica idónea para la medición de estos.

Criterios de búsqueda y extracción de datos

Se desarrolló una revisión de alcance con el propósito de actualizar la información acerca de los métodos cromatográficos empleados para la determinación de biomarcadores de exposición ambiental (21,22), enfocando la investigación en estudios de biomonitorización realizados en personas expuestas ambientalmente. Esta revisión se enmarca dentro de un enfoque cualitativo y se adscribe a la línea de investigación de Tóxicos ambientales de la Unidad de Investigación en Toxicología Molecular de la Escuela de Bioanálisis-Sede Carabobo.

Se realizó una búsqueda extensa sobre los avances e innovaciones en métodos cromatográficos utilizados en el análisis de biomarcadores de exposición a contaminantes ambientales en las bases de datos Web of Science, SCIELO y PubMed. Complementados con filtros de temporalidad y criterios lingüísticos, estos recursos garantizan acceso a literatura actualizada, arbitrada y representativa, para optimizar la pertinencia de los estudios seleccionados. Se utilizaron términos de búsqueda estandarizados como "Chromatography", "Exposure Biomarkers", "Environmental Toxicology", "Cromatografía", "Biomarcadores", y "Toxicología Ambiental", junto con operadores booleanos como AND y comillas para frases exactas.

Primero, se identificaron publicaciones que mencionaban términos relevantes; luego, se seleccionaron artículos cuyo resumen indicara una contribución significativa al tema. Los criterios considerados para incluir artículos en esta revisión de alcance se basaron en la selección de estudios originales realizados en población humana, acerca de biomarcadores de exposición a contaminantes ambientales, determinados mediante cromatografía y publicados en revistas especializadas, arbitradas e indexadas en bases de datos reconocidas, a partir de 2015. No se consideraron artículos incompletos, publicaciones no indexadas, páginas web, artículos no

relacionados directamente con el tema, así como los publicados en idiomas diferentes del español, portugués o inglés.

Para el análisis de la calidad metodológica y selección final se aplicó una lista de verificación (23), evaluando aspectos clave como claridad en la descripción de los métodos cromatográficos, esto es, si los estudios describían detalladamente las fases analíticas y preanalíticas. También se consideró la relevancia de los biomarcadores estudiados, en tanto su pertinencia para el tipo de exposición analizada y la adecuación de la muestra en relación con su tamaño y selección; finalmente, la consistencia en la presentación de resultados, considerando que estuvieran presentados de manera clara y coherente con los objetivos del estudio.

Resultados de la búsqueda

La búsqueda en las tres bases de datos seleccionadas resultó en un total de 690 artículos relacionados con el tema de esta investigación, después de eliminar los duplicados, se obtuvo un conjunto final de 274 artículos. Con esta selección previa, se procedió a revisar los títulos, excluyendo aquellos que no se alineaban con el objetivo de la revisión, conservando 108 artículos para una revisión más detallada.

Posteriormente, se examinaron los resúmenes de estos últimos y se seleccionaron aquellos que abordaban específicamente el enfoque ecotoxicológico, y que detallaban el uso de los métodos cromatográficos en la determinación de biomarcadores de exposición a contaminantes ambientales. Esta selección redujo el número de estudios a 88, de los cuales solo 70 estaban disponibles para su descarga y revisión completa. Finalmente se realizó una segunda búsqueda a partir de las referencias de los artículos seleccionados. Tras la lectura detallada, se identificaron 76 estudios que se ajustaban plenamente a los criterios establecidos para esta revisión y que constituyen la base de los resultados presentados, el proceso completo de selección de la literatura se resume en la Figura 1.

Los estudios incluidos en esta revisión se caracterizaron por su enfoque en la aplicación de métodos cromatográficos, como la cromatografía líquida y de gases, en la detección y cuantificación de biomarcadores de exposición a diversos contaminantes ambientales. La mayoría de los estudios seleccionados emplearon técnicas avanzadas de preparación de muestra y análisis cuantitativo, lo que les permitió alcanzar límites de detección muy bajos y una alta especificidad en la identificación de los biomarcadores.

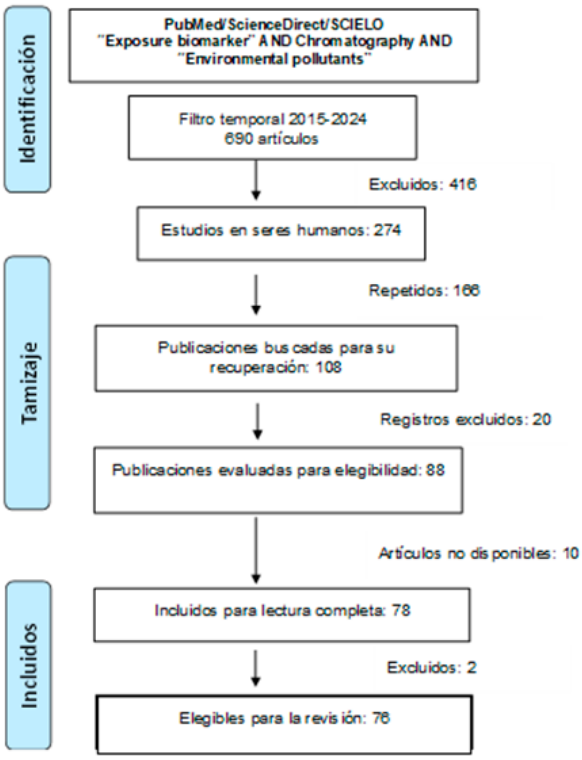


Figura 1. Diagrama de la búsqueda.
Fuente: propias de la investigación

Síntesis y análisis

Estudios de Biomonitoreo humano

Con el fin de evaluar la exposición a xenobióticos y los efectos sobre la salud, así como la susceptibilidad individual, se desarrollan los estudios de biomonitoreo humano (HBM), un enfoque que fue introducido hace más de tres décadas y que abarca varios pasos químicos y biológicos, comenzando con la medición externa, que incluye el aire, los alimentos, el agua, el suelo y el polvo; luego se evalúa la exposición interna, que ocurre a través de la inhalación, ingestión o absorción dérmica, como en el caso de la presencia del compuesto original o sus metabolitos en sangre u orina; otros estudios evalúan la dosis biológicamente efectiva, que puede observarse, por ejemplo, mediante la formación de aductos en proteínas ó ADN (24).

Finalmente, también se miden los efectos biológicos tempranos, como la aparición de micronúcleos, o

tardíos, como cambios en la estructura o función celular, desarrollo de tumores u otras enfermedades. Este enfoque del biomonitoreo ha sido simplificado en un esquema que se centra en la búsqueda de resultados adversos (25). Según esto, se resume en las fases exposición (absorción, distribución, metabolismo y excreción), los eventos moleculares iniciales, los eventos clave tempranos y los eventos clave tardíos, tal como se observa en la figura 2.

Contaminantes ambientales y potenciales efectos tóxicos

Los contaminantes ambientales representan una amenaza significativa para la salud humana, ya que la exposición a ellos es constante y a través de diversas fuentes. Estos contaminantes, que pueden encontrarse en el aire, agua, suelo y alimentos, pueden ser absorbidos por el organismo a través de la inhalación, ingestión o contacto dérmico (26). Para evaluar el grado de exposición y sus posibles efectos adversos, se han identificado una serie de biomarcadores específicos que permiten medir la presencia y el impacto de estos contaminantes en el cuerpo humano. En la tabla 1 se presentan contaminantes ambientales considerados los más importantes para el desarrollo de estudios de biomonitoreo humano en la Unión Europea y los biomarcadores relacionados con la exposición a estos compuestos (27). No se conoce que esta iniciativa se haya desarrollado para América Latina.

Se ha estudiado la asociación de la exposición a PFAS con la expresión de proteínas vinculadas a la inflamación, inmunidad y estrés oxidativo (35), también se han relacionado los niveles altos de PFAS con enfermedades cardiovasculares (36); diversos autores exponen que las alteraciones en el perfil proteómico podrían proporcionar una visión de los posibles mecanismos moleculares de la toxicidad de los PFAS (38,49). Del mismo modo, se han relacionado altos niveles de dioxinas con la alteración de varios procesos biológicos, incluyendo el metabolismo de glicerofosfolípidos y la interconversión de pentosa y glucuronato (50), encontrando niveles más altos de dioxinas en el suero de pacientes con diabetes.

Por su parte, los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos están clasificados como carcinógenos del grupo 1A , y se reconoce su presencia en emisiones vehiculares y material particulado (51); en relación con esto, se ha demostrado que la exposición materna a la contaminación del aire relacionada con el tráfico, durante el embarazo, aumenta el riesgo de resultados adversos en el nacimiento y trastornos del neurodesarrollo, por alteración de vías relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación, incluyendo las vías del linolenato, leucotrienos y prostaglandinas (52). En relación con los Ftalatos, la exposición ambiental se ha asociado con alteración en la función tiroidea y la homeostasis de la hormona del crecimiento (49). Algunos estudios sobre exposición a Compuestos Orgánicos Volátiles (COVs) relacionan altos niveles con complicaciones en la diabetes y la enfermedad de Parkinson, lo que podría estar relacionado con mecanismos de estrés oxidativo (52,53).

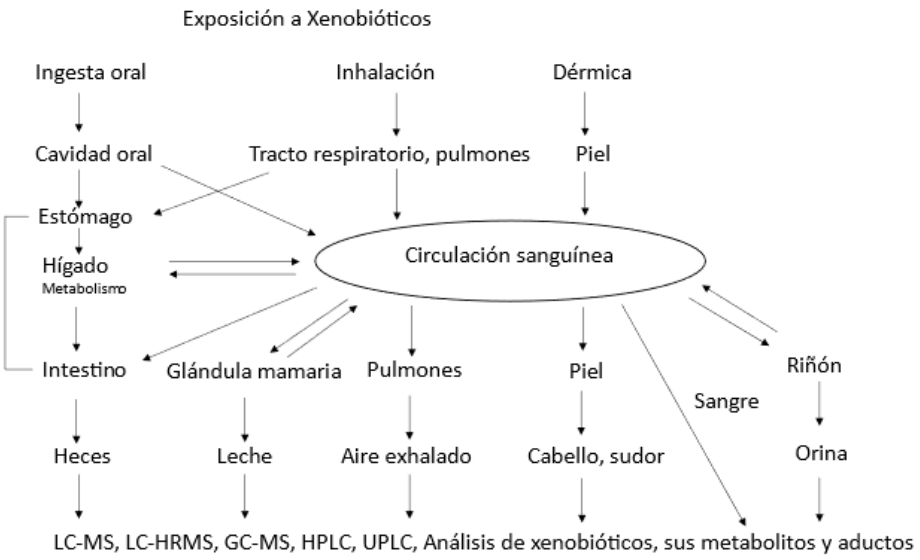


Figura 2. Exposición a contaminantes y biomonitoreo. Adaptado de Sabbioni, 2022

Tabla 1. Contaminantes ambientales, fuentes, potenciales efectos tóxicos y biomarcadores relacionados.

Contaminantes	Fuentes	Efectos tóxicos	Biomarcadores	Ref
Fenoles Ambientales	Resinas epoxi, policarbonatos, plastificantes.	Disruptores endocrinos	Bisfenol A, 2,5-diclorofenol (2,5-DCP)	(28,29)
Dioxinas	Herbicidas, Policloruro de vinilo (PVC), Emisiones vehiculares	Teratogénesis	Deshidroepiandrosterona (DHEAS) Androsterona 3α-sulfato dihidroxiandrosterona sulfato androsterona 3α-glucurónido	(30)
Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAHs)	Combustión incompleta de combustibles fósiles	Cáncer, mutagenicidad, inmunosupresión, disruptores endocrinos	Especies reactivas de Oxígeno (ROS) metabolitos monohidroxilados de PAH (OH-PAHs)	(31-34)
Perfluoroalquilados PFAS	Telas, extintores, utensilios de cocina, envases de alimentos.	Disruptores endocrinos, efectos en el neurodesarrollo	Ácido perfluorohexano sulfónico (PFHxS) Ácido perfluorononanoico (PFNA) Ácido perfluorodecanoico (PFDA) Ácido perfluorooctanoico (PFOA) Ácido perfluorohexanoico (PFHxA) Ácido perfluoroundecanoico (PFUdA) Ácido perfluorooctanosulfónico (PFOS)	(35-38)
Benceno	Emisiones de vehículos de motor, Humo de Tabaco Ambiental (HTA), pinturas	Cáncer	Ácido S-fenilmercaptúrico (S-PMA), Ácido trans, trans-mucónico (t,t-MA) Benceno Urinario (U-B).	(39)
Triclosán (TCS)	Productos cosméticos, tejidos, plásticos.	Disruptor metabolismo lípidos	Triclosán	(40, 41)
Parabenos	Comida, productos cosméticos y farmacéuticos	Disruptores endocrinos	Metil-Parabeno, Etil-parabeno, N-Propil parabeno N-Butil Parabeno, Bencil Parabenos.	(42, 43)
Benzofenonas	Productos cosméticos	Disruptor endocrino	4-Hidroxibenzofenona (4-OHBP) 2,4-dihidroxibenzofenona(BP-1) 2,2',4,4'- tetrahidroxibenzofenona (BP-2) 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (BP-3) 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzo-fenona (BP-8)	(44)
Organofosforados	Exposición a través de la dieta, inhalación de aire, aguas contaminadas	Cáncer, neurotoxicidad	Dialquilofosfatos (DAP): dimetilfosfato (DMP), dietilfosfato (DEP), dimetiltiofosfato (DMTP), dietiltiofosfato (DETP), dimetilditiofosfato (DMDTP) dietilditiofosfato (DEDTP)	(45)
Retardantes de Fuego Bromados (BFRs)	Textiles, retardantes de llama y plastificantes en polímeros	Disrupción de homeostasis tiroidea, efectos en el neurodesarrollo	2-Etil-5-hidroxihexil-difenilo Fosfato (HO-EHDPHP), Bis(2-butoxietilo) 3′-hidroxi-2-butoxietilo Fosfato (HO-TBOEP), 1-hidroxi-2-Propilo-bis(1-cloro-2-propilo) Fosfato (BCIPHIPP), Difenil Fosfato (DPHP) tris(2-cloroetil) fosfato (TCEP)	(46)
Ftalatos	Productos de cuidado personal, pisos de vinilo, envases de alimentos.	Disruptores endocrinos, efectos en el desarrollo del tubo neural	Mono(2-etilhexilo) Ftalato (MEHP), Mono(2-etil-5-hidroxihexilo) Ftalato (MEHHP), Mono(2-etil-5-oxohexilo) Ftalato (MEOHP) Mono(2-etil-5-carboxipentilo) Ftalato (MECPP).	(47-48)

Respecto a otros compuestos, durante la pandemia, el uso de agentes antibacterianos y productos de lavado antisépticos, como aquellos que contienen triclosán (TCS), se incrementó considerablemente para controlar y prevenir la propagación de virus altamente contagiosos. Sin embargo, el uso excesivo y la eliminación de estos desinfectantes han generado preocupación debido a sus efectos adversos sobre el medio ambiente y la salud humana (54). Diversas revisiones han analizado la presencia, exposición y toxicidad del TCS, aportando información importante sobre cómo afecta a los seres humanos (40). No obstante, aún queda por resumir

adecuadamente cómo evoluciona su toxicidad durante la transformación medioambiental y el metabolismo humano, ya que estos procesos pueden inducir efectos más perjudiciales para la salud.

Todo este escenario deriva hacia la tendencia de promover investigaciones que apunten a la necesidad de caracterizar el exposoma, lo que requiere más estudios de biomonitorización humana que incluyan fármacos de uso veterinario y productos de cuidado personal, así como evaluar la implementación de estudios multianalitos dirigidos a grupos de químicos potencialmente tóxicos (55).

Biomarcadores de exposición

En toxicología, un biomarcador es una característica biológica que se puede medir de manera objetiva y utilizada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica (1). De este modo, son herramientas cruciales para la evaluación de la exposición a agentes químicos, la susceptibilidad a sus efectos, y la presencia de efectos tóxicos en el organismo. Por lo general, los biomarcadores se dividen en tres categorías principales: de exposición, de susceptibilidad y de efecto (56). Esta investigación aborda a los primeros, específicamente los relacionados con la exposición no ocupacional a contaminantes ambientales.

En este orden de ideas, los biomarcadores de exposición se definen como los indicadores de la presencia y cantidad de un agente químico o sus productos de transformación en el organismo. Estos biomarcadores reflejan la dosis interna del tóxico y pueden medirse en matrices biológicas como sangre, orina, cabello o tejido adiposo. Son esenciales para evaluar la cantidad de un xenobiótico a la que una persona ha estado expuesta, así como el tiempo o cronicidad de la exposición (26). El uso de biomarcadores de exposición es crucial para comprender la relación dosis-respuesta en toxicología, lo que permite estimar el riesgo asociado a la exposición a sustancias tóxicas y desarrollar políticas de salud pública para la protección de las poblaciones expuestas.

En la tabla 2 se muestran biomarcadores de exposición medidos en diferentes fluidos corporales y en diferentes poblaciones. Para compuestos como las dioxinas, los bifenilos policlorados (PCB) similares a las dioxinas entre otros, que son estables en el cuerpo humano, se mide la concentración del compuesto original en sangre, suero u orina (30, 50). En el caso de sustancias que son metabolizadas, como los pesticidas organofosforados o los ftalatos, se suelen utilizar los metabolitos del compuesto original, los cuales generalmente se miden en la orina (55, 57-59).

Por su parte, la Unión Europea ha publicado una base de datos específica para biomarcadores de exposición a factores de riesgo ambiental, conocida como Exposome-Explorer (http://exposome-explorer.iarc.fr), que proporciona detalles sobre el tipo de biomarcadores, sus concentraciones en muestras humanas, las técnicas analíticas aplicadas para su detección, las poblaciones en las que se han medido y las correlaciones con las mediciones de exposición externa (60).

Mas recientemente, ha surgido el término volatolómica, como un enfoque esencial dentro del campo de la metabolómica. La volatolómica se centra en el estudio de los metabolitos volátiles, que son productos finales del metabolismo, y permite una comprensión integral de las emisiones volátiles tanto en microorganismos como en organismos superiores, incluyendo insectos, plantas y humanos. Dado que el metaboloma humano es influenciado por factores ambientales, dietéticos y de estilo de vida, el estudio de estos compuestos volátiles ofrece un enfoque prometedor para la detección y el monitoreo de la exposición a contaminantes ambientales. Además, las recientes innovaciones en sistemas analíticos miniaturizados y portátiles abren la posibilidad de realizar investigaciones en esta área en tiempo real y en vivo, ampliando el horizonte para aplicaciones futuras en análisis químicos de campo (61-63).

Estudios más recientes evalúan la posibilidad de utilizar los patrones epigenómicos, como metilaciones en el ADN, para detectar la exposición a contaminantes ambientales, sobre todo durante el embarazo y la infancia temprana, sin embargo, aún son necesarias muchas investigaciones para determinar su especificidad y desarrollar algoritmos predictivos y puntuaciones de metilación que puedan utilizarse para evaluar los factores de riesgo de los primeros años en relación con los resultados de salud a lo largo de toda la vida (64).

Matrices, preparación de la muestra y métodos analíticos

Existe gran variedad de muestras biológicas que pueden ser utilizadas para determinar biomarcadores

de exposición a contaminantes ambientales, las principales diferencias y los criterios para su selección están relacionadas con la ventana de detección (65). En análisis clínicos, las muestras más utilizadas tradicionalmente son el suero y el plasma, ya que la sangre completa requiere más pasos de manipulación y procedimientos de laboratorio que consumen más tiempo. Esta muestra es especialmente útil porque la detección de compuestos tóxicos indica con mayor precisión una exposición reciente, además, existe una correlación significativa entre los niveles de químicos en sangre y sus efectos en el cuerpo, por lo que es ideal para análisis cuantitativos (66,67). Una alternativa para el manejo de esta matriz ha sido el uso de muestras de sangre seca (DBS, por sus siglas en inglés), para medir marcadores no específicos de respuesta biológica interna a exposiciones ambientales usando HPLC-MS; la medición de biomarcadores en DBS trae consigo ventajas sobre la punción venosa y tienden a mostrar altas correlaciones con análisis de muchos biomarcadores de exposición, incluidos cotinina, plomo, mercurio total, metilmercurio y otras sustancias químicas consideradas disruptores endocrinos (EDC) (17).

Por otro lado, la orina se usa comúnmente para investigar metabolitos, aunque un pequeño porcentaje del tóxico se excreta sin cambios; la orina es fácil de recolectar, no invasiva, está disponible en grandes cantidades y presenta menos interferencias en comparación con otras muestras. Además, tiene una gran estabilidad cuando se congela, lo que permite su almacenamiento a largo plazo. Sin embargo, la orina es una muestra susceptible a manipulaciones, ya que se recolecta sin supervisión por razones de privacidad. En relación con la ventana de aparición del tóxico o metabolito, la mayoría de los compuestos permanecen en la orina entre 2 y 5 días después de su consumo. Su uso es especialmente adecuado para ensayos inmunoenzimáticos, que permiten un análisis rápido tanto de compuestos como de metabolitos. Los niveles urinarios de estas moléculas indican exposición a las sustancias, pero no permiten determinar el momento exacto de la exposición ni los efectos fisiológicos probables (65).

El cabello también ha sido utilizado en la detección de biomarcadores de exposición (68,69); compuesto principalmente por queratina, agua, lípidos y minerales, presenta una tasa de crecimiento de entre 0.6 y 1.4 cm al mes, su recolección es no invasiva, facilitada por un simple corte, y ofrece una ventana de detección más amplia (semanas a años) en comparación con sangre u orina. Sin embargo, existen limitaciones, como la falta de correlación directa con las concentraciones sanguíneas y la posibilidad de detectar sustancias por exposición pasiva (57,69).

Por su parte, la saliva ha ganado relevancia debido a avances en los métodos analíticos y su facilidad de recolección no invasiva. Este fluido refleja la fracción libre y activa de las sustancias en la sangre, con una ventana de detección de 24 a 36 horas. No obstante, la obtención de muestras suficientes puede ser difícil y existe el riesgo de falsos positivos por exposición residual en la cavidad oral tras la inhalación de sustancias (70).

En cuanto a la exposición a sustancias durante el embarazo, la placenta y el meconio son matrices comunes; la primera, recolectada de forma no invasiva tras el parto, sirve como depósito de drogas, mientras que el meconio, excretado por el recién nacido, refleja la exposición a sustancias durante el último trimestre de gestación. Pese a sus ventajas, el meconio puede contaminarse con orina del recién nacido o perderse durante su excreción intrauterina (71).

Igualmente se ha utilizado el sebo de glándulas sebáceas para la determinación de compuestos orgánicos volátiles, que podrían estar relacionados con diabetes y la enfermedad de Parkinson. Zhang y cols. (53), utilizaron desorción térmica-cromatografía de gases-espectrometría de masas, para analizar las muestras que fueron tomadas con hisopos de poliester-rayón y algodón. Se identificaron 23 y 18 COVs en el sebo recolectado, con 14 COVs comunes a ambos tipos de hisopos, lo que resalta la potencial interferencia de los materiales o implementos para la recolección en la toma de las muestras (53).

Una matriz poco frecuente, pero que ha sido utilizada para evidenciar la exposición a contaminantes ambientales son los dientes deciduos. El análisis desarrollado por Palmer y cols. (72), comenzó con la pulverización de la muestra, la extracción con solventes orgánicos, la adición de un estándar interno y el análisis en un sistema de Cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas por ionización por electrospray (LC-ESI-MS). Con esta técnica fue posible detectar sustancias químicas orgánicas semivolátiles (SVOC) específicas en dientes deciduos de niños con trastornos del espectro autista (TEA). Las tasas de detección de estas SVOC fueron similares en dos muestras diferentes de niños con TEA, una de Estados Unidos y otra de México y además, la exposición declarada por las

madres se correspondía con las concentraciones de estas sustancias químicas detectadas en los dientes de sus hijos (72).

Las distintas matrices utilizadas para analizar metabolitos o compuestos, así como el tratamiento de la muestra se presentan en la tabla 2.

La elección de la matriz más adecuada también implica considerar la practicidad. Los contaminantes orgánicos persistentes son lo suficientemente estables para acumularse en tejidos ricos en lípidos y en sangre, lo que hace que la leche materna y el suero sean matrices adecuadas para estos compuestos (89). Sin embargo, la

Tabla 2. Matrices, pretratamiento de la muestra y biomarcadores

MATRIZ	PREPARACIÓN DE LA MUESTRA	METABOLITO	MÉTODO CROMATOGRÁFICO	REF
PLASMA	Extracción de fase sólida (SPE)	PFAS	UPLC-MS/MS	(35,36)
	Precipitación de proteínas, SPE	No dirigido	LC-MS/MS	(38, 52)
	Deconjugación enzimática. Derivatización química	Dioxinas		(50)
		Metabolitos de Hidrocarburos aromáticos policíclicos.	LC-MS/MS- GC-MS	(31, 33, 73, 74, 75, 76)
		Pesticidas		(46, 58)
	Deconjugación enzimática, Derivatización	Ftalatos	GC-MS	(47, 49)
ORINA	Deconjugación enzimática, extracción LL, SPE; Ultrasonido	BPA y Triclosán		(41)
		No dirigido		(55, 77, 78, 80)
		Fenoles, parabenos		(29)
		Benceno, Tolueno, Xileno (BTX)		(79)
		Metabolitos urinarios de pentosas asociados con la exposición a material particulado		(51)
		Benzotriazol – Benzotiazol		(80)
		COVs		(81)
	Extracción SPE, LL, Filtración y limpieza para la separación de los lípidos	Retardantes de llama organofosforados	Cromatografía líquida con espectrometría de masas de alta resolución LC-HRMS	(82)
SALIVA	Estándar Interno	Cotinina	HPCL	(48,83)
		Ftalatos		(69)
		Ftalatos	LC-MS/MS	(68)
CABELLO	Digestión alcalina	Nicotina-cotinina		(70)
		Pesticidas		(57)
SUDOR	Desproteinización	VOCs	LC-MS/MS.	(53)
MECONIO	Hidrólisis alcalina- SPE	Cotinina- OHcotinina	CG-MS/MS	(84)
PLACENTA	Licuefacción con Colagenasa. Microextracción líquido-líquido dispersiva (DLLME), Derivatización.	Bisfenol, parabenos y benzofenona	GC-MS.	(85)
AIRE EXHALADO		No dirigido	Cromatógrafo de Gases.	(34)
		Percloroetileno		(86)
		Benzo (a)pireno		(87)
DIENTES DECIDUOS	Pulverización	Compuestos orgánicos persistentes	LC-MS -MS	(72)
TEJIDO ADIPOSO	Extracción sólido-líquido	COP	Espectrometría de masas de ultra alta resolución (UHRMS)	(88)

naturaleza invasiva del muestreo de sangre limita a veces su aplicabilidad, lo que ha llevado a investigar matrices alternativas como uñas o cabello, aun así, el uso de matrices no invasivas podría entrar en conflicto con los criterios de especificidad y sensibilidad biológica, y por tanto no cumplir con los requisitos de adecuación para combinaciones de biomonitoreo ambiental y biológico (EB/M). Los químicos no persistentes, o sus metabolitos, se excretan rápidamente, lo que hace de la orina una matriz más adecuada. Los metabolitos en orina típicamente reflejan la exposición reciente, lo cual podría ser engañoso en casos de exposición intermitente. Además, las tasas de excreción varían según los grupos demográficos y el peso corporal, y las concentraciones de sustancias químicas en la orina se ven afectadas por el estado de hidratación (90). Por lo tanto, estas concentraciones suelen corregirse por el contenido de creatinina o la gravedad específica (89). Como la excreción de creatinina en los niños aumenta con la edad, la corrección por creatinina podría introducir un sesgo en el análisis de los datos de las muestras de orina de los niños, haciendo que la gravedad específica sea un factor de corrección más robusto y adecuado para este grupo etario (91).

En el análisis químico toxicológico, la preparación de la muestra es un paso fundamental para asegurar que el material recolectado sea adecuado para la evaluación precisa del analito de interés. Esta preparación implica convertir la muestra, que comúnmente se presenta como una mezcla del analito, interferentes y una matriz, en un formato óptimo para su análisis. Este proceso, conocido como preparación de la muestra, busca modificar el material con el fin de facilitar un análisis químico detallado o mejorado. Aunque a menudo es tedioso y requiere de trabajo manual intensivo, tiene un impacto significativo en el tiempo total del análisis y en la calidad de los datos obtenidos. Las técnicas de preparación, como la precipitación, digestión o preconcentración, son esenciales y se seleccionan según el tipo específico de muestra y analito. En ocasiones, el éxito del método analítico depende de la correcta integración de estas técnicas o de la derivatización, un proceso que convierte el analito en un formato con funcionalidad detectable por el instrumento utilizado (92).

Los principales métodos se presentan en la tabla 3.

Es así como, el foco de muchas investigaciones está puesto en el desarrollo de métodos de pretratamiento más fáciles, con menos pasos y en ocasiones, acoplados a los sistemas de separación, siempre considerando las propiedades fisicoquímicas de los analitos, las cuales condicionan el desarrollo de metodologías relativamente completas que permitan la extracción, enriquecimiento/purificación y separación de un amplio rango de grupos de compuestos desde matrices biológicas complejas (47, 76).

Baduel y cols. (96), aplicaron un método de extracción QuEChERS modificado que les permitió el análisis simultáneo de una amplia gama de sustancias químicas (pesticidas, bifenilos policlorados, polibromados, Hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre otros), en leche materna. Las modificaciones propuestas se relacionaron con los materiales utilizados en los métodos de extracción, con adsorbentes a base de dióxido de circonio para compuestos no polares y semipolares, y cartuchos filtrantes de eliminación de proteínas y lípidos para compuestos polares; los extractos fueron analizados mediante GC-MS/MS y Cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem con tiempo de vuelo cuadrupolar (LC-QTOF-MS/MS)para cubrir una amplia gama de compuestos, concluyendo que el método desarrollado no sólo era adecuado para el análisis multiobjetivo, sino también para el cribado no dirigido (97). También se aplicó esta metodología en la medición de biomarcadores urinarios de exposición a pesticidas organofosforados, con un tratamiento previo de hidrólisis enzimática, extracción líquido-líquido y luego de la extracción QuEChERS, se inyectaron los extractos en un sistema de cromatografía líquida UHPLC acoplado a masas de alta resolución en modo de ionización por electrospray (58).

Por otro lado, Zhu y cols. (97), desarrollaron un método de biomonitoreo que utilizó la extracción en fase sólida (SPE) acoplada a la cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para medir simultáneamente 121 sustancias químicas ambientales, incluyendo plastificantes, fenoles ambientales y pesticidas en muestras de orina tratadas con β-glucuronidasa/arylsulfatasa para optimizar la deconjugación, y posterior extracción LL y SPE (94). También se ha utilizado la derivatización como pretratamiento de muestras de orina, sobre todo en casos en los que se requiere implementar cromatografía de gases acoplada a masas. Tal es el caso de la detección de PFAS, en los que la baja volatilidad del compuesto, debido a su carácter polar, hace que sea difícil extraerlo de la matriz, entonces al derivatizar con un compuesto

Tabla 3. Métodos de extracción del analito desde la matriz

Método	Fundamento	Ventajas	Desventajas	Ref
Extracción Líquido-Líquido (LLE):	Reparto del compuesto deseado y las impurezas entre el medio orgánico y el acuoso.	Alta selectividad de separación, bajo consumo de energía, bajo costo, método rápido	Dificultad para automatizar, uso de grandes cantidades de solventes tóxicos, formación de emulsiones	(31,33,73)
Extracción de fase Sólida (SPE):	Retención selectiva de analitos en una fase adsorbente seguida de su elución por un disolvente	Simple, muy selectivo, bajo consumo de solventes, reproducible	Alto costo, no hay adsorbentes para todas las aplicaciones, algunos elementos de la matriz pueden ser absorbidos	(35,36.38)
Microextracción en Fase Sólida (SPME)	Extracción de los analitos de la matriz mediante una fibra de sílice fundida recubierta de un adsorbente	Simple, rápido, reproducible, no usa solventes	El material utilizado puede quebrarse y generar problemas	(93)
Extracción por Adsorción con Barras Agitadoras (SBSE):	Extracción de analitos mediante la agitación de una barra magnética recubierta de un polímero que adsorbe los compuestos, para luego ser desorbidos mediante un segundo paso de desorción térmica o química.	Simple, gran capacidad de adsorción, alta eficiencia de extracción	Limitado para ciertos analitos, según la disponibilidad en la fase estacionaria, sensible a los efectos de la matriz	(94)
Microextracción en Fase Líquida (LPME):	Extracción con un pequeño volumen de un disolvente inmiscible en agua y una fase acuosa que contiene los analitos de interés	Pequeñas cantidades de solvente, altas posibilidades de automatización, reducción en el número de pasos de la operación, adaptabilidad al campo de muestreo	Dificultad para extraer el analito luego de la extracción	(95)
QuEChERS	Extracción en fase sólida dispersiva (dSPE) utilizada para la preparación de muestras. Los analitos de interés se extraen de la matriz de la muestra utilizando disolventes miscibles en agua (normalmente acetonitrilo) y elevadas concentraciones de sal o amortiguadores	Tasa elevada de recuperación de analitos, rápido,	No sirve para moléculas grandes	(58,96)
Extracción con solventes asistida con Ultrasonido (UASE)	Se basa en el fenómeno de cavitación que se da por la formación, crecimiento y colapso de burbujas de vapor o gas generadas por la acción de las ondas de una frecuencia determinada	Simple, bajo costo, reproducible, alto rendimiento de extracción, bajo consumo de energía, bajo consumo de solventes,	En ocasiones, difícil de optimizar, tiempo de la extracción.	(92)
Extracción con solventes asistida con Microondas (MWASE)	Se calienta el solvente (extractor) que se encuentra en contacto con la muestra, esto se da por la capacidad de un campo eléctrico para polarizar las cargas en el solvente y la incapacidad para alinearse a las inversiones del campo eléctrico	Corto tiempo de extracción, eficiente	Difícil de optimizar, alto consumo de energía	(92)

menos polar, (ésteres o radicales alquilo), se convierte el grupo carboxilo en menos polar, facilitando la extracción del metabolito de interés (98)

Métodos cromatográficos

Los recientes avances en los métodos cromatográficos han mejorado considerablemente la biomonitorización de los contaminantes ambientales. La cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) se ha convertido en la técnica más utilizada para analizar biomarcadores de plaguicidas en diversas matrices biológicas, como la sangre, la orina y la leche materna (58). Para medir la exposición a material particulado, la LC-MS es el método preferido para su detección debido a su alta sensibilidad y selectividad (73). La cromatografía de gases con detección por captura de electrones (GC-ECD) se ha utilizado para analizar la exposición no ocupacional a pesticidas (59). Además, se ha desarrollado la LC-tándem MS precedida de un método QuEChERS para detectar metabolitos de nicotina en cabello y uñas de personas expuestas al humo del tabaco (12). Aunque estas técnicas avanzadas ofrecen capacidades analíticas superiores, su elevado costo sigue siendo un factor limitante para su adopción generalizada.

En el caso de la volatolómica, la GC-MS es la técnica analítica tradicional más utilizada y se considera

el método de elección en el análisis químico de compuestos volátiles (COVs) y semi-covs, combinando características que permiten la identificación cualitativa y la cuantificación de componentes a nivel de trazas a partir de matrices de muestras complejas (63).

Un aspecto innovador relacionado con la ecotoxicología lo representan los análisis no dirigidos, que son un enfoque en cromatografía y otras técnicas analíticas donde se intenta identificar y cuantificar tantos compuestos como sea posible en una muestra, sin tener una lista previa de sustancias objetivo. En este sentido, la evolución de la espectrometría de masas de alta resolución y precisión de masa ha impulsado esta tendencia; sin embargo, para mantener el ritmo de esta evolución en las estrategias analíticas, se necesitan metodologías de preparación de muestras genéricas que ofrezcan un análisis rápido y confiable de un gran número de compuestos (99).

En relación con esto, Li y col (77), utilizaron un enfoque metabolómico no dirigido utilizando cromatografía de gases y líquidos acoplada a espectrometría de masas (GC-MS y LC-MS) para analizar metabolitos urinarios en 92 participantes jóvenes y saludables expuestos a ambientes con material particulado (PM), e identificaron 155 metabolitos diferenciales asociados con la exposición a bioaerosoles, incluyendo aminoácidos, ácidos grasos y nucleótidos, entre los metabolitos identificados, la 16-dehidroprogesterona y el 4-hidroxifeniletanol fueron destacados como posibles biomarcadores urinarios para predecir o diagnosticar enfermedades relacionadas con la exposición a PM o bioaerosoles (77).

Por su parte, Geer y cols. (34), aplicaron una metodología de análisis dirigido y no dirigido en muestras de aire exhalado en personas expuestas a incendios, mediante desorción térmica automatizada-GC/MS (ATD-GC/MS) en modo de monitoreo de iones seleccionados (SIM)/escaneo, y se revisaron en busca de químicos prominentes. Los compuestos dirigidos incluían productos de la combustión, como benceno, tolueno, xileno e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), que sirven como evaluación estándar de la exposición. Se identificaron sesenta características químicas únicas representativas de químicos exógenos y compuestos endógenos, incluyendo aromáticos de anillo simple, hidrocarburos aromáticos polinucleares, compuestos volátiles que contienen azufre, aldehídos, alcanos y alquenos utilizando el flujo de trabajo de análisis no dirigido. Los datos demuestran que hay compuestos no dirigidos que son indicativos de exposición ambiental (34). En esta matriz también se han determinado metabolitos para evaluar la exposición a percloroetileno (86) y metabolitos del benzopireno (87).

Sin duda, ambas técnicas, la cromatografía líquida (HPLC) y la cromatografía de gases (GC) ofrecen ventajas y limitaciones distintas en el análisis químico-toxicológico. Mientras que la HPLC es ideal para compuestos que no son volátiles o que se descomponen a altas temperaturas, la GC es preferida para analizar compuestos volátiles y térmicamente estables. La HPLC permite el análisis de una amplia gama de sustancias, incluyendo compuestos polares y de alto peso molecular, sin necesidad de derivatización, lo cual simplifica la preparación de la muestra. Sin embargo, la GC suele ofrecer una mejor resolución y tiempos de análisis más cortos, además de ser más eficiente en términos de separación cuando se trabaja con compuestos volátiles. A pesar de sus diferencias, la combinación de ambas técnicas con un detector de masas ha marcado un hito revolucionario en el análisis toxicológico, brindando una capacidad sin precedentes para identificar y cuantificar trazas de sustancias tóxicas con gran precisión y sensibilidad. Los límites de detección y cuantificación se han mejorado significativamente gracias al uso de la espectrometría de masas, permitiendo la identificación de compuestos presentes en concentraciones muy bajas y proporcionando resultados confiables, fundamentales para el estudio de biomarcadores de interés toxicológico (99).

Conclusiones

La identificación de biomarcadores para la exposición a contaminantes ambientales es un desafío cambiante, en la misma medida en la que surgen nuevos productos y tecnologías. Una comprensión más profunda de los perfiles metabólicos de los compuestos involucrados constituye una herramienta fundamental para identificar las sustancias más apropiadas como biomarcadores de exposición. Si bien los avances en las técnicas cromatográficas han permitido detectar y cuantificar con mayor precisión un amplio rango de contaminantes en diferentes matrices biológicas, aún existen limitaciones en la capacidad de diferenciar entre fuentes de exposición y la correlación precisa con respuestas dosis-dependientes.

El uso de matrices biológicas como sangre, orina, saliva y cabello ha demostrado ser útil, pero se requiere una

mayor investigación para optimizar la recolección y preparación de estas muestras, especialmente en lo que respecta a la eliminación de interferencias y la mejora en la reproducibilidad de los resultados. La necesidad de métodos más sostenibles y automatizados en la preparación de muestras, así como la implementación de tecnologías más sensibles como la espectrometría de masas de alta resolución, será crucial para el futuro del análisis cromatográfico. La integración de estas tecnologías con enfoques como la metabolómica tiene el potencial de identificar biomarcadores más precisos y específicos, que no solo permitan monitorear la exposición a contaminantes ambientales de forma más eficaz, sino también evaluar los efectos a largo plazo en la salud humana. En este sentido, el futuro de la biomonitorización se orienta hacia una combinación de métodos cromatográficos avanzados y una comprensión más profunda del exposoma humano. Este enfoque amplio no solo permitirá una mejor comprensión de la exposición a contaminantes ambientales en diversas formas, sino que también facilitará el desarrollo de metodologías analíticas más precisas y eficaces para el monitoreo de la exposición humana a través de distintos biomarcadores y matrices biológicas.

Referencias

1. Lionetto MG, Caricato R, Giordano ME. Pollution biomarkers in environmental and human biomonitoring. Open Biomark J 2019;9(1):1-9. https://doi.org/10.2174/1875318301909010001
2. Seung-Han Hong, Dong-Chun Shin, Yong-Jin Lee, Se-Hyung Kim, Young-Wook Lim. Health risk assessment of volatile organic compounds in urban areas. Hum Ecol Risk Assess 2017;23(6):1454-1465. https://doi.org/10.1080/10807039.2017.1325714
3. Louro H, Heinälä M, Bessems J, Buekers J, Vermeire T, Woutersen M, et al. Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future. Int J Hyg Environ 2019;222(5):727-737. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.05.009
4. Longo V, Forleo A, Giampetruzzi L, Siciliano P, Capone S. Human biomonitoring of environmental and occupational exposure by GC-MS and gas sensor system: a systematic review. Int J Environ Res Public Health 2021;18(19):10236. https://doi.org/10.3390/ijerph181910236
5. Vicente-Herrero MT, Ramírez MV, Capdevila LM, Terradillos MJ, López-González AA, Aguilar E, et al. Exposoma: un nuevo concepto en Salud Laboral y Salud Pública. Rev Asoc Esp Espec Med Trab 2016;25(3):176-183. [citado 18 abr 2024]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-62552016000300008&lng=es
6. Marugán MR, Pelechà VY. Biomonitorización Humana de contaminantes ambientales. Nemus. Revista de l'Ateneu De Natura 2014;3:59-69. [citado 30 abr 2024]. https://raco.cat/index.php/Nemus/article/view/275550.
7. Corzo A. Técnicas de análisis en Química Orgánica: cromatografía. 1a ed. - Santiago del Estero: Universidad Nacional de Santiago del Estero. Facultad de Ciencias Forestales. 2019;7-19. [citado 30 abr 2024]. Disponible en: https://fcf.unse.edu.ar/archivos/series-didacticas/SD-44-Cromatografia-CORZO.pdf
8. Rahimi F, Chatzimichail S, Saifuddin A, Surman AJ, Taylor-Robinson SD, Salehi-Reyhani A. A Review of Portable High-Performance Liquid Chromatography: The Future of the Field? Chromatographia 2020;83(10):1165-1195. https://doi.org/10.1007/s10337-020-03944-6
9. Yusa V, Ye X, Calafat AM. Methods for the determination of biomarkers of exposure to emerging pollutants in human specimens. TrAC 2012;38:129-142. https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.05.004
10. Ulrich EM, Sobus JR, Grulke CM, Richard AM, Newton SR, Strynar MJ, et al. EPA's non-targeted analysis collaborative trial (ENTACT): genesis, design, and initial findings. Anal Bioanal Chem 2019;411(4):853-866 https://doi.org/10.1007/s00216-018-1435-6
11. Guo Z, Huang S, Wang J, & Feng YL. Recent advances in non-targeted screening analysis using liquid chromatography—High resolution mass spectrometry to explore new biomarkers for human exposure. Talanta 2020;219:121339. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121339.
12. Kim J, Cho H-D, Suh JH, Lee J-Y, Lee E, Jin CH, et al. Analysis of Nicotine Metabolites in Hair and Nails Using QuEChERS Method Followed by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. Molecules 2020;25:1763. https://doi.org/10.3390/molecules25081763
13. Mathias PI, B'Hymer C. Mercapturic acids: Recent advances in their determination by liquid chromatography/mass spectrometry and their use in toxicant metabolism studies and in occupational and environmental exposure studies. Biomarkers 2016;21(4):293-315. https://doi.org/10.3109/1354750X.2016.1141988
14. Esparza-López J. El pelo como matriz toxicológica. GICF. 2019;30:10-18. [citado 30 abr 2024]. Disponible en: https://www.uv.es/gicf/3R1_Esparza_GICF_30.pdf
15. Aquino R, Barrios C, Lobos C, Álvarez A. Determinación de nicotina, cotinina y cafeína por CG-NPD-EM en leche materna de puérparas atendidas en hospital" Las Higueras", Talcahuano, Chile. Rev Toxicol 2006;23(2-3):108-112. [citado 30 abr 2024]. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91923303
16. Palmer KL, Krasowski MD. Alternate Matrices:

Meconium, Cord Tissue, Hair, and Oral Fluid. Methods Mol Biol 2019;1872:191-197. http://doi.org/10.1007/978-1-4939-8823-5_18.

17. Gug IT, Tertis M, Hosu O, Cristea C. Salivary biomarkers detection: Analytical and immunological methods overview. TrAC 2019; 113: 301-316. https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.02.020
18. Vasconcelos E, Toffoli A, Sobieski E, Domingues C, Lanças F. New materials in sample preparation: Recent Advances and Future Trends. TrAC 2019;119:115633. http://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115633.
19. Viera S, Santana J. Técnicas analíticas avanzadas para la extracción y preconcentración de contaminantes emergentes en muestras líquidas. Rev Acad Canar Cienc 2013;25(2):77-95. [citado 30 abr 2024]. Disponible en: https://www.studocu.com/latam/document/universidad-nacional-autonoma-de-honduras/quimica-general-i/tecnicas-analiticas-avanzadas/63172359
20. Jacobson TA, Kler JS, Bae Y, Chen J, Ladror DT, Iyer R, et al. A state-of-the-science review and guide for measuring environmental exposure biomarkers in dried blood spots. J Expo Sci Environ Epidemiol 2023;33(4):505-523. http://doi.org/10.1038/s41370-022-00460-7.
21. Martinovich V. Búsqueda bibliográfica: Cómo repensar las formas de buscar, recopilar y analizar la producción científica escrita. Universidad Nacional de Lanús, Secretaría de Investigación y Posgrado. EDUNLa Cooperativa: Buenos Aires, Argentina, 2022; 82 p. http://doi.org/10.18294/9789878926162
22. Codina L. Revisiones tradicionales, sistemáticas o de alcance: ¿cómo elegir el tipo de revisión de la literatura que corresponde en cada caso? Infonomy 2024;2(2):e24021. https://doi.org/10.3145/infonomy.24.021
23. Cascaes SF, Valdivia ABA, Da Rosa IR, Barbosa PJ, Da Silva R. Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. Rev Cub inf Cienc Salud 2013;24(3):295-312. [citado 30 abr 2024]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-21132013000300007&lng=es&nrm=iso
24. Sabbioni G, Castaño A, López ME, Göen T, Mol H, Riou M, et al. Literature review and evaluation of biomarkers, matrices and analytical methods for chemicals selected in the research program Human Biomonitoring for the European Union (HBM4EU). Environ Int 2022;169:07458. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107458
25. Zare M, Hopf NB, Viegas S, Price AB, Paini A, van Thriel C, et al. Towards a systematic use of effect biomarkers in population and occupational biomonitoring. Environ Int 2021;146:106257. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106257
26. Vorkamp K, Castaño A, Antignac JP, Boada LD, Cequier E, Covaci A, et al. Biomarkers, matrices and analytical methods targeting human exposure to chemicals selected for a European human biomonitoring initiative. Environ Int 2021;146:106082. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106082
27. Buekers J, David M, Koppen G, Bessems J, Scheringer M, Lebret E, et al. Development of Policy Relevant Human Biomonitoring Indicators for Chemical Exposure in the European Population. Int J Environ Res Public Health 2018;15(10):2085. https://doi.org/10.3390/ijerph15102085
28. İyïgündoğdu İ, Üstündağ A, Duydu Y. Toxicological evaluation of bisphenol A and its analogues. Turk J Pharm Sci 2020;17(4):457-462. https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2019.58219
29. Klimowska A, Wynendaele E, Wielgomas B. Quantification and stability assessment of urinary phenolic and acidic biomarkers of non-persistent chemicals using the SPE-GC/MS/MS method. Anal Bioanal Chem 2023;415(12):2227-2238. https://doi.org/10.1007/s00216-023-04633-7
30. Jeanneret F, Tonoli D, Hochstrasser D, Saurat J-H, Sorg O, Boccard J, et al. Evaluation and identification of dioxin exposure biomarkers in human urine by high-resolution metabolomics, multivariate analysis and in vitro synthesis. Toxicol Lett 2016;240(1):22-31. http://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.10.004
31. Zhang JJ, Zheng Y, Vermeulen R, Liu XL, Dai Y, Hu W, et al. Urinary Amino-PAHs in relation to diesel engine emissions and urinary mutagenicity. Int J Hyg Environ Health 2023;253:114223. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114223
32. Yan P, Kong L, Qin T, Luo Z, Zhang X, Tie C. Disturbance of OH-PAH metabolites in urine induced by single PAH lab exposure. Environ Sci Pollut Res Int 2023;30(39):91226-91236. https://doi.org/10.1007/s11356-023-28600-y
33. Oliveira M, Capelas S, Delerue-Matos C, Morais S. Grill Workers Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Levels and Excretion Profiles of the Urinary Biomarkers. Int J Environ Res Public Health 2020;18(1):230. https://doi.org/10.3390/ijerph18010230
34. Wallace MA, Pleil JD, Oliver KD, Whitaker DA, Mentese S, Fent KW, et al. Non-targeted GC/MS analysis of exhaled breath samples: Exploring human biomarkers of exogenous exposure and endogenous response from professional firefighting activity. J Toxicol Environ Health A 2019;82(4):244-260. https://doi.org/10.1080/15287394.2019.1587901
35. Chen JC, Goodrich JA, Walker DI, Liao J, Costello E, Alderete TL, et al. Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and high-throughput proteomics in Hispanic youth. Environ Int 2024;186:108601. https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108601
36. Arredondo EA, Tunc E, Mehta D, Yoo JY, Yilmaz HE, Emren SV, et al. PFAS and their association with the increased risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. Toxicol Sci 2024;200(2):312-323. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae065

37. Manojkumar Y, Pilli S, Rao PV, Tyagi RD. Sources, occurrence and toxic effects of emerging per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS). Neurotoxicol Teratol 2023;97:107174. https://doi.org/10.1016/j.ntt.2023.107174
38. Zeng T, Chen X, van de Lavoir M, Robeyns R, Zhao L, Delgado MDM, et al. Serum untargeted lipidomic characterization in a general Chinese cohort with residual per-/polyfluoroalkyl substances by liquid chromatography-drift tube ion mobility-mass spectrometry. Sci Total Environ 2024;15(929):172483. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172483
39. Boogaard PJ. Human Biomonitoring of Low-Level Benzene Exposures. Crit Rev Toxicol 2022;52(10):799-810. https://doi.org/10.1080/10408444.2023.2175642
40. Luo N, Chen J, Chen X, Wang M, Niu X, Chen G, et al. Toxicity evolution of triclosan during environmental transformation and human metabolism: Misgivings in the post-pandemic era. Environ Int 2024;190:108927. https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108927
41. Lv Y, Rui C, Dai Y, Pang Q, Li Y, Fan R, et al. Exposure of children to BPA through dust and the association of urinary BPA and triclosan with oxidative stress in Guangzhou, China. Environ Sci Process Impacts 2016;18(12):1492-1499. https://doi.org/10.1039/C6EM00472E
42. Nowak K, Ratajczak–Wrona W, Górska M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. Mol Cell Endocrinol 2018;474:238-251. https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.014
43. Kim JH, Moon N, Heo SJ, Jeong YW, Kang DR. Repeated measurements and mixture effects of urinary bisphenols, parabens, polycyclic aromatic hydrocarbons, and other chemicals on biomarkers of oxidative stress in pre-and postpartum women. Environ Pollut 2024;342:123057. https://doi.org/0.1016/j.envpol.2023.123057
44. Silva JG, Burached DR, Suguieda EHV, Macedo GE, Mascarenhas AN. Disruptores endócrinos ambientais e obesidade: uma revisão de coortes. BJHR 2024;7(4):e72273 https://doi.org/10.34119/bjhrv7n4-414.
45. Herrera-Moreno JF, Medina-Díaz IM, Bernal-Hernández YY, Barrón-Vivanco BS, González-Arias CA, Moreno-Godínez ME, et al. Organophosphorus pesticide exposure biomarkers in a Mexican population. Environ Sci Pollut Res Int 2021;28(36):50825-50834. http://doi.org/10.1007/s11356-021-14270-1
46. Jayatilaka NK, Restrepo P, Davis Z, Vidal M, Calafat AM, Ospina M. Quantification of 16 urinary biomarkers of exposure to flame retardants, plasticizers, and organophosphate insecticides for biomonitoring studies. Chemosphere 2019;235: 481-449 http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.181
47. Heffernan AL, Thompson K, Eaglesham G, Vijayasarathy S, Mueller JF, Sly PD, et al. Rapid, automated online SPE-LC-QTRAP-MS/MS method for the simultaneous analysis of 14 phthalate metabolites and 5 bisphenol analogues in human urine. Talanta 2016;1(151):224-233. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.01.037
48. Vu THV, Lim HH, Shin HS. Determination of 15 biomarkers of endocrine disrupting chemicals in human saliva by gas chromatography–mass spectrometry. Bull Korean Chem Soc 2020;41(4):424-432. https://doi.org/10.1002/bkcs.11986
49. Huang HB, Pan WH, Chang JW, Chiang HC, Guo YL, Jaakkola JJ, et al. Does exposure to phthalates influence thyroid function and growth hormone homeostasis? The Taiwan Environmental Survey for Toxicants (TEST) 2013. Environ Res 2017;153:63-72. https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.11.014
50. Liang M, Gao Y, Shen Y, Zhang X, Gu J, Ji G. Serum metabolism distribution in individuals exposed to dioxins: A case study of residents near the municipal solid waste incinerators in China. Sci Total Environ 2024;947:174431. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.174431
51. Park S, Shim M, Lee G, You YA, Kim SM, Hur YM, et al. Urinary metabolite biomarkers of pregnancy complications associated with maternal exposure to particulate matter. Reprod Toxicol 2024;124:108550. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108550
52. Yan Q, Liew Z, Uppal K, Cui X, Ling C, Heck JE, et al. Maternal serum metabolome and traffic-related air pollution exposure in pregnancy. Environ Int 2019;130:104872 https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.066
53. Zhang JD, Le MN, Hill KJ, Cooper AA, Stuetz RM, Donald WA. Identifying robust and reliable volatile organic compounds in human sebum for biomarker discovery. Anal Chim Acta 2022;1233:340506. https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.340506
54. Romero G. Uso de compuestos potencialmente tóxicos en el contexto de la pandemia por COVID-2019. Salus 2022;25(3):6-7. https://doi.org/10.54139/salus.v25i3.125
55. Hossain MZ, Feuerstein ML, Gu Y, Warth B. Scaling up a targeted exposome LC-MS/MS biomonitoring method by incorporating veterinary drugs and pesticides. Anal Bioanal Chem 2024;416(19):4369-4382. https://doi.org/10.1007/s00216-024-05374-x.
56. de Jesus JR, Arruda M. Human disease biomarkers: challenges, advances, and trends in their validation. J Integr OMICS 2021;11(2):18-30. https://doi.org/10.5584/jiomics.v11i2.207
57. Macheka LR, Palazzi P, Iglesias-González A, Zaros C, Appenzeller BM, Zeman FA. Exposure to pesticides, persistent and non– persistent pollutants in French 3.5-year-old children: Findings from comprehensive hair analysis in the ELFE national birth cohort. Environ Int 2024;190:108881. https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108881
58. Llop S, Murcia M, Iñiguez C, Roca M, González L, Yusà V, et al. Distributions and determinants of urinary biomarkers of organophosphate pesticide exposure in a

prospective Spanish birth cohort study. Environ Health 2017;16(1):46. https://doi.org/10.1186/s12940-017-0255-z

59. Vera-Herrera L, Sadutto D, Picó Y. Non-Occupational Exposure to Pesticides: Experimental Approaches and Analytical Techniques. Molecules 2021;26:3688. https://doi.org/10.3390/molecules26123688
60. Neveu V, Moussy A, Rouaix H, Wedekind R, Pon A, Knox C, et al. Exposome-Explorer: a manually-curated database on biomarkers of exposure to dietary and environmental factors. Nucleic Acids Res 2017;45(D1):D979-D984. http://doi.org/10.1093/nar/gkw980
61. Gurrani S, Prakasham K, Huang PC, Wu MT, Wu CF, Lin YC, et al. Simultaneous biomonitoring of volatile organic compounds' metabolites in human urine samples using a novel in-syringe based fast urinary metabolites extraction (FaUMEx) technique coupled with UHPLC-MS/MS analysis. Chemosphere 2023;329:138667. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138667
62. Gunathilake TM, Sampath U, Yern C, Kadokami K. An overview of organic contaminants in indoor dust, their health impact, geographical distribution and recent extraction/analysis methods. Environ Geochem HLTH 2022;44(3):677-713. https://doi.org/10.1007/s10653-021-01013-x
63. Giannoukos S, Agapiou A, Brkić B, Taylor S. Volatolomics: A broad area of experimentation. J Chromatogr B Biomed Appl 2019;(1105):136-147 https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.12.015
64. Schrott R, Song A, Ladd-Acosta C. Epigenetics as a biomarker for early-life environmental exposure. Curr. Environ. Health Rep 2022;9(4):604-624. https://doi.org/10.1007/s40572-022-00373-5.
65. Marques H, Cruz-Vicente P, Rosado T, Barroso M, Passarinha LA, Gallardo E. Recent Developments in the Determination of Biomarkers of Tobacco Smoke Exposure in Biological Specimens: A Review. Int J Environ Res Public Health 2021;18:1768. https://doi.org/10.3390/ijerph18041768
66. Kerrigan S. Sampling, storage and stability. In Clarke's Analytical Forensic Toxicology; Pharmaceutical Press: London, UK, 2011; pp. 445–457. [citado 30 abr 2024]. Disponible en: https://www.semanticscholar.org/paper/Sampling-%2C-storage-and-stability-Kerrigan/a919b24c9667844c627ab9f61df157bc0856dff2
67. Committee of Systematic Toxicological Analysis Recommendations on Sample Collection. Int Assoc Forensic Toxicol 2008; XXIX(1):1–7. [citado 30 abr 2024]. Disponible en: https://www.tiaft.org/data/uploads/documents/tiaft-sta-recommendations-on-sample-collection.pdf
68. Hsu JF, Chang WC, Ho WY, Liao PC. Exploration of long-term exposure markers for phthalate esters in human hair using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Chim Acta 2022;(1200):339610. https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.339610.
69. Kataoka H, Kaji S, Moai M. Risk Assessment of Passive Smoking Based on Analysis of Hair Nicotine and Cotinine as Exposure Biomarkers by In-Tube Solid-Phase Microextraction Coupled On-Line to LC-MS/MS. Molecules 2021;(26):7356. https://doi.org/10.3390/molecules26237356
70. Kataoka H, Miyata S, Ehara K. Simultaneous Determination of Tobacco Smoke Exposure and Stress Biomarkers in Saliva Using In-Tube SPME and LC-MS/MS for the Analysis of the Association between Passive Smoking and Stress. Molecules 2024;(29):4157. https://doi.org/10.3390/molecules29174157
71. Fernández-Cruz T, Álvarez-Silvares E, Domínguez-Vigo P, Simal-Gándara J, Martínez-Carballo E. Prenatal exposure to organic pollutants in northwestern Spain using non-invasive matrices (placenta and meconium). Sci Total Environ 2020;731: 138341. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138341.
72. Palmer RF, Heilbrun L, Camann D, Yau A, Schultz S, Elisco V, et al. Organic Compounds Detected in Deciduous Teeth: A Replication Study from Children with Autism in Two Samples. J Environ Public Health 2015;862414. https://doi.org/10.1155/2015/862414
73. Wu X, Lintelmann J, Klingbeil S, Li J, Wang H, Kuhn E, et al. Determination of air pollution-related biomarkers of exposure in urine of travellers between Germany and China using liquid chromatographic and liquid chromatographic-mass spectrometric methods: a pilot study. Biomarkers 2017;22(6):525-536. https://doi.org/10.1080/1354750X.2017.1306753.
74. Gupta MK, Jain R, Singh P, Ch R, Mudiam MK. Determination of Urinary PAH Metabolites Using DLLME Hyphenated to Injector Port Silylation and GC-MS-MS. J Anal Toxicol 2015;39(5):365-373. https://doi.org/10.1093/jat/bkv023.
75. Hu H, Liu B, Yang J, Lin Z, Gan W. Sensitive determination of trace urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene using ionic liquids-based dispersive liquid-liquid microextraction followed by chemical derivatization and high performance liquid chromatography-high resolution tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Appl 2016;1027:200-206. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.05.041.
76. Martinefski M, Feizi N, Lunar ML, Rubio S. Supramolecular solvent-based high-throughput sample treatment platform for the biomonitoring of PAH metabolites in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Chemosphere 2019;237:124525. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124525.
77. Li GX, Duan YY, Wang Y, Bian LJ, Xiong MR, Song WP, et al. Potential urinary biomarkers in young adults with short-term exposure to particulate matter and bioaerosols identified using an unbiased metabolomic approach. Environ Pollut 2022;15;305:119308. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119308.
78. Caballero-Casero N, Castro G, Bastiaensen M, Gys C, van Larebeke N, Schoeters G, et al. Identification of chemicals of emerging concern in urine of Flemish adolescents using a new suspect screening workflow for LC-QTOF-MS. Chemosphere 2021;280:130683. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130683.

79. Brajenović N, Karačonji IB, Bulog A. Evaluation of Urinary Btex, Nicotine, and Cotinine as Biomarkers of Airborne Pollutants in Nonsmokers and Smokers. J Toxicol Environ Health A 2015;78(17):1133-1136. https://doi.org/10.1080/15287394.2015.1066286
80. Li YJ, Ding WH. Determination of benzotriazole and benzothiazole derivatives in human urine by eco-friendly deep eutectic solvent-based ultrasound-assisted liquid-liquid microextraction followed by ultrahigh performance liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. Environ Pollut 2021;284:117530. https://doi.org/ 10.1016/j.envpol.2021.117530.
81. Kuang H, Li Y, Jiang W, Wu P, Tan J, Zhang H, et al. Simultaneous determination of urinary 31 metabolites of VOCs, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, and trans-3'-hydroxycotinine by UPLC-MS/MS: 13C- and 15N-labeled isotoped internal standards are more effective on reduction of matrix effect. Anal Bioanal Chem 2019;411(29):7841-7855. https://doi.org/10.1007/s00216-019-02202-5.
82. Hu L, Tao Y, Luo D, Feng J, Wang L, Yu M, et al. Simultaneous biomonitoring of 15 organophosphate flame retardants metabolites in urine samples by solvent induced phase transition extraction coupled with ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Chemosphere 2019;233:724-732. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.242.
83. Vernerová A, Krčmová LK, Heneberk O, Radochová V, Strouhal O, Kašparovský A, et al. Chromatographic method for the determination of inflammatory biomarkers and uric acid in human saliva. Talanta 2021;233:122598. http://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122598
84. López-Rabuñal A, Lendoiro E, González-Colmenero E, Concheiro-Guisán A, Concheiro-Guisán M, Peñas-Silva P, et al. Assessment of Tobacco Exposure During Pregnancy by Meconium Analysis and Maternal Interview, J Anal Toxicol 2020;44(8):797-802. https://doi.org/10.1093/jat/bkaa027
85. Fernández MF, Mustieles V, Suárez B, Reina-Pérez I, Olivas-Martinez A, Vela-Soria F. Determination of bisphenols, parabens, and benzophenones in placenta by dispersive liquid-liquid microextraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry. Chemosphere 2021;274:129707 http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129707
86. Dias CM, Menezes HC, Cardeal ZL. Use of exhaled air as an improved biomonitoring method to assess perchloroethylene short-term exposure. Environ Res 2017;156:108-112. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.025.
87. Grova N, Hardy EM, Meyer P, Appenzeller BM. Analysis of tetrahydroxylated benzo[a]pyrene isomers in hair as biomarkers of exposure to benzo[a]pyrene. Anal Bioanal Chem 2016;408(8):1997-2008. https://doi.org/10.1007/s00216-016-9338-x.
88. Valvi D, Walker DI, Inge T, Bartell SM, Jenkins T, Helmrath M, et al. Environmental chemical burden in metabolic tissues and systemic biological pathways in adolescent bariatric surgery patients: A pilot untargeted metabolomic approach. Environ Int 2020;143:105957. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105957.
89. World Health Organization. Human biomonitoring: facts and figures. No. WHO/EURO: 2015-3209-42967-60040. World Health Organization. Regional Office for Europe, 2015. [citado 30 abr 2024]. Disponible en: https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2015-3209-42967-60040
90. Hays SM, Aylward LL, Blount BC. Variation in urinary flow rates according to demographic characteristics and body mass index in NHANES: potential confounding of associations between health outcomes and urinary biomarker concentrations. EHP 2015;123(4):293-300. https://doi.org/10.1289/ehp.1408944
91. Kuiper JR, O'Brien KM, Ferguson KK, Buckley JP. Urinary specific gravity measures in the U.S. population: Implications for the adjustment of non-persistent chemical urinary biomarker data. Environ Int 2021;156:106656. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106656.
92. Kanu AB. Recent developments in sample preparation techniques combined with high-performance liquid chromatography: A critical review. J Chromatogr A 2021;1654:462444. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462444
93. Zambonin C, Aresta A. Recent Applications of Solid Phase Microextraction Coupled to Liquid Chromatography. Separations 2021;8(3):34. https://doi.org/10.3390/separations8030034
94. Nazyropoulou C, Samanidou V. Stir bar sorptive extraction applied to the analysis of biological fluids. Bioanalysis 2015;7(17):2241-2250. https://doi.org/10.4155/bio.15.129.
95. Dugheri S, Mucci N, Bonari A, Marrubini G, Cappelli G, Ubiali D, et al. Liquid phase microextraction techniques combined with chromatography analysis: a review. Acta Chromatogr 2020;32(2):69-79. https://doi.org/10.1556/1326.2019.00636
96. Baduel C, Mueller JF, Tsai H, Ramos MJG. Development of sample extraction and clean-up strategies for target and non-target analysis of environmental contaminants in biological matrices. J Chromatogr A 2015;1426:33-47. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.11.040.
97. Zhu H, Chinthakindi S, Kannan K. A method for the analysis of 121 multi-class environmental chemicals in urine by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr A 2021;1646:462146. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462146
98. Stróżyńska M, Schuhen K. Extraction and derivatization for perfluorocarboxylic acids in liquid and solid matrices: A review. Anal Sci Adv 2020;2(7-8):343-353. https://doi.org/10.1002/ansa.202000089.
99. Savelieva EI. Scopes of bioanalytical chromatography–mass spectrometry. J Anal Chem 2021;76:1198-1210. https://doi.org/10.1134/S106193482108013X

ÍNDICE POR AUTORES

A

Aguilera, Benito

véase Pacheco-Coello, Franklin 2024;27(2):50-56

B

Blanco, Gabriela

véase Hernández, Celsy 2024;27(1):15-24

Belisario Gómez, Inirida

véase Guanique, Estefania 2024;27(1):25-30

C

Camacaro, Mairim

Multidrogoresistencia y detección de biopelículas en cepas de Pseudomonas aeruginosa en un Hospital de Caracas, Venezuela. 2024;27(2):57-64

Carolla, Carmen

Prospectiva ecogerencial en la gestión pública de desechos sólidos en la Universidad Central de Venezuela, para producir abono orgánico 2024;27(1):2-14

Crespo, Francis

véase Guanique, Estefania 2024;27(1):25-30

Cruz, Norelys

véase Hernández, Celsy 2024;27(1):15-24

D

Díaz, Kelyn

véase Hernández, Celsy 2024;27(1):15-24

Díaz, Shasbleidy

véase Peña, Sheilar 2024;27(2):65-77

De Sanctis, Juan Bautista

véase Guanique, Estefania 2024;27(1):25-30

Duarte, Luis

véase Villasmil Bastidas, Saúl 2023;26(1):2-11

F

Figueroa, Daniel

véase Pacheco-Coello, Franklin 2024;27(2):50-56

Flores, Maiqui

véase Pacheco-Coello, Franklin 2024;27(2):50-56

Freitas, Luisa

véase Guanique, Estefania 2024;27(1):25-30

G

Garcés, María Fatima

Editorial 2024;27(1):1

Editorial 2024;27(2):43

Gamboa, Ana

véase Pacheco-Coello, Franklin 2024;27(2):50-56

García, Alexis

véase Guanique, Estefania 2024;27(1):25-30

Guanique, Estefania

Perfil inmunológico en individuos adultos venezolanos con infección aguda por SARS–CoV-2 2024;27(1):25-30

Gutiérrez, Joel

véase Pacheco-Coello, Franklin 2024;27(2):50-56

H

Hernández, Celsy

Evaluación del desempeño analítico y rendimiento en la identificación y cuantificación de los elementos formes de la orina del autoanalizador FUS-2000 2024;27(1):15-24

M

Martínez Dianny

véase Camacaro, Mairim 2024;27(2):57-64

Martínez, Wendy

véase Guanique, Estefania 2024;27(1):25-30

Martínez, William

véase Hernández, Celsy 2024;27(1):15-24

Mayora, Soriuska

véase Guanique, Estefania 2024;27(1):25-30

Medina, Christian

véase Guanique, Estefania 2024;27(1):25-30

Mendoza, María

véase Hernández, Celsy 2024;27(1):15-24

P

Pacheco-Coello, Franklin

Cuantificación e identificación de microplásticos en donanates de sangre del Hospital "Lcdo. José María Benítez", 2023-2024 2024;27(2):50-56

Palencia, Aura

véase Romero, Gabriela 2024;27(2):78-93

Pérez de Suárez, Eva

Semblanza del profesor Carlos Santacruz Fernández 2024;27(2):44-49

Piedra, Isidro

véase Pérez de Suárez, Eva 2024;27(2):44-49

Peña, Sheilar

Panorama de la normalización enfocada a los laboratorios clínicos de la región Latinoamericana 2024;27(2):65-77

R

Ramos, Jonattan

véase Hernández, Celsy 2024;27(1):15-24

Rangel, Hellen

Bioriesgos en laboratorios clínicos certificados bajo la norma ISO 9001:2015 en Venezuela 2024;27(1):31-40

Romero, Gabriela

Métodos cromatográficos en el análisis de biomarcadores de exposición a contaminantes ambientales 2024;27(2):78-93

S

Sira, Jhoan

véase Peña, Sheilar 2024;27(2):65-77

U

Urdaneta, Juan de Dios

véase Peña, Sheilar 2024;27(2):65-77

véase Ross, Valerie 2023;26(2):38-44

García Piñero, Alexis

véase Mayora Hernández, Soriuska 2023;26(2):45-50

M

Martínez Vázquez, Wendy

véase Mayora Hernández, Soriuska 2023;26(2):45-50

Mayora Hernández, Soriuska

Estudio piloto del efecto del tipo y conservación de la muestra y método, en la medición de la concentración de las fracciones C3 Y C4 del complemento. 2023;26(2):45-50

Medina García, Christian

véase Mayora Hernández, Soriuska 2023;26(2):45-50

P

Pestana, José

véase Rangel, Hellen 2023;26(1):12-21

R

Rangel, Hellen

Polimorfismo GLY972ARG del gen IRS1 en pacientes con obesidad mórbida 2023;26(1):12-21

Rodríguez, Jesús Manuel

Bioquímica Aplicada para diagnósticos comunes 2023;26(1):29-34

Ross, Valerie

Cuantificación de los niveles de carga viral de SARS-CoV-2 por PCR en tiempo real en individuos referidos al instituto nacional de higiene "Rafael Rangel" 2023;26(2):38-44

U

Uribe Padrón, José

véase Villasmil Bastidas, Saúl 2023;26(1):2-11

V

Villamizar Aldana, Blanca

véase Villasmil Bastidas, Saúl 2023;26(1):2-11

Villasmil Bastidas, Miriam

véase Villasmil Bastidas, Saúl 2023;26(1):2-11

Villasmil Bastidas, Saúl

Comportamiento de parámetros inflamatorios en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el período 2020-2021 2023;26(1):2-11

ÍNDICE POR TITULOS 2024

B

Bioriesgos en laboratorios clínicos certificados bajo la norma ISO 9001:2015 en Venezuela — 2024;27(1):31-40

C

Cuantificación e identificación de microplásticos en donanates de sangre del Hospital "Lcdo. José María Benítez", 2023-2024 — 2024;27(2):50-56

M

Métodos cromatográficos en el análisis de biomarcadores de exposición a contaminantes ambientales — 2024;27(2):78-93

Multidrogoresistencia y detección de biopelículas en cepas de Pseudomonas aeruginosa en un Hospital de Caracas, Venezuela. — 2024;27(2):57-64

E

Evaluación del desempeño analítico y rendimiento en la identificación y cuantificación de los elementos formes de la orina del autoanalizador FUS-2000 — 2024;27(1):15-24

P

Panorama de la normalización enfocada a los laboratorios clínicos de la región Latinoamericana — 2024;27(2):65-77

Perfil inmunológico en individuos adultos venezolanos con infección aguda por SARS–CoV-2 — 2024;27(1):25-30

Prospectiva ecogerencial en la gestión pública de desechos sólidos en la Universidad Central de Venezuela, para producir abono orgánico — 2024;27(1):2-14

S

Semblanza del profesor Carlos Santacruz Fernández — 2024;27(2):44-49

P

Polimorfismo -31118 G/A (*rs1761667*) del gen del receptor CD36 y las variantes 388 T/C (*rs429358*) y 526 C/T (*rs7412*) del gen de la APO-E en individuos obesos — 2023;26(2):51-59

Polimorfismo GLY972ARG del gen IRS1 en pacientes con obesidad mórbida — 2023;26(1):12-21

ÍNDICE PALABRAS CLAVE AÑO 2024

A

Abono 2024;27(1):2-14
Análisis 2024;27(2):65-77
Automatización 2024;27(1):15-24

B

Biomarcadores 2024;27(2):78-93
Biopelículas 2024;27(2):57-64
Bioseguridad 2024;27(1):31-40

C

Calidad 2024;27(2):65-77
Citoquinas 2024;27(1):25-30
Clínicos 2024;27(2):65-77
Contaminantes ambientales 2024;27(2):78-93
COVID-19 2024;27(1):25-30
Cromatografía 2024;27(2):78-93

D

Desechos sólidos 2024;27(1):2-14
Desempeño analítico 2024;27(1):15-24
DIRUI FUS-2000 2024;27(1):15-24
Donantes 2024;27(2):50-56

E

Examen simple de orina 2024;27(1):15-24

G

Gestión Pública 2024;27(1):2-14

L

Laboratorio Clínico 2024;27(1):31-40
Laboratorios 2024;27(2):65-77
Latinoamérica 2024;27(2):65-77

M

Microplásticos 2024;27(2):50-56
Multidrogoresistencia 2024;27(2):57-64

N

Normalización 2024;27(2):65-77

P

Pirólisis 2024;27(2):50-56
Polímeros 2024;27(2):50-56
Prospectiva ecogerencial 2024;27(1):2-14
Pseudomonas aeruginosa 2024;27(2):57-64

R

Rendimiento analítico 2024;27(1):15-24
Riesgo biológico (bioriesgo) 2024;27(1):31-40

S

Seguridad y Salud en el Trabajo 2024;27(1):31-40
Sistemas de Gestión de la Calidad 2024;27(1):31-40
Subpoblaciones linfocitarias 2024;27(1):25-30

T

Toxicología ambiental 2024;27(2):78-93

U

Uroanálisis 2024;27(1):15-24
RT-qPCR 2023;26(2):60-66

S

SARS-CoV-2 2023;26(1):2-11
2023;26(2):38-44
2023;26(2):60-66
Suero 2023;26(2):45-50

AGRADECIMIENTO PARA LOS ÁRBITROS DE 2024

La contribución de los árbitros es esencial para mantener y mejorar la calidad de los trabajos publicados en la Revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas. Por esta razón queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a los colegas quienes han dedicado tiempo y esfuerzo para el arbitraje de los trabajos publicados en nuestra revista durante el año 2024.

Daría Camacho
Diana Graterol
Elizabeth Ferrer
German González
Hellen Rangel
Lizet Bou Rached
Maria Luisa Núñez
Mercedes Panizo
Valmore Rodríguez
Xiomara Moreno
Yaceli Bustamante
Yarlenis Castro

INFORMACION PARA LOS AUTORES

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, publica artículos originales, revisiones, cartas al editor y comunicaciones breves relacionadas con biología humana, bioanálisis y áreas afines, que contribuyan al avance de la investigación y difusión científica.

Envío del Trabajo

El autor debe enviar un original del artículo, con una carta de presentación firmada por todos los autores como constancia escrita que han contribuido en el diseño, ejecución, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y, en la revisión crítica del contenido del artículo original a ser publicado. Debe dejar constancia que el trabajo no ha sido publicado ni enviado a otra revista. También indicar el orden de los autores y el autor de correspondencia con su dirección y correo electrónico. Los autores cuando presentan el manuscrito, deben revelar todas las entidades financieras y las relaciones personales que puedan haber influido en el trabajo, es decir deben declarar explícitamente si existen o no conflicto de intereses.

La revista utiliza en forma preferencial el sistema electrónico, por lo tanto debe acompañar el envío de un CD, en "Word for Windows®", en cuya etiqueta se indique el nombre del autor principal.

Sistema de Arbitraje

Todos los artículos originales pasan por un proceso de arbitraje externo, realizado por tres árbitros con experticia en el tema específico. Las revisiones igualmente son evaluadas por especialistas. La decisión se tomará de acuerdo a la opinión de los árbitros aprobada por el Comité Editorial. La autoría del artículo y el arbitraje, son del dominio exclusivo del Comité Editorial. Los autores recibiránla opinión de los árbitros con las recomendaciones por parte del Comité en cuanto a modificaciones de forma y redacción. Las respuestas deben enviarse en un lapso prudencial, con una carta donde el autor señale las modificaciones realizadas y argumente aquellas que no considera adecuadas.

Normas Editoriales

Todas las partes del manuscrito deben estar escritas a doble espacio. Cada sección comenzará en página nueva, todas numeradas, con la siguiente secuencia: página del título, nombre completo de los autores (sin títulos profesionales), dirección de la(s) institución(es) donde fue realizado, y señalar con números consecutivos la que corresponde a cada autor.

Los artículos originales deben guardar la siguiente estructura:

Título en español e inglés (corto, no más de 15 palabras, 75 caracteres), Titulillo en español Resumen y Palabras Clave en español e inglés), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias. Cuadros e Ilustraciones. Cada sección debe comenzar en hoja aparte, así como también los cuadros e Ilustraciones con sus respectivos pies o epígrafe.

Resumen debe establecer los objetivos del estudio, los procedimientos básicos (selección, métodos de observación y análisis) los hallazgos más importantes, proporcionar datos específicos y, significación estadística y las conclusiones principales sobre la base de los resultados del estudio.

No debe contener referencias ni siglas que no estén identificadas. El límite máximo son 250 palabras y no debe ser estructurado. Al final del resumen deben estar 3 a 10 palabras clave, que incluyan descriptores en inglés, de la lista del "Medical Subject Headings (MeSH) y en español de la lista de "descriptores en Ciencias de la Salud" (DECS).

Introducción expresa el propósito del artículo, los antecedentes internacionales y nacionales, mediante referencias actualizadas. En el últimopárrafo de la introducción debe aparecer en forma clara y precisa el objetivo del estudio.

Metodología describa claramente como se eleccionaron los sujetos que participaron en el estudio, edad, sexo y otras características importantes. En los manuscritos de revisión se incluirá una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar o extraer los datos.

Los estudios con humanos deben dejar constancia escrita de la aprobación por parte del Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación, así como el consentimiento de los individuos que participaron y, evitar en todo momento que puedan ser identificados, tener especial cuidado con las fotografías. Cuando se trate de experimentos con animales, mencione si se cumplieron las normas de la institución acerca del cuidado y uso de animales en el laboratorio.

Describa los métodos estadísticos con detalle suficiente para que puedan verificarse los resultados. Defina los términos, las abreviaturas y los símbolos estadísticos. Cuando sea posible, cuantifique los resultados y preséntelos con indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (como intervalos de confianza).

Resultados. Presente los resultados en el texto, cuadros, ilustraciones y figuras en una secuencia lógica. No repita en el texto la información que contienen los cuadros y figuras, sólo destaque lo más importante. Utilice en esta sección el tiempo pretérito.

Discusión. Destaque los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de los resultados. Cuídese de no repetir la información ya presentada en las secciones anteriores. Relacione las observaciones con la de otros estudios internacionales y nacionales, incorporando en la discusión el análisis de las referencias bibliográficas actualizada relacionadas con el estudio. Establezca el nexo entre las conclusiones y los objetivos del estudio, y cierre la discusión con la conclusión más importante del estudio o con la propuesta de nuevas hipótesis, cuandoestén justificadas.

Las Revisiones pueden ser solicitadas por el Editor preferentemente a especialistas sobre un tema de importancia científica en la actualidad, pero también se aceptan revisiones de autores, las cuales seguirán el proceso de arbitraje externo En la revista también se publican reportes cortos de hallazgos de interés para el ámbito de la revista, así como casos clínicos cuya ocurrencia sea un verdadero hallazgo.

Las cartas al editor, por lo general están referidos a comentarios de artículos recientes publicados en la revista y su extensión no debe ser mayor a dos páginas.

Cuadros. Cada cuadro debe escribirse a doble espacio, sin líneas verticales ni horizontales internas y en hoja aparte. Numérelos consecutivamente con números arábigos y asigne un título breve en minúscula. Cada columna llevará un encabezamiento corto o abreviado. En las notas al pie se explicarán todas las abreviaturas no usuales empleadas en el cuadro. Si incluye datos publicados o inéditos o de otra fuente, obtenga la autorización para reproducirlos y conceda el reconocimiento al autor. No incluya más de 5 cuadros, máximo de 5 columnas y 8 filas.

Ilustraciones (Figuras) Las figuras deben estar dibujadas en forma profesional (archivos electrónicos de las figuras en formato JPEG o GIF). Se numeran en forma consecutiva con números arábigos. Las fotografías deben ser en blanco y negro, con buen contraste, en papel satinado con las siguientes medidas 127x173 mm, sin exceder 203x 254 mm. Ubicar una por página, título breve y una leyenda que facilite la comprensión del contenido.

Agradecimientos Aparecen al final del texto, allí se incluyen las colaboraciones que deben ser reconocidos pero que no justifican la autoría, ayuda técnica, apoyo financiero y material y las relaciones que puedan suscitar conflicto de intereses.

Referencias. Las referencias bibliográficas dan el soporte científicoal estudio realizado, por lo tanto deben ser recientes, preferiblemente de los últimos cinco años. Las referencias internacionales y nacionales constituyen antecedentes del estudio que se está publicando, de esta manera, también reconocemos la labor de los investigadores venezolanos que han aportado al tema en estudio. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden como se mencionan por primera vez en el texto. Cite cuidadosamente en el texto, cuadros y figuras todas las referencias con un número entre paréntesis. Cuide que la escritura reproduzca fielmente el artículo original y vigile la escritura en inglés, para evitar cometer errores al transcribir la información.

Las referencias bibliográficas en Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, siguen el estilo de las normas de Vancouver. (http://www.icmje.org.). Abrevie los títulos de las revistas de acuerdo con el estilo del Index Medicus y consulte la lista de revistas indizadas en (http://www.nlm.nih.gov). No se aceptan como referencias resúmenes. Los artículos aceptados pero que todavía no se han publicado, se indican como "en prensa", con la información de la revista donde fue aceptado.

Ejemplos de referencias:

Artículos de revista

Enumere los primeros seis autores y añada la expresión "*et al*"

1. Artículo de revista ordinario

Bremer AA, Byrd RS, Auinger P. Racial trends in sugar sweetened beverage consumption among US adolescents: 1988-2004. Int J Adolesc Med Health 2011; 23(3):279-86.

Libros

2. Individuos como autor:

Casademunt J. Sobrepeso y obesidad infantil. Barcelona: Editorial Océano; 2005.

3. Editores como autor:

Alemán M, Bernabeu-Mestre JB, editores. Bioética y Nutrición. Alicante. Universidad de Alicante: Editorial Agua Clara; 2010.

4. Capítulo de libro:

López de Blanco M, Landaeta-Jiménez M. Los estudios de crecimiento y desarrollo físico en Venezuela. En: Fano V, Del Pino M, Cano S, compiladores.

Ensayo sobre crecimiento y desarrollo presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos. Buenos Aires: Paidos; 2011. p. 431-454

Material electrónico

5. Artículo de revista en Internet:

Vázquez de la Torre MJ, Vázquez Castellanos JL, Crocker Sagastume R. Hipertensión arterial en niños escolares con sobrepeso y obesidad. Respyn [Serie en Internet] 2011 Jul-Sep

[citada 5 nov 2011]; 12(3): [6 pantallas]. Se consigue en: URL: http://www.respyn.uanl.mx/xii/3/articulos/Hipertension_arterial.htm.

Para otros ejemplos de formato de referencias bibliográficas, los autores deberían consultar la página web: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Para cualquier otro tipo de información se sugiere consultar: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication Updated April 2010. http://www.icmje.org.

Antes de enviar el artículo, revise cuidadosamente las instrucciones a los autores y verifique si el artículo cumple con los requisitos editoriales de la revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas.

Artículo de revisión:

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por especialistas en el tema: ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos específicos relacionados al área del Bioanálisis.

El número máximo de autores es cuatro. El artículo requiere de, al menos, 40 referencias con prioridad de los últimos cinco (5) años. En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratara de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: página inicial, resumen, (en español y en inglés), introducción, texto, referencias bibliográficas. El cuerpo de las revisiones es libre, aunque es conveniente subdividirlo en secciones.

El autor o los autores de un artículo de revisión deben plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren una mayor o más profunda investigación. La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 6000 palabras, excluyendo las referencias.

Acta Científica
de la Sociedad Venezolana
de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 27 - No 2 2024

EDITORIAL
María Fátima Garcés..... 43

Biography of Profesor Carlos Santacruz Fernández
Eva Pérez de Suárez, Isidro Piedra Pérez..... 44

ORIGINAL ARTICLE:

Quantification and identification of microplastics in blood donations from the Hospital "Lcdo. José María Benítez", 2023-2024
Franklin Pacheco-Coello, Daniel Figueroa, Joel Gutiérrez, Benito Aguilera, Miqui Flores..... 50

Multidrug resistance and biofilm detection in *Pseudomonas aeruginosa* strains in a hospital in Caracas, Venezuela
Mairim Camacaro, Dianny Martínez, Ana Gamboa..... 57

Overview of Standardization focused on clinical laboratories in the Latin American region
Sheilar Teresa Peña Hernández, Shasbleidy Díaz González, Jhoan José Sira Carrasquero, Juan de Dios Urdaneta Sánchez..... 65

Chromatographic methods for analyzing biomarkers of exposure to environmental contaminants
Gabriela Romero, Aura Palencia, Rodolfo Contreras..... 78

INDEX BY AUTORS..... 94

INDEX BY TITLE..... 97

KEYWORD INDEX..... 98

AGRADECIMIENTO PARA LOS ÁRBITROS DE 2024..... 99

INFORMATION FOR THE AUTORS..... 100

Diseño y diagramación: Ana María Reyes, digivi@gmail.com
Soporte Web: Nexus Radical, Altemar Pérez, aperez@estudiopro.com