

La Número 1 entre las revistas biomédicas en Venezuela



/REV.MEDICAS



@RevistasMedicas

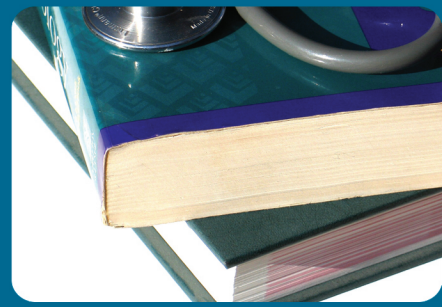
# AVFT®

## Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

Órgano Oficial de las Sociedades Venezolanas de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica

Sociedad Interamericana de Diabetes

Sociedad Latinoamericana de Síndrome Cardiometabólico



Manuel Velasco, Editor  
Volumen 36, Número 2, 2017  
ISSN 0798-0264  
Depósito Legal pp. 198202DF62

Registrada en los siguientes Índices y Bases de datos:  
REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)  
ELSEVIER - Scopus de Excerpta Medica  
SCIELO (Scientific Electronic Library Online)  
BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)  
LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)  
Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)  
LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)  
LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)  
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)  
REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)  
SABER - UCV  
CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso)  
EBSCO Publishing  
PROQUEST

# Revista Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

## En la primera posición dentro del área de Biomedicina

Gobierno Bolivariano de Venezuela

Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias



002 285

Caracas, 16 JUN. 2010


Ciudadano  
**Manuel Velasco**  
Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica  
Edificio Ciencias Básicas  
Calle Pirineo, Ofic. 328  
San José, Caracas.-

Nos dirigimos a usted en virtud de comunicarle los resultados de la Evaluación Integral a la que fue sometida su publicación, en el proceso que anualmente convoca el Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT).

En este sentido, la publicación **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**, correspondiente al **REG-1997000108**, obtuvo una calificación promedio total de **82,52 puntos**, quedando ubicada en la posición **1ª** dentro del área de Biomedicina. Estos resultados podrán ser consultados en la página web del FONACIT (<http://www.fonacit.gob.ve/convocatorias.asp?id=68>).

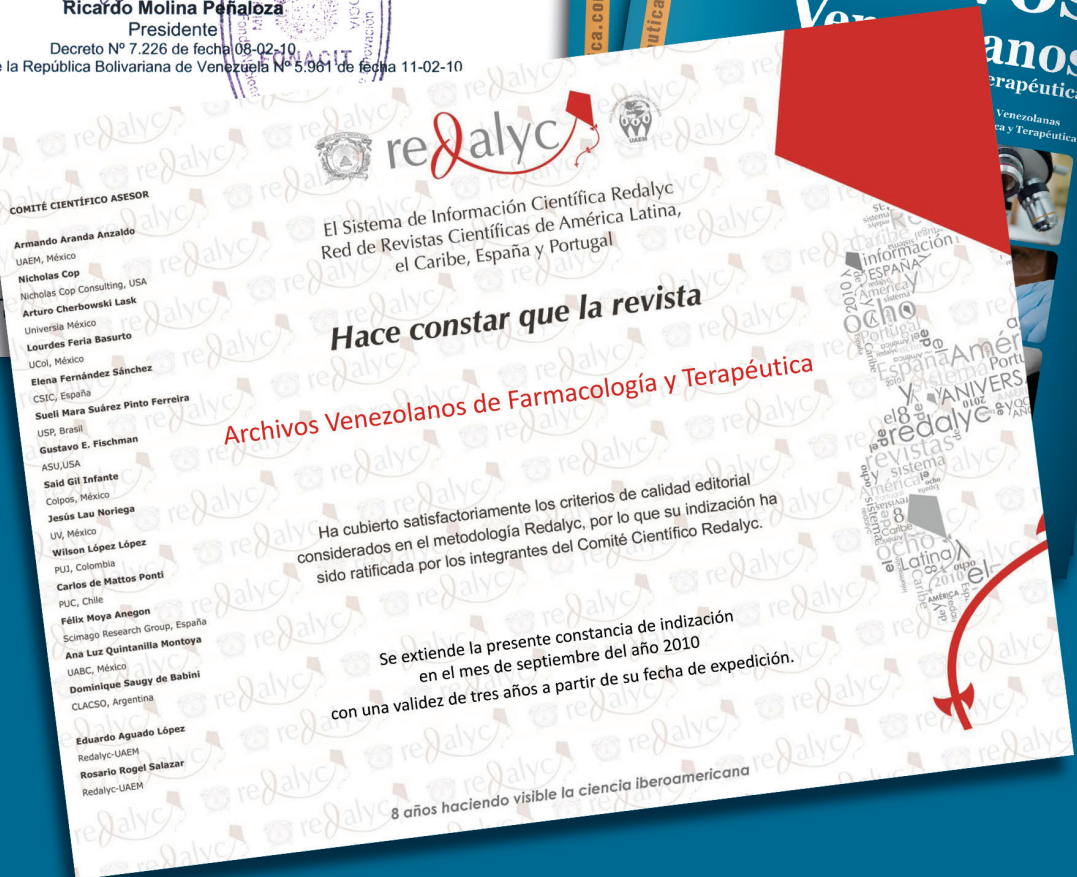
Asimismo, hemos considerado importante hacer de su conocimiento las opiniones que emitieron los árbitros externos que participaron en dicha evaluación, con la finalidad de que atendiendo a estas observaciones pueda mejorar la calidad y gestión de la revista que conduce. A continuación se anexan las transcripciones textuales de las observaciones emitidas por los evaluadores.

A la espera de sus consideraciones, le saluda cordialmente,

  
**Ricardo Molina Peñañoza**  
Presidente  
Decreto N° 7.226 de fecha 08-02-10.  
Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 5.961 de fecha 11-02-10

KG/LMR/lmr.-  
052-239  
24/05/2010

Torre Ministerial, esquina El Chorro, Av.



**reDalyc**  
El Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina,  
el Caribe, España y Portugal

**Hace constar que la revista**  
**Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**

Ha cubierto satisfactoriamente los criterios de calidad editorial considerados en el metodología Redalyc, por lo que su indización ha sido ratificada por los integrantes del Comité Científico Redalyc.

Se extiende la presente constancia de indización en el mes de septiembre del año 2010 con una validez de tres años a partir de su fecha de expedición.

8 años haciendo visible la ciencia iberoamericana

**COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR**

- Armando Aranda Anzaldo  
UAEM, México
- Nicholas Cop  
Nicholas Cop Consulting, USA
- Arturo Cherbowski Lask  
Universidad México
- Lourdes Feria Basurto  
UCol, México
- Elena Fernández Sánchez  
CSIC, España
- Sueli Mara Suárez Pinto Ferreira  
USP, Brasil
- Gustavo E. Fischman  
ASU, USA
- Said Gil Infante  
Colpos, México
- Jesús Lau Noriega  
UN, México
- Wilson López López  
PUJ, Colombia
- Carlos de Mattos Ponti  
PUC, Chile
- Félix Moya Aneón  
Scimago Research Group, España
- Ana Luz Quintanilla Montoya  
UAEB, México
- Dominique Saugy de Babini  
CLACSO, Argentina
- Eduardo Aguado López  
Redalyc-UAEM
- Rosario Rogel Salazar  
Redalyc-UAEM

# Contenido

**Aumento del malondialdehído  
y óxido nítrico en pacientes con EPOC**

***Increase of malondialdehyde and nitric oxide in COPD patients***

*Carlos Silva Paredes, Luis Bello, Sergia Linares, Valmore Bermúdez.*

33

**Notas técnicas: análisis de datos bajo condiciones de repetibilidad**

***Technical notes: Analysis of data under repeatability conditions***

*Aisha Hurtado, Aura Caldera, Balentina Milano, Carlos Ibarra, Alba Díaz, José Camacho, José Elías Villamizar, Omar Verde*

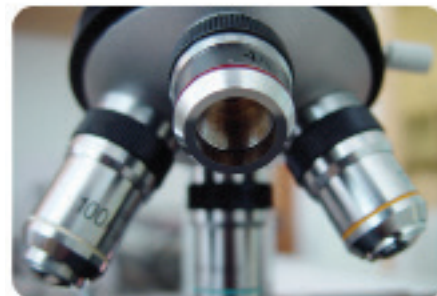
40

**Notas técnicas: análisis de datos bajo condiciones de reproducibilidad**

***Technical notes: Analysis of data under reproducibility conditions***

*Aisha Hurtado, Aura Caldera, Balentina Milano, Carlos Ibarra, Alba Díaz, José Camacho, José Elías Villamizar, Omar Verde*

44



Volumen 36, Número 2, 2017

ISSN 0798-0264

Depósito Legal pp.

198202DF62

[www.revistaavft.com.ve](http://www.revistaavft.com.ve)

[http://190.169.94.12/ojs/index.php/rev\\_aavft/issue/archive](http://190.169.94.12/ojs/index.php/rev_aavft/issue/archive)

e-mail: [revista.avft@gmail.com](mailto:revista.avft@gmail.com)

Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica  
Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas, Cátedra de Farmacología, piso 3, Esquina Pirineos, San José. Caracas - Venezuela.

Telfs.: (0212)5619871 - (0414)1361811  
(0414) 3805405 Fax: (0212)3214385

[www.revistaavft.com.ve](http://www.revistaavft.com.ve)

[http://190.169.94.12/ojs/index.php/rev\\_aavft/issue/archivo](http://190.169.94.12/ojs/index.php/rev_aavft/issue/archivo)

e-mail: revista.avft@gmail.com

**Historia de la revista:** AVFT nació en 1982 como una necesidad de tener en Venezuela y Latinoamérica de una revista científica que publique la investigación farmacológica básica y clínica de nuestro país y América Latina, así como la investigación en otras ciencias básicas como Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología e Inmunología. Simultáneamente con su creación, también se fundó la Sociedad Interamericana de Farmacología Clínica y Terapéutica y la Sociedad Venezolana de Farmacología y Terapéutica, inmediatamente AVFT se convirtió en el Órgano Oficial de las Sociedades Venezolanas de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Se solicitó la indización en el Index Médico Latinoamericano y luego AVFT fue seleccionada en los Índices Extramédicos de la Organización Mundial de la Salud y en el Latinoamericano de Revistas Científicas de la Universidad Autónoma de México. Desde hace una década el FONACIT y el CDCH la apoyan económicamente y la han seleccionada en el Núcleo de Revistas del FONACIT. El FONACIT considera a AVFT como una de las revistas científicas venezolanas arbitradas con contenido más original y de mayor interés. Algunos investigadores connotados como Marcelo Alfonzo, Itala Lippo de Becemberg, Alicia Ponte Sucre, Anita Israel, Luigi Cubeddu, etc. han escogido a AVFT para publicar sus hallazgos básicos y clínicos por su arbitraje, difusión e indización. Actualmente se ha remozado el Comité Editorial y los formatos adecuándolos a las exigencias de índices internacionales como el SCI, Excerpta Medica y Current Contents. A partir de 2002 AVFT se publicará cuatrimestralmente dado la mayor demanda científica. AVFT tradicionalmente ha publicado las reuniones anuales de Farmacología, ASOVAC, Facultad de Farmacia, del Instituto de Medicina Experimental y de Congresos de Farmacología organizados en nuestro país.

#### Periodicidad

Trimestral

#### Título abreviado:

AVFT

#### Índices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud: REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal) ELSEVIER - Scopus de Excerpta Medica SCIELO (Scientific Electronic Library Online) BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud) LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal) Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México) LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud) LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología) SABER - UCV EBSCO Publishing PROQUEST CLACALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso)

#### Copyright

Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Derechos reservados.

Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe.

#### Patrocinadores

Esta revista se financia gracias a los aportes que ofrecen el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT), y Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV (CDCH).

#### Editor en Jefe

Dr. Manuel Velasco

#### Editor Ejecutivo

Dr. César Contreras

#### Editores Asociados

Dr. Alfonzo Marcelo  
Dr. Bermúdez Valmore  
Dr. Cano Clímaco  
Dr. Contreras Freddy  
Dr. Cubeddu Luigi  
Dr. Magaldi Luis  
Dra. Mathison Yaira  
Lic. Ortiz Holger  
Dra. Salazar Mariselis  
Dra. Sosa Amparo  
Dra. Stern de Israel, Anita

#### Comité Editorial

Abadi Isaac (Venezuela)  
Acquatella Harry (Venezuela)  
Alcocer Luis (Méjico)  
Alfieri Anita (Venezuela)  
Álvarez De Mont Soto Melchor (España)

Arciniegas Enrique (Venezuela)  
Bianco Nicolás (Venezuela)  
Bravo Laura (Cuba)  
Bonilla Jairo (Colombia)  
Cabezas Gloria A. (Venezuela)  
Carmona Oswaldo (Venezuela)  
Carvajal Ana (Venezuela)  
Correa Maria Fernanda (Venezuela)  
Crippa Giuseppe (Italia)  
De Santis Juan (Venezuela)  
Di Prisco María C. (Venezuela)  
Dujovne Carlos A. (Estados Unidos)  
Fouilloux Christian (Venezuela)  
Fuenmayor Luis (Venezuela)  
Gómez Héctor J. (Estados Unidos)  
Gómez Juanita (Venezuela)  
Hernández Pieretti Otto (Venezuela)  
Israilli Zafar (Estados Unidos)  
Lares Mary (Venezuela)  
Lechin Fuad (Venezuela)  
Levenson Jaime (Francia)  
Lynch Neil (Australia)  
Manfredi Roberto (Italia)  
Malka Samuel (Venezuela)  
Martínez Antonio Dalessandro (Venezuela)  
Mc Lean A.E.M. (Inglaterra)  
McNay John L. (Estados Unidos)  
Mederos Lilian (Cuba)  
Mejías Enrique J. (Venezuela)  
Meza Carolina (Venezuela)  
Moncada Salvador (Reino Unido)  
Moreno Alejandra (México)  
Naranjo Claudio A. (Canadá)  
Ponte-Sucre Alicia (Venezuela)  
Prichard B.N.C. (Inglaterra)  
Ram Venkata (Estados Unidos)  
Ramos Alexis (Venezuela)  
Rivera María (Venezuela)  
Rodríguez R. Miguel A. (Venezuela)  
Salazar Margarita (Venezuela)  
Souki Aida (Venezuela)  
Urbina Adalberto (Venezuela)

#### Publicidad

Felipe Alberto Espino A.

Telf. 0212.881.1907 / 0416. 8116195

[felipeespino7@gmail.com](mailto:felipeespino7@gmail.com)

Copias de los artículos: Todo pedido de separatas deberá ser gestionado directamente con el editor en jefe, quien gestionará dicha solicitud ante la editorial encargada de la publicación.

#### Normas

Esta revista cumple con los estándares de "Requerimientos uniformes para Manuscritos Publicados en Revistas Biomédicas" o normas de Vancouver. NEJM 2006; 336 (4):309-315

#### Correo electrónico

Editor en Jefe: Dr. Manuel Velasco

E-Mail: [veloscom@cantv.net](mailto:veloscom@cantv.net)

[www.scielo.org.ve](http://www.scielo.org.ve)

[www.revistaavft.com](http://www.revistaavft.com)

#### Diseño de portada y diagramación

Mayra Gabriela Espino Blanco

Teléfono: 0412-922.25.68

**E-mail: [mayraespino@gmail.com](mailto:mayraespino@gmail.com)**

# Instrucciones a los Autores

## Alcance y política editorial

La revista AVFT es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición semestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en todas las áreas de Ciencias de la Salud y Educación en Salud; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial.

Está basada en la existencia de un Comité de Redacción, consistente en un Editor-Director, Editores asociados principales y Comisión Editorial y Redactora. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano (con resumen en idioma inglés y castellano) y deben ser remitidos a la Redacción de la Revista. Los manuscritos deben ser trabajos inéditos. Su aceptación por el comité de redacción implica que no ha sido publicado ni está en proceso de publicación en otra revista, en forma parcial o total. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo. En caso de ser aceptado, el Comité de Redacción no se hace responsable con el contenido expresado en el trabajo publicado. Aquellos que no se acojan a las condiciones indicadas, que sean rechazados por lo menos por dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y contenido, y que no cumplan con las instrucciones a los autores señalados en otro aparte, no serán publicados y devueltos en consecuencia a los autores.

## Forma de preparación de los manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la revista AVFT, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Annals of Internal Medicine 2006;126(1):36-47). Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Mecanografiar original a doble espacio en idioma español, papel Bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes por lo menos de 25 mm, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).
2. Cada uno de los componentes del original deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:
  - a. Página del título.
  - b. Resumen y palabras claves.Se recomienda a los autores de los artículos al colocar las palabras clave utilicen el DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) que puede ser consultado en la siguiente dirección: <http://decs.bvs.br>
  - c. Texto.
  - d. Agradecimientos.
  - e. Referencias.
  - f. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
  - g. Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.
3. La página del título deberá contener:
  - 3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.
    - a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
    - b. Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores.
    - c. El nombre del departamento(s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
    - d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
    - e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
    - f. Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.
  4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 150 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones.

Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identi-

car como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.

5. En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y método, resultados y discusión.
6. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.
7. Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Annals of Internal Medicine 2006; 126(1): 36-47. [www.icmje.com](http://www.icmje.com). No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas.
8. Tablas: En hoja aparte cada tabla, mecanografiada a doble espacio; no presentar tablas fotográficas; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; dé a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; no use líneas horizontales ni verticales: citar cada tabla en orden correlativo dentro del texto; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.
9. Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autor(es) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.
10. Envíe un original y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen, simultáneamente envíe una versión electrónica en CD o a través del e-mail: [revista.avft@gmail.com](mailto:revista.avft@gmail.com), indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso. Acuerdo a asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.
11. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.
12. Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en alguna parte.
13. Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.
14. La revista AVFT, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.
15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.
16. La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.

# Aumento del malondialdehido

## y óxido nítrico en pacientes con EPOC

*Increase of malondialdehyde and nitric oxide in COPD patients*

Carlos Silva Paredes, MD<sup>1,2</sup>, Luis Bello, MD<sup>1</sup>, Sergia Linares, Lic<sup>3</sup>, Valmore Bermúdez, MD, MgSc, MPH, PhD<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neumonología. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo -Venezuela.

<sup>2</sup> Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Cátedra de Fisiología. Maracaibo. Estado Zulia

<sup>3</sup> Universidad del Zulia, Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Endocrino- Metabólicas "Dr. Félix Gómez".

<sup>4</sup> Universidad Simón Bolívar, Sede Cúcuta - Colombia. Grupo de Investigación de Altos Estudios de Frontera (ALEF).

\*Autor de Correspondencia: Carlos Silva Paredes, MD. Servicio de Neumonología y Tisiología Hospital Central "Dr. Urquinaona". E-mail: csilva\_paredes@hotmail.com

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una entidad caracterizada por la persistencia de síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo debido a anomalías en la vía aérea y/o en los alvéolos debido principalmente al hábito tabáquico, así como, la exposición a biomásas, gases nocivos, vapores, contaminación del aire ambiental entre otros factores. Su fisiopatología se fundamenta en un proceso inflamatorio crónico y estrés oxidativo que condicionan a la degeneración y remodelación de la matriz extracelular.

**Objetivos:** Determinar el comportamiento de los niveles de Malondialdehido (MDA) y Óxido Nítrico (ON) como indicadores del perfil oxidativo en pacientes con EPOC estable, exacerbada y en individuos sanos.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio exploratorio, descriptivo, transversal, cuya selección de individuos fue a través de un muestreo no probabilístico intencional. Se establecieron 3 grupos de trabajo: pacientes con EPOC estable, EPOC exacerbado y grupo control (individuos sanos sin antecedente de hábito tabáquico). Se seleccionaron aquellos pacientes mayores de 40 años con diagnóstico de EPOC confirmado por criterios clínicos y espirométrico, que asistieron a la consulta de Neumonología o a la Unidad de Cuidados Respiratorios del Hospital General del Sur "Dr Pedro

Iturbe", Maracaibo – Estado. Zulia, en el período de septiembre de 2012 a mayo 2013. Las variables fueron expresadas en medidas absolutas y relativas (variables cualitativas), y media aritmética  $\pm$  desviación estándar (variables cuantitativas), realizándose comparaciones estadísticas mediante la prueba T de Student (2 grupos) o ANOVA con test post-hoc de Bonferroni (3 o más grupos), así mismo Test de correlación de Pearson. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

**Resultados:** Muestra general conformada por 90 pacientes: 45 masculinos y 45 femeninos. MDA promedio de  $0,99 \pm 0,44$  mM, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre Grupo control ( $0,85 \pm 0,34$  mM) vs Grupo EPOC Estable ( $1,16 \pm 0,59$  mM). Óxido nítrico promedio de  $41,87 \pm 6,34$  mM evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre Grupo control ( $37,17 \pm 2,65$ ) vs EPOC Estable ( $42,93 \pm 6,37$  mM) y Grupo control vs EPOC exacerbado ( $45,50 \pm 6,15$  mM)

**Conclusión:** El perfil oxidativo en los pacientes con EPOC esta elevado, siendo el ON el que mayor se relaciona con el hábito tabáquico y con el tiempo de evolución de la enfermedad.

**Palabras claves:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Malondialdehido, Óxido Nítrico, perfil oxidativo

**Introduction:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is an entity characterized by the persistence of respiratory symptoms and airflow limitation due to abnormalities in the airway and / or alveoli mainly due to smoking, as well as exposure to biomass, Harmful gases, vapors, environmental air pollution, among other factors. Its pathophysiology is based on a chronic inflammatory process and oxidative stress that condition the degeneration and remodeling of the extracellular matrix.

**Materials and methods:** An exploratory, descriptive, cross-sectional study was performed, whose selection of individuals was through an intentional non-probabilistic sampling. Three working groups were established: patients with stable COPD, exacerbated COPD and control group (healthy individuals with no history of smoking). Patients older than 40 years with a diagnosis of COPD confirmed by clinical and spirometric criteria, who attended the consultation of Pneumology or the Respiratory Care Unit of the Hospital General del Sur "Dr Pedro Iturbe", Maracaibo - Estado. Zulia, in the period from September 2012 to May 2013. The variables were expressed in absolute and relative measures (qualitative variables), and arithmetic mean  $\pm$  standard deviation (quantitative variables), and statistical comparisons were made using Student's T-test (2 groups) or ANOVA with Bonferroni post-hoc test (More groups), as well as Pearson's correlation test. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** General sample consisting of 90 patients: 45 male and 45 female. Mean MDA of  $0.99 \pm 0.44$  mM, showing statistically significant differences between Control Group ( $0.85 \pm 0.34$  mM) vs Stable EPOC Group ( $1.16 \pm 0.59$  mM). Mean Nitric Oxide of  $41.87 \pm 6.34$  mM evidenced statistically significant differences between Control Group ( $37.17 \pm 2.65$ ) vs Stable COP ( $42.93 \pm 6.37$  mM) and Control Group vs exacerbated COP ( $45, 50 \pm 6.15$  mM)

**Conclusions:** The oxidative profile in patients with COPD is elevated, with NO being the major that is related to the smoking habit and the time of evolution of the disease.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Malondialdehyde, Nitric Oxide, oxidative profile

## Introducción

La enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza por la persistencia de síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo. Esta enfermedad es debida a la presencia de anomalías en la vía aérea y/o en los alvéolos<sup>1</sup>. La EPOC es una enfermedad que inicia con cambios inflamatorios tempranos en los pacientes que se han expuestos de forma crónica a sustancias o gases nocivos, especialmente a inhalación del humo del cigarrillo, que conlleva a un deterioro

más rápido de la función pulmonar que los no expuestos<sup>2</sup>. A pesar de ser una entidad que no es curable, los síntomas se pueden aliviar con tratamiento, proporcionando calidad de vida y disminuyendo el riesgo de muerte<sup>3</sup>.

El hábito tabáquico es considerada la primera causa y el más importante factor de riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La presencia de EPOC en no fumadores, hace recordar de otros factores de riesgo relacionados con esta enfermedad<sup>4</sup>, tales como el hábito tabáquico pasivo, la exposición ocupacional a polvo, gases nocivos y vapores, la contaminación del aire del medio ambiente, predisposición genética, daño de la vía aérea debido a la exposición de cigarrillo en la etapa prenatal o infecciones durante la infancia<sup>5</sup>.

Esta enfermedad es considerada como una causa importante de mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial ocasionando un alto impacto socioeconómico, constituyendo un problema de salud pública de primer orden<sup>6</sup>. La EPOC es actualmente considerada como la cuarta causa de muerte en el mundo, y se prevé que pueda ser la tercera causa de muerte para el 2030, en ausencia de intervenciones que disminuyan los riesgos, especialmente el fumar cigarrillos, exposición a productos de combustión de biomásas y la contaminación ambiental<sup>7</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que en el 2015, alrededor de 3 millones de muertes fueron causadas por la EPOC, lo que representó el 5 % de muertes totales a nivel mundial ocurridas en ese año<sup>8</sup>.

En el proceso inflamatorio persistente de la EPOC participan diferentes células, mediadores inflamatorios, factores de crecimiento, moléculas de la matriz extracelular y enzimas que actúan remodelando y, en su caso, degradando los componentes de la matriz<sup>2,8</sup>. Los macrófagos y neutrófilos son las principales células que participan durante la etapa inflamatoria, remodelativa y degradativa de la matriz extracelular que ocurre en la patogenia de la EPOC<sup>9</sup>.

El estrés oxidativo es otro componente de la fisiopatología de esta entidad, el cual surge del incremento en las concentraciones de moléculas oxidantes (tales como radicales libres de oxígeno) en relación con los niveles de las moléculas que se encargan de eliminarlos (antioxidantes) exacerbándose este proceso en vista de la presencia de los macrófagos y neutrófilos que poseen la capacidad de producir radicales libres y sustancias oxidativas<sup>1,8</sup>. Estas sustancias oxidantes pueden dañar varias moléculas biológicas incluyendo proteínas celulares, lípidos, ácidos nucleicos, produciendo disfunción y muerte celular, además de daño de la matriz extracelular, así como inactivación de antiproteinasas y activación de proteinasas<sup>2</sup>. Los oxidantes del humo del cigarrillo pueden estar implicados en las manifestaciones sistémicas del EPOC, como la disfunción de la musculatura esquelética y respiratoria y la pérdida de peso<sup>9</sup>. El estrés oxidativo en estos sujetos está causado por diversos radicales libres, incluyendo aniones superóxido liberados por los macrófagos alveolares o derivados de reacciones xantina/xantina oxidasa, óxido nítrico (ON), monóxido de carbono, etano y productos

de peroxidación lipídica, entre los que se incluyen derivados de la peroxidación del ácido araquidónico (isoprostanos)<sup>9</sup>.

Entre las consecuencias más directas del estrés oxidativo en los pulmones se encuentran daños en los epitelios que recubren los espacios aéreos, en células de tejidos conectivos y en el endotelio vascular<sup>10</sup>. Experimentalmente, se ha mostrado que el estrés oxidativo causa un aumento de permeabilidad epitelial asociado a depleción de glutatión, una de las principales moléculas reductoras (antioxidante), y discinesia ciliar del epitelio respiratorio<sup>10</sup>.

Siendo el Malondialdehído (MDA) producto directo de la acción de los radicales libres de oxígeno sobre los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular, y el óxido nítrico (ON), producto de la acción de las isoenzimas de la óxido nítrico sintetasa (ONS) sobre la L-arginina, diversos autores se han planteado su determinación como marcadores para estrés oxidativo dentro de enfermedades inflamatorias, entre ellos la EPOC.

## Materiales y métodos

### Diseño de estudio y selección de individuos

Se realizó un estudio exploratorio, descriptivo, transversal, cuya selección de individuos fue a través de un muestreo no probabilístico intencional<sup>11</sup>. Se establecieron 3 grupos de trabajo: pacientes con EPOC estable, EPOC exacerbado y un grupo control. Se consideró como paciente con EPOC exacerbado aquellos individuos que presentaron al momento de su exploración cambios en el patrón de la disnea, tos y/o expectoración basales del paciente más allá de la variabilidad diaria, suficiente como para justificar un cambio de su tratamiento de base<sup>1</sup>. Se seleccionaron pacientes mayores de 40 años con diagnóstico de EPOC confirmado por criterios clínicos y espirométrico<sup>1</sup>, que se encontraban estables o exacerbados, que asistieron a la consulta de Neumonología o a la Unidad de Cuidados Respiratorios (UCR) del Hospital General del Sur “Dr Pedro Iturbe”, en Maracaibo – Estado. Zulia, en el período de septiembre de 2012 a mayo 2013, así mismo se seleccionaron individuos sanos del mismo grupo etario sin historia de hábito tabáquico (Grupo Control). Se excluyeron pacientes con EPOC que además presentaban enfermedad inmunológica, síndrome coronario agudo, diabetes mellitus tipo 1 o 2. En pacientes estables se excluyeron pacientes con cualquier infección y en pacientes con exacerbación se excluyeron infecciones no respiratorias.

### Evaluación de los individuos

Para la recolección de los datos de los individuos que cumplieran con los criterios de inclusión se les realizó una historia clínica y hoja de protocolo individual, interrogándose los siguientes datos: nombre, apellido, edad, sexo, tiempo de evolución del EPOC, tratamiento farmacológico, hábito tabáquico, años de fumador. Se recogieron los antecedentes patológicos personales del paciente, y se anotó el examen físico encontrado con énfasis en el sistema cardiopulmonar.

A todos los pacientes y personas sanas se les informó sobre los objetivos y alcances de la investigación y se les solicitó por escrito su consentimiento para participar en el estudio. De igual forma, se solicitó la aprobación del comité de ética del Hospital General del Sur “Dr. Pedro Iturbe”.

### Evaluación Antropométrica

Durante el examen físico de los individuos se les realizó el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC): El peso se determinó utilizando una balanza digital (Tanita, TBF-310 GS Body Composition Analyzer, Tokyo – Japan), mientras que la talla se obtuvo con una cinta vertical calibrada en centímetros y milímetros. Se calculó el IMC mediante la fórmula matemática  $\text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 (\text{m}^2)$ , empleándose la clasificación de la OMS<sup>12</sup>.

### Análisis de Laboratorio

Para la determinación de valores séricos de malondialdehído (MDA) y óxido nítrico (ON) al momento de identificar a los pacientes e individuos sanos que cumplieran los criterios de inclusión se les tomó una muestra a cada individuo 5 cm<sup>3</sup> de sangre a través de venopunción antecubital, los cuales se colocaron en tubos de ensayo y se centrifugaron a 4000 rpm por 10 minutos, después de ello el suero extraído fue colocado en tubos de ensayo de polipropileno para su posterior congelación a -70 °C. El tiempo entre la toma de la muestra y su procesamiento no excedió los tres meses.

La determinación de MDA se realizó a través de la formación de derivados del ácido tiobarbitúrico, que siguió los siguientes pasos: precipitación de las proteínas séricas, liberación de MDA unido a las proteínas, reacción con el ácido tiobarbitúrico, determinación de los complejos MDA-ácido tiobarbitúrico por análisis espectro fotométrico y, finalmente, eliminación de interferencia de otros aldehídos, como el furfuraldehído, para el cálculo final<sup>13</sup>.

El ON fue determinado a través de su producto de degradación, los nitritos, por medio del ensayo de diazotización (Reacción de Geiss) previa reducción de los nitratos<sup>14</sup>. El suero se homogeneizó con HCl 2N, fue centrifugado a 6000 g. durante 10 minutos con ácido sulfanílico, añadiendo a continuación N-1-naftil-etilendiamina e incubándola durante 30 minutos más. La muestra completa fue tomada y la absorbancia fue medida en 548 nm en un espectrofotómetro Génesis 5 contra estándar. La sensibilidad del método es de 1 mM. Todos los resultados se expresaron en mM.

### Análisis Estadístico

Los datos se analizaron utilizando el “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) versión 20 (SPSS Inc. Chicago, IL). Se utilizó estadística descriptiva e inferencial para el análisis de los datos. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos de barra. Las variables cualitativas fueron expresadas en medidas absolutas y relativas, mientras las variables cuantitativas se expresaron como media aritmética  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba T de Student

(cuando eran 2 grupos) o ANOVA con test post-hoc de Bonferroni (cuando eran 3 o más grupos). Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

### Características generales

90 pacientes fueron evaluados, de los cuales 45 eran hombres y 45 mujeres. La edad mostró una media de 62,29 años, siendo la edad mínima 46 años y la máxima 84 años. Se seleccionó 30 pacientes con EPOC estable y 30 pacientes con EPOC exacerbada que cumplieron con los criterios de inclusión, y 30 individuos sanos (Grupo Control).

La Tabla 1 expresa las características generales de la muestra estudiada agrupadas según criterios para EPOC estable y exacerbado.

- **GRUPO ESTABLE:** 30 pacientes (15 hombres y 15 mujeres). Promedio de edad 64,07±8,99 años. IMC= 26,83±4,86 kg/m<sup>2</sup>. El 60% eran fumadores activos, 33,3 % exfumadores y 6,7 % sin historia de hábito tabáquico (cocinaron con leña). El tiempo de hábito tabáquico promedio fue de 28,97±13,30 años. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad promedio fue de 4,37±4,06 años.
- **GRUPO EXACERBADO:** 30 pacientes con EPOC exacerbado (15 hombres y 15 mujeres). Promedio de edad 64,17±8,41 años. Índice de masa corporal promedio 26,93±6,32 kg/m<sup>2</sup>. El 63,3% eran fumadores activos, 33,3 % exfumadores y 3,3 % sin historia de hábito tabáquico (cocinaron con leña). El tiempo de hábito tabáquico promedio fue de 31,97±10,36 años. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad promedio fue de 4±3,20 años.
- **GRUPO CONTROL:** 30 pacientes sin enfermedad pulmonar (15 hombres y 15 mujeres), sin historia de hábito tabáquico. Promedio de edad 58,63±6,61 años.

### Análisis de valores de malondialdehído y óxido nítrico

- **MDA:** Se observó en la muestra estudiada valores de MDA con un promedio de 0,99±0,44 mM. Al estratificarlos según

pacientes Control y diagnóstico de EPOC (Gráfico 1), en el grupo de pacientes con EPOC estables se observó una media de 1,16±0,59 mM, siendo el valor máximo 3,40 y el valor mínimo 0,30. En el grupo de pacientes con EPOC exacerbado la media fue de 0,95±0,29 mM, siendo el valor máximo 1,50 y el valor mínimo 0,50. En el grupo control, la media fue de 0,85±0,34 mM, siendo el valor máximo 1,60 y el valor mínimo 0,20. Los pacientes con EPOC estable presentaron niveles más altos de malondialdehído. Se realizó una comparación intragrupal donde se evidenció una diferencia estadísticamente significativa solamente entre el grupo Control vs EPOC estable con una  $p$  de 0,19.

- **ON:** Se observó en la muestra estudiada valores de ON con un promedio de 41,87±6,34 mM. Al estratificarlos según pacientes Control y diagnóstico de EPOC (Gráfico 2), se observó en el grupo de pacientes con EPOC estables una media 42,93±6,37 mM, siendo el valor máximo 59 y el valor mínimo 34. En el grupo de pacientes con EPOC exacerbado la media fue de 45,50±6,15 mM, siendo el valor máximo 62 y el valor mínimo 37. En el grupo control la media fue de 37,17±2,65, siendo el valor máximo 43 y el valor mínimo 31. Los pacientes con EPOC exacerbado presentaron niveles más altos de óxido nítrico. Se realizó una comparación intragrupal donde se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control vs EPOC estable y control vs EPOC exacerbado, ambos con una  $p < 0,001$ .

Se realizó una prueba de correlación de Pearson entre el malondialdehído y las variables: edad, sexo, IMC, tiempo de hábito tabáquico (años) y tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EPOC (años), donde no se evidenciaron correlaciones significativas entre alguna de las variables (Tabla 2). Caso contrario sucedió al analizar el óxido nítrico con dichas variables (Tabla 2), evidenciándose una correlación estadísticamente significativa con el tiempo de hábito tabáquico ( $p=0,028$ ) (Gráfico 3 Panel A) y tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EPOC ( $p=0,021$ ) (Gráfico 3 Panel B).

Tabla 1. Características generales de la muestra estudiada agrupadas según criterios para EPOC estable y exacerbado

	EPOC Estable (n=)		EPOC Exacerbado (n=)	
	Media±DE	Mediana (IC 95%)	Media±DE	Mediana (IC 95%)
Edad (Años)	64,07±8,99	65,50 (60,71-67,43)	64,17±8,41	62,50 (61,03-67,31)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,83±4,86	26,40 (25,01-28,65)	26,92±6,32	26,05 (24,56-29,29)
Tiempo de Hábito tabáquico (Años)	28,97±13,30	30,00 (24,00-33,93)	31,97±10,30	30,00 (28,10-35,84)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EPOC (Años)	4,37±4,06	3,00 (2,85-5,88)	4,00±3,20	3,00 (2,81-5,19)
	n (%)		n (%)	
Sexo				
Masculino	15 (50%)		15 (50%)	
Femenino	15 (50%)		15 (50%)	
Hábito Tabáquico				
Fumador	10 (33,3%)		19 (63,3%)	
Ex-Fumador	18 (60%)		10 (33,3%)	
No Fumador con exposición a biomasa tipo leña	2 (6,7%)		1 (3,3%)	
Exposición a Biomasa tipo Leña				
Si	5 (16,7%)		11 (36,7%)	
No	25 (83,3%)		19 (63,3%)	

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

DE: Desviación Estándar

IMC: Índice de Masa Corporal

IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%

Gráfico 1. Valores de Malondialdehído en pacientes estudiados estratificados según Grupo Control y criterios clínico de EPOC estable y exacerbado

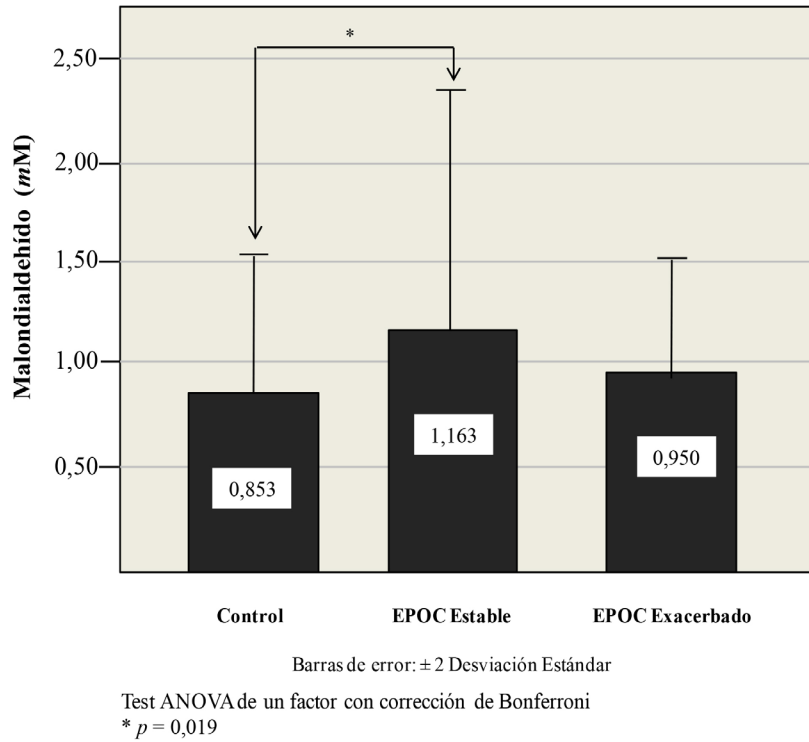
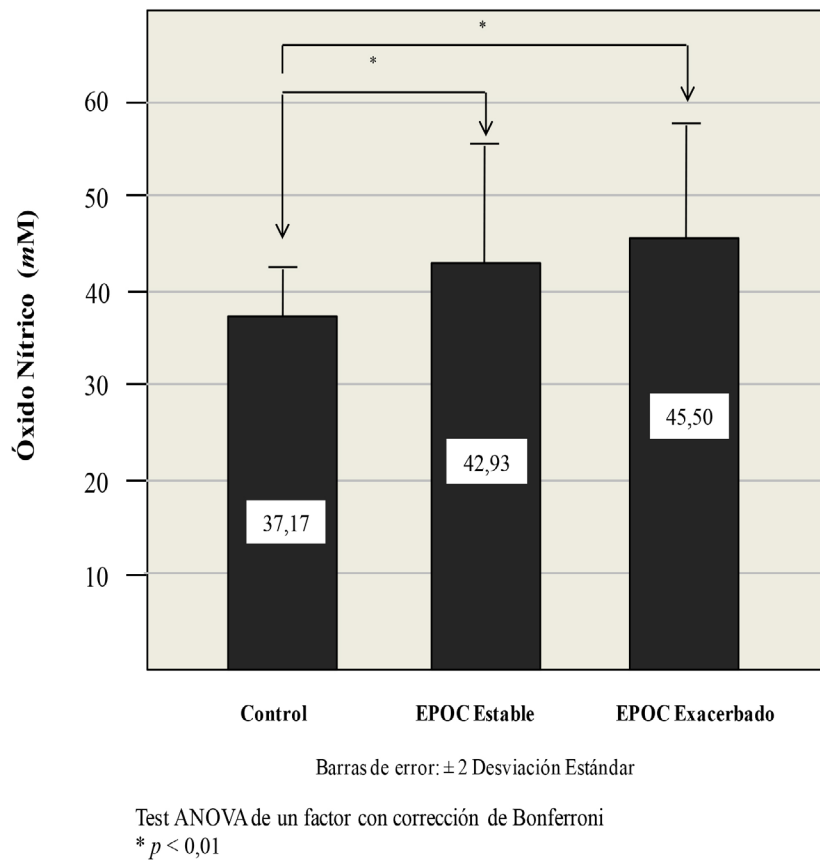


Gráfico 2. Valores de Óxido Nítrico en pacientes estudiados estratificados según Grupo Control y criterios clínico de EPOC estable y exacerbado



**Tabla 2. Correlación de valores de MDA y ON con características de los pacientes con EPOC**

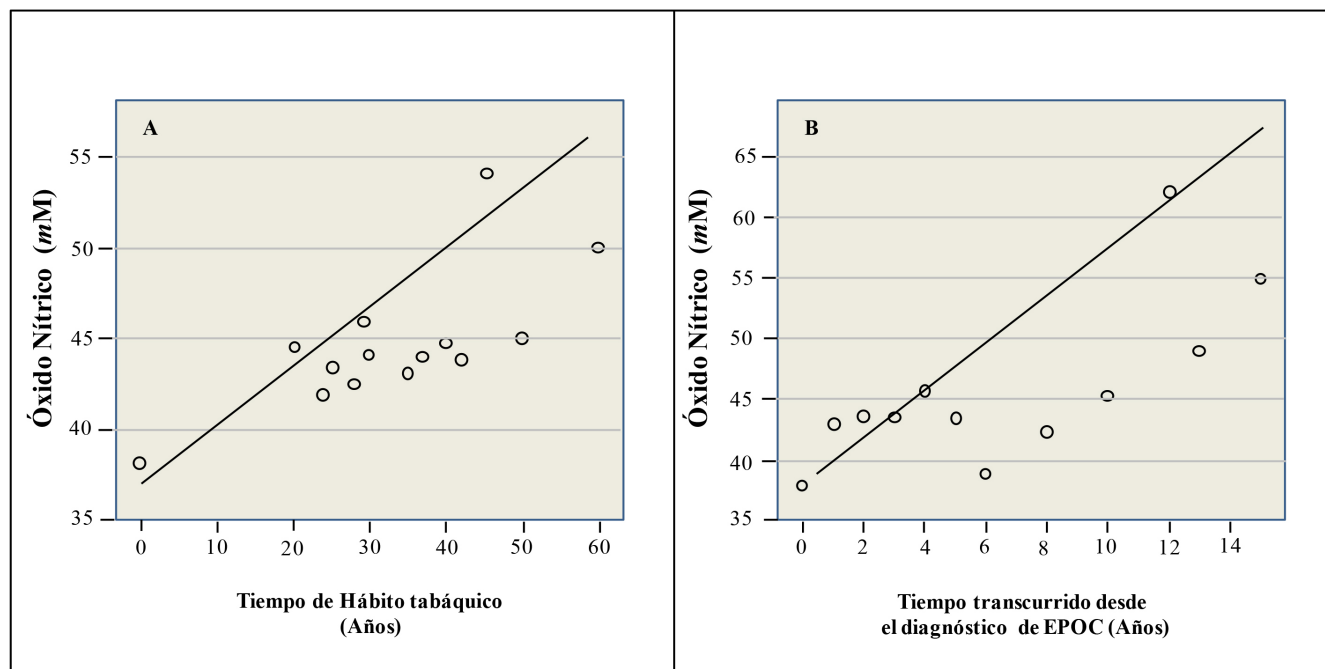
	Edad	Sexo	IMC	Tiempo de Hábito tabáquico	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EPOC
Malondialdehído	p 0,850	p 0,394	p 0,491	p 0,413	p 0,975
Óxido Nítrico	p 0,064	p 0,321	p 0,712	p 0,028 *	p 0,021 *

\* Significancia estadística  $p < 0,05$

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

IMC: Índice de Masa Corporal

**Gráfico 3. Correlación de valores de ON con años de fumador y años de diagnóstico de EPOC.**



## Discusión

Se han realizado varios estudios que han demostrado una asociación entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el perfil oxidativo. Según Montañó y col<sup>15</sup> en su evaluación de marcadores de estrés oxidativo en pacientes con EPOC, demostró que el estrés oxidativo tiene un rol importante en el EPOC, situación que se demuestra en este estudio.

Según Stanojkovic y col<sup>16</sup>, en su estudio del estrés oxidativo en pacientes con EPOC, observó que la MDA se encontraba elevada en estos pacientes con respecto al grupo control, siendo mayor en los pacientes exacerbados. En nuestro estudio, al evaluar esta asociación, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentaron niveles más elevados de MDA con respecto al grupo control de personas sanas. Las personas con EPOC estable presentaron niveles más altos que los pacientes exacerbados, siendo esta una diferencia con el estudio citado, probablemente esto se deba por la presencia de características propias de los pacientes con EPOC estable no dependiente de la enfermedad de base ni del hábito de fumar, como por ejemplo el índice de masa corporal (IMC), ya que los pacientes con EPOC estable presentaron valores de IMC mayor que los otros grupos.

Con respecto al óxido nítrico, al igual como en el estudio de Kersul y col<sup>17</sup>, donde los pacientes con EPOC exacerbado

presentaban niveles de óxido nítrico más elevados con respecto al EPOC estable o control, se observó en nuestro estudio que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentaron niveles más elevados de ON con respecto al grupo control, siendo mayor en pacientes con exacerbación, evidenciándose diferencia significativa entre los grupos.

En este estudio, los parámetros de perfil oxidativo estudiados MDA y ON no presentaron relación con respecto a la edad y el sexo de los pacientes. Sin embargo el ON presentó relación significativa con el número de año de hábito tabáquico y el número de años de diagnóstico de la EPOC, dicha relación fue observada en el estudio de Fernández y col<sup>18</sup>, demostrando que los marcadores de estrés oxidativo se elevaron significativamente en los fumadores con esta enfermedad, demostrándose la importancia del estrés oxidativo en la génesis de dicha entidad, y su estrecha relación con el tabaquismo.

Al evaluar los dos parámetros estudiados MDA y ON por separado, se puede observar que el Óxido Nítrico, se comporta como el mejor parámetro para evaluar el perfil oxidativo en estos pacientes, ya que a medida que hay mayor compromiso de la enfermedad, aumenta los niveles de ON. Así mismo, el ON es el que tiene mayor relación con el principal factor de riesgo estudiado en la génesis de la EPOC como lo es el hábito tabáquico.

## Limitaciones

Las limitaciones de este trabajo fueron diversas, una de las principales es que este estudio se realizó con una muestra de pacientes con EPOC reducida. En los pacientes con EPOC estable no se evaluó la fecha de su última exacerbación a pesar que actualmente se encontraba estable, ni el tiempo transcurrido entre su última exacerbación hasta el momento de la valoración. En los pacientes con EPOC no se evaluó la historia de la evolución de la enfermedad, el número de exacerbaciones, frecuencia, intensidad, número de hospitalizaciones, como para poder relacionar estos valores con fenotipos de la enfermedad. De igual manera en este estudio no se evaluó los parámetros espirométricos actuales de los pacientes estudiados que permitiera relacionar el grado de severidad de enfermedad con los marcadores del perfil oxidativo.

## Conclusiones

El análisis y discusión de los resultados permitió establecer las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica tienen marcadores del perfil oxidativo elevado
2. El Óxido Nítrico (ON) tiene mayor relación con el hábito tabáquico, con el tiempo de duración de dicho hábito y con el tiempo de evolución de esta enfermedad.

Se recomienda, continuar con la realización de este estudio, ampliando la población con EPOC, haciéndoles seguimiento a estos pacientes y evaluar la relación de la respuesta al tratamiento con los marcadores del perfil oxidativo, así como la realización de espirometrías, evaluar severidad de la enfermedad, y relacionar con el fenotipo de EPOC. Así mismo se recomienda realizar estudios posteriores incluyendo otros marcadores como Proteína C Reactiva ultrasensible, Factor de necrosis tumoral, interleukinas, entre otros

## Referencias

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD (2017). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. Available from: <http://goldcopd.org>

2. Giraldo Estrada, H. (2008) EPOC: Diagnóstico y tratamiento integral. Tercera edición. Bogotá- Colombia. Editorial Médica Internacional LTDA.
3. World Health Organization .WHO (2016) *Media Centre, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*.
4. López, M. Mongilardi, N. Checkley, W. (2014). *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por exposición al humo de biomasa*. Rev. Perú. Med. Exp. Salud pública vol.31.no1
5. Postma, DS. Bush, A. Van Den Berge, M. (2015). Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*; 385: 899-909.
6. Guía Latinoamericana de EPOC-2014. LatinEPOC. (2014). *ALAT\_COPD Guideline: an evidence- based assesment*. Asociación latinoamericana del tórax, ALAT.
7. Adeloye, D. Chua, S. Lee, CH. Basquill, C. Papan, A. Theodoratou, E. Nair, H. Gasevic, D. Sridhar, D. Campbell, H. Yee, K. Sheukh, A, Rudan, I. (2015). *Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis*. doi:10.7189/jogh.05.020415
8. Montaña, M. Cisneros, J. Pedraza- Chaverri, J. Becerril, C. Mendoza, C. Ramos, C. (2009). Presencia de estrés oxidativo en un modelo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica inducido con exposición a humo de leña en cobayos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex Vol 22, N°4, 272-279*.
9. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, Corradi M, Van Rensen L, Geddes DM, et al. Exhaled 8-isoprostane as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in cystic fibrosis. *Thorax*. 2000;55:205-9.
10. Nuñez- Naveira, L. Montero- Martínez, C. Ramos- Barbon, D. Oxidación, inflamación y modificaciones estructurales. *Arch Bronconeumol*. 2007;43 Supl 1:18-29.
11. Méndez C. 2003. Metodología. Diseño y desarrollo del proceso de investigación, Bogotá, McGraw-Hill; cap. 1; pags. 1-47.
12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: The Organization; 2000. (WHO Technical Report Series, No. 894).
13. Draper HH, Squires EJ, Mahmoodi H, Wu J, Agarwal S, Hadley M. A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic Biol Med* 1993;15: 353-363.
14. Archer S. Measurement of Nitric Oxide in biological models. *FASEB J* 1993;7: 340-360.
15. Montaña, M. Cisneros, J. Ramírez, A. Pedraza, J. Mercado, D. Ramos, C. Sansores, RH.(2010) Malondialdehyde and superoxide dismutase correlate with FEV1 in patients with COPD associated with Wood smoke exposure and tobacco smoking. *Inhal Toxicol*; 22(10): 868- 74.
16. Stanojkovic, L. Kotur- Stevuljevic, J. Milenkovic, B. Spasic, S. Vujic, T. Stefanovic, A. Ivanisevic, J.(2011) Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respir med*. Oct;105 suppl 1:S31- 7.
17. Kersul, A. Iglesias, A. Ríos, A. Noquera, A. Forteza, a. Serra, E. Agusti, a. Cosío, BG. (2011). Molecular mechanism of inflamation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*, Apr; 47(4): 176-83.
18. Fernández, J. Delgado, A. García, R. Brown, C. León, O. Flores, H. (2002). Estrés oxidativo. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tabaquismo. *Rev Cubana Med* 41(5).

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

**SCOPUS**, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

**OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)**, REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del  
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico  
Universidad Central de Venezuela.



[cdch-ucv.net](http://cdch-ucv.net)

[publicaciones@cdch-ucv.net](mailto:publicaciones@cdch-ucv.net)

# Notas técnicas: análisis

## de datos bajo condiciones de repetibilidad

*Technical notes: Analysis of data under repeatability conditions*

Aisha Hurtado, Aura Caldera, Balentina Milano, Carlos Ibarra, Alba Díaz, José Camacho, José Elías Villamizar, Omar Verde  
Laboratorio de Bioanalítica, Departamento de Química Medicinal, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Ministerio del Poder Popular para Educación Universitaria, Ciencia y Tecnología. Email: omarverde@gmail.com

### Resumen

Se presentan estadísticos para caracterizar un grupo de datos provenientes de una variable continua bajo condiciones de repetibilidad, el cálculo de intervalos de confianza, la detección de valores atípicos y la posibilidad de realizar comparaciones de las varianzas de dos o más grupos para determinar la posible existencia de discrepancias estadísticamente significativas entre ellas y la relación con sus repetibilidades. Se hace mención del término precisión de los resultados, estrechamente asociado al de repetibilidad. Se presentan salidas de cálculos realizados con un programa estadístico para la caracterización de una variable continua.

**Palabras clave:** Repetibilidad, precisión, intervalos de confianza, comparación de varianzas

### Abstract

It is described statistical procedures to characterize a group of data from a continuous variable under repeatability conditions, the calculation of confidence intervals, the detection of outliers and the possibility of comparisons of the variances of two or more groups to determine the possible existence of statistically significant discrepancies between them and the relationship with their repeatability. Mention is made of the accuracy of the results, closely associated with the repeatability. Outputs of calculations performed with a statistical programme for the characterization of a continuous variable are presented.

**Key words:** Repeatability, accuracy, confidence intervals, variance comparison

### Introducción

40

En el campo de la analítica usualmente se obtienen valores que son utilizados para estimar la condición favorable o desfavorable de una unidad (equipo, persona, parcela de terreno). Dependiendo del tipo de variable, se debe proceder a manipular esos valores para realizar su caracterización estadística y poder inferir con respecto a valores de referencia o realizar, en el caso de dos o más unidades, comparaciones que permitan tomar decisiones para corregir deficiencias o continuar en el proceso de una mejora continua.

En esta Nota Técnica se procederá a presentar aspectos importantes de una variable continua, definir las condiciones de repetibilidad y señalar estadísticos que permitan su caracterización o la comparación entre unidades.

#### Variable continua y su caracterización

Una variable continua es aquella que puede asumir el infinitamente largo número de valores correspondientes a los puntos en un determinado intervalo y siempre será posible, en teoría, la existencia de un tercer valor intermedio entre dos valores observables. Nunca puede ser medida con exactitud. El valor observado depende, en gran medida, de la precisión de los instrumentos de medición. Ejemplos típicos

lo son la altura de las personas, el tiempo de vida de una célula, la cantidad de azúcar en una naranja y la concentración en la sangre de un parámetro farmacocinético.

Un aspecto importante a considerar en las mediciones obtenidas para una variable continua es la necesidad de organizarlas y caracterizarlas de forma tal que se pueda visualizar con facilidad la tendencia de los datos hacia un punto central o medir la variación observada. Entre los estimadores de tendencia central para un grupo de mediciones se tiene la media aritmética o promedio, la mediana y la moda mientras que para la variación se tienen estimadores como la varianza, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

La **media aritmética o promedio** se obtiene sumando todas las observaciones o mediciones y dividiéndolo entre el número de mediciones consideradas. La **mediana** es el valor central de las observaciones ordenadas en forma creciente o decreciente (o el promedio de los dos valores centrales si se tiene número par de observaciones) y la **moda** es el valor o los valores que más se repiten. Por la parte de medición de la variación se tiene la **varianza** que se calcula a partir de la suma de las desviaciones cuadráticas de las obser-

vaciones respecto al promedio dividido entre el número de observaciones menos 1, la **desviación estándar** que es la raíz cuadrada positiva de la varianza y el **coeficiente de variación** que expresa la desviación estándar como porcentaje del promedio.

Un ejemplo numérico:

Se realizan 10 mediciones (datos ficticios) que proporcionaron los siguientes valores ordenados en forma creciente:

10.08, 10.09, 10.10, 10.10, 10.12, 10.13, 10.14, 10.14, 10.16, 10.18

$$\text{Promedio} = y = \sum y_i / n = 101.24 / 10 = 10.124$$

$$\text{Mediana} = (10.12 + 10.13) / 2 = 10.125$$

$$\text{Moda} = 10.10 \text{ y } 10.14$$

$$\begin{aligned} \text{Varianza} &= s^2 = \sum (y_i - y)^2 / (n - 1) \\ &= \{(10.08 - 10.124)^2 + (10.09 - 10.124)^2 + \dots + (10.16 - 10.124)^2 \\ &\quad + (10.18 - 10.124)^2\} / 9 \\ &= 0.00924 / 9 = 0.00102667 \end{aligned}$$

$$\text{Desviación estándar} = s = \sqrt{0.00102667} = 0.03204$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \text{C.V.} = 0.03204 \cdot 100 / 10.124 = 0.3165$$

Estas operaciones aritméticas pueden ser realizadas en una hoja de cálculo o mediante la utilización de programas estadísticos disponibles.

### Estadística descriptiva

	Y
N	10
LI 95% IC	10.101
Media	10.124
LS 95% IC	10.147
Desv. Est.	0.0320
Varianza	0.0010
SE Mean	0.0101
C.V.	0.3165
Mínimo	10.080
Mediana	10.125
Máximo	10.180

### Precisión y Repetibilidad

Cuando se realizan análisis físicos o químicos, conviene obtener más de una medición y, así, obtener replicas que permitirá observar el grado de concordancia que existe entre ellas. Este grado de concordancia se denomina **precisión**. La **repetibilidad** es definida como la desviación estándar obtenida al analizar una misma muestra varias veces, en un

periodo de tiempo corto, sin cambiar de equipo de medida, reactivos o analista. En otras palabras, la repetibilidad permite cuantificar la variación de uno o más conjuntos de valores obtenidos bajo condiciones de repetibilidad.

Los términos **precisión de los resultados** y **repetibilidad** son muy utilizados en la evaluación de la confiabilidad de los resultados en programas de comparación interlaboratorio y reflejan el grado de seguridad de los resultados emitidos.

A manera de ejemplo, si los 10 valores previamente utilizados corresponden a 10 mediciones realizadas bajo condiciones de repetibilidad, se tiene que existe una variación de 0.00102667 ó de 0.03204 ó de 0.3165%, dependiendo del estimador que se utilice (varianza, desviación estándar o coeficiente de variación).

El valor del coeficiente de variación es frecuentemente utilizado como un indicador de la repetibilidad y precisión, aunque esto depende del método utilizado para obtener las mediciones. Valores muy bajos (inferiores a 1%) reflejan una buena precisión. Valores superiores a 2 % pudieran ser indicadores de baja precisión.

Las mediciones bajo condiciones de repetibilidad se espera que presenten variaciones pequeñas ya que provienen de condiciones homogéneas. La variación observada en ellas se denomina "error puro" pues no se tienen fuentes de variación conocidas. Se puede representar la varianza poblacional para repetibilidad por  $s_{rep}^2$  y la desviación estándar poblacional para repetibilidad por  $s_{rep}$ .

Con el promedio y la desviación estándar obtenidos bajo condiciones de repetibilidad, es posible obtener el intervalo de confianza para las mediciones. La amplitud de este intervalo depende de la precisión de los valores individuales, lo que depende de la desviación estándar y del número de observaciones en la muestra.

El intervalo de confianza de la media está dado por la expresión:

$$y \pm t.s / \sqrt{n}$$

donde los valores de t están relacionados con los grados de libertad (n - 1) y el nivel de seguridad con que se desea trabajar.

En el presente ejemplo, el intervalo de confianza al 95% será:

$$10.124 \pm 2.262 \cdot 0.03204 / \sqrt{10} \quad \text{o}$$

$$10.124 \pm 0.023 \quad \text{o}$$

$$10.101 \text{ a } 10.147$$

valores iguales a los previamente presentados en la salida del computador, mientras que el intervalo al nivel 99 % estará ubicado entre:

$$10.124 \pm 3.250 \cdot 0.03204 / \sqrt{10} \quad \text{o}$$

$$10.124 \pm 0.033 \quad \text{o}$$

$$10.091 \text{ a } 10.157$$



lidad en los programas de confiabilidad de resultados. Es una prueba que se realiza en forma iterativa, calculando el cociente de la varianza mayor con relación a la suma de las varianzas y se compara con el valor de la tabla asociado con un nivel de confianza, el número de unidades en evaluación y el número de observaciones o mediciones por cada unidad. Si el valor calculado es superior al correspondiente valor de la tabla, se concluye que esa unidad tiene una varianza muy alta. Se procede a separar esa unidad y se va a la siguiente unidad con varianza más alta y se realiza de nuevo la evaluación. Se concluye la prueba cuando la varianza evaluada produzca un cociente inferior al tabulado.

Los valores críticos de la tabla de Cochran para 5 valores por unidad, 8 unidades y nivel 95% de confianza son:

Unidades	Valor crítico
2	0.906
3	0.745
4	0.629
5	0.544
6	0.480
7	0.431
8	0.391

Si los resultados obtenidos en las evaluaciones fueron:

Unidades	s <sup>2</sup>
1	0.024
2	0.101
3	0.025
4	0.020
5	0.184
6	0.022
7	0.031
8	0.010
Suma	0.417

Se tendrá que:

Varianza mayor = 0.184 y el cociente es  $0.184 / 0.417 = 0.441$ , valor superior al asociado a 8 unidades (0.391), por lo que se descarta esta unidad, quedando 7 en evaluación.

La nueva suma de varianzas es 0.233 y el nuevo cociente es  $0.101 / 0.233 = 0.433$ , superior al asociado para 7 unidades

(0.431), procediéndose a descartar esta unidad.

Pero con las 6 unidades que permanecen, los valores son de 0.132 y 0.235, inferior este último al asociado para 6 unidades (0.480), indicando que no se puede descartar esta unidad y se da por finalizada la prueba.

Es decir, existen dos unidades, las identificadas como 2 y 5, con varianzas significativamente superiores al resto, indicando poca repetibilidad y poca confiabilidad en sus datos.

## Referencias

COVENIN.2972-2. 1997. Exactitud (Veracidad y Precisión) de Métodos de Medición y Resultados. Parte 2: Método Básico para la Determinación de Repetibilidad y Reproducibilidad de un Método Estándar de Medición.

Mendenhall, W. 1975. Introduction to Probability and Statistics. Cuarta edición. Duxbury Press. 460 pp

Miller, N. J. y Miller J. C. 2002. Estadística y Quimiometría para Química Analítica. Cuarta edición. Prentice Hall. 296 pp

Portuondo, Y. y J. Portuondo. 2010. La Repetibilidad Y Reproducibilidad en el Aseguramiento de la Calidad de los Procesos de Medición. Tecnología Química. Vol. XXX, No. 2, 117 – 121.

Sokal, R. R. y F. J. Rohlf. 1981. Biometría: los Principios y la Práctica de Estadísticas en la Investigación Biológica. Segunda edición. WH Freeman and Co. 400 pp.

# Notas técnicas: análisis

## de datos bajo condiciones de reproducibilidad

*Technical notes: Analysis of data under reproducibility conditions*

Aisha Hurtado, Aura Caldera, Balentina Milano, Carlos Ibarra, Alba Díaz, José Camacho, José Elías Villamizar, Omar Verde  
Laboratorio de Bioanalítica, Departamento de Química Medicinal, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Ministerio del Poder Popular para Educación Universitaria, Ciencia y Tecnología. Email: omarverde@gmail.com

### Resumen

Se presentan estadísticos para realizar comparaciones de resultados provenientes de una variable continua bajo condiciones de reproducibilidad. Se plantea la evaluación para un analista en una muestra contra el valor de un patrón de referencia, para varios analistas en una muestra contra el valor de un patrón de referencia, para varios analistas en una muestra homogénea y para varios analistas trabajando con varios equipos en una muestra homogénea, con el apoyo de la prueba de “t”, del análisis de varianza y de la estimación de componentes de varianza, incluyendo los procedimientos para el cálculo de la varianza de reproducibilidad y evaluaciones del posible comportamiento diferente de los niveles de un factor a través de los niveles de un segundo factor.

**Palabras clave:** Reproducibilidad, exactitud, componentes de varianza, interacciones.

### Abstract

#### Abstract

It is described statistical procedures to make comparisons of results from data obtained under reproducibility conditions for a continuous variable. Evaluation for an analyst in a sample against a standard reference value, for several analysts against the value of a reference pattern, for analysts working a homogeneous sample and for analysts using several equipments with a homogeneous sample, with the support of the “t” test, the analysis of variance and variance components estimation, including the procedures for the calculation of the variance of reproducibility and assessments of the possible different behavior from the levels of a factor through levels of a second factor.

**Key words:** Reproducibility, accuracy, variance components, interactions

### Introducción

Los valores obtenidos en mediciones de repetibilidad son de valiosa ayuda para estimar la condición favorable o desfavorable de una unidad (equipo, persona, parcela de terreno). Ellos deben ser procesados estadísticamente para su caracterización e inferencia con respecto a valores de referencia o realizar, en el caso de dos o más unidades, comparaciones que permitan tomar decisiones para corregir deficiencias o continuar en el proceso de una mejora continua.

En la Nota Técnica N° 1 se definió la variable continua, su caracterización y la posibilidad de realizar comparaciones entre unidades para la evaluación de la repetibilidad. En la presente Nota Técnica se procederá a definir, para una variable continua, las condiciones de reproducibilidad, y señalar estadísticos que permitan la comparación entre unidades.

#### Exactitud y Reproducibilidad:

La **exactitud** está definida como la proximidad entre el valor obtenido en la medición y el “verdadero” valor del mensurando. La medición será más exacta en la medida que el error de medida sea más pequeño. Si se trabaja con varios laboratorios, se dispondrá de diferentes operadores, diferentes equipos y diferentes condiciones ambientales, entre otras posibles fuentes de variación, por lo que se debe esperar una mayor variabilidad entre los resultados, en comparación con los obtenidos bajo condiciones de repetibilidad (donde se trabaja con un solo equipo, un solo operador e iguales condiciones ambientales). La **reproducibilidad** está definida como la desviación estándar de las mediciones realizadas para una muestra en días distintos, con posibles variaciones en las condiciones en cuanto a equipos, reactivos o analistas. Si se

$$t = \frac{(Y - \mu)}{s / \sqrt{n}}$$

realizan mediciones en varios laboratorios, como puede ser el caso de programas interlaboratorio, se hace referencia a la **reproducibilidad interlaboratorio** mientras que si estas son realizadas en un solo laboratorio, como puede ser el caso de la preparación de patrones de calibración en distintos días, con **participación de más de un analista y, posiblemente, diferentes equipos, se le conoce como reproducibilidad intralaboratorio o precisión intermedia.**

Los términos **exactitud y reproducibilidad**, al igual que los de **precisión y repetibilidad**, también son muy utilizados en la evaluación de la confiabilidad de los resultados en programas de comparación interlaboratorio, para reflejar el grado de seguridad de los resultados emitidos.

En la presente Nota Técnica se presentarán cuatro (04) posibles situaciones para la evaluación estadística de la exactitud en los resultados obtenidos en mediciones obtenidas bajo condiciones de repetibilidad:

- 1.- Comparar los resultados obtenidos por un analista en una muestra contra el valor de un patrón de referencia.
- 2.- Comparar los resultados obtenidos por varios analistas en una muestra contra el valor de un patrón de referencia.
- 3.- Comparar los resultados obtenidos por varios analistas en una muestra homogénea.
- 4.- Comparar los resultados obtenidos por varios analistas trabajando con varios equipos en una muestra homogénea.

**Caso 1. Comparar los resultados obtenidos por un analista en una muestra contra el valor de un patrón de referencia.**

Supóngase que se le asigna a un analista realizar 10 mediciones bajo condiciones de repetibilidad (datos ficticios) en una muestra proveniente de un patrón de referencia que presenta un valor certificado de 10.12. Los valores obtenidos (ordenados en forma creciente) fueron:

10.10, 10.11, 10.11, 10.12, 10.12, 10.12, 10.13, 10.13, 10.13, 10.14

La evaluación estadística de estos datos señala un promedio de 10.121, una desviación estándar de 0.012 y un coeficiente de variación de 0.1183, lo que permite aseverar que se tiene muy poca variación relativa y muy buena repetibilidad.

El valor promedio de 10.121 permite pensar que se está muy cerca del verdadero valor del patrón (10.12), con una diferencia de 0.001 y, por lo tanto, muy buena **exactitud o reproducibilidad**. Sin embargo, conviene utilizar una prueba estadística para disponer de valores de probabilidad para la conclusión. Para ello, se recurre a la comparación del valor promedio de las 10 observaciones contra el valor certificado de 10.12 mediante una prueba de t, con una Ho que señala un valor de  $\mu = 10.12$  contra una Ha que señala  $\mu \neq 10.12$ , aplicando la fórmula:

Los cálculos realizados permiten obtener un valor de  $t = 0.26$ , que tiene una probabilidad cercana a 0.80 para aceptación de la Ho, indicando que puede ser aceptada con mucha confianza y que existe alta reproducibilidad. Para concluir que existe, desde el punto de vista estadístico, poca reproducibilidad, se debe obtener un valor de probabilidad inferior a 0.05.

**Caso 2. Comparar los resultados obtenidos por varios analistas en una muestra contra el valor de un patrón de referencia.**

En el caso de asignar a varios analistas realizar mediciones bajo condiciones de repetibilidad en una muestra proveniente de un patrón de referencia que presenta un determinado valor certificado, se puede proceder a realizar la evaluación estadística para cada analista en relación al valor de referencia. Supóngase que sean cuatro (04) analistas con los siguientes resultados:

Analista 1	10.10	10.11	10.11	10.12	10.12	10.12	10.13	10.13	10.13	10.14
Analista 2	10.11	10.11	10.12	10.12	10.13	10.13	10.13	10.14	10.14	10.15
Analista 3	10.09	10.09	10.10	10.10	10.11	10.11	10.12	10.12	10.12	10.13
Analista 4	10.13	10.13	10.14	10.14	10.15	10.16	10.16	10.16	10.17	10.17

La caracterización para cada analista produjo los siguientes resultados:

	ANALISTA			
	1	2	3	4
Promedio	10.121	10.128	10.109	10.151
Desv. estándar	0.0120	0.0132	0.0137	0.0152
Coef. de Var.	0.1183	0.1300	0.1356	0.1501

Todos ellos presentan variación muy reducida. Los coeficientes de variación están por debajo del 0.2%, indicadores de muy buena repetibilidad. Las comparaciones mediante pruebas de t contra un valor de 10.12 son las siguientes:

Analista	Probabilidad de		
	Promedio	t	aceptar Ho
1	10.121	0.26	0.80
2	10.128	1.92	0.09
3	10.109	- 2.54	0.03
4	10.151	6.43	0.00

Se observa que el primer analista tiene una probabilidad de 0.80 para la aceptación de la Ho, probabilidad que se va haciendo menor en los otros analistas hasta llegar al valor de 0.00, indicativo de rechazo de la Ho. Es decir, el primer analista presenta excelente reproducibilidad, lo que no es cierto para los otros tres.

Es posible realizar la comparación de los cuatro (04) analistas para detectar si existen diferencias significativas entre ellos y, de ser posible, señalar cuales promedios son significativamente diferentes. El análisis de varianza con la prueba de F permite la conclusión en relación a la detección de diferencias significativas entre los promedios y la prueba de comparaciones múltiples de **Tukey** puede ser aplicada para la separación de promedios.

El análisis de varianza proporciona los siguientes resultados:

Sumas de Cuadrados

Fuentes	gl	cuadrados	medios	F	P
Entre analistas	3	0.00937	0.00312	17.0	0.0000
Dentro de analistas <sup>(1)</sup>	36	0.00663	0.00018		
Total	39	0.01600			

**(1) Cuadrado medio residual**

La conclusión es que hay diferencias altamente significativas entre los promedios. Para realizar la prueba de **Tukey** de separación de promedios, se procede al cálculo del valor crítico o de mínima diferencia significativa entre promedios. Este valor es de 0.0163, lo que permite establecer el siguiente resumen en la comparación de los promedios de analistas:

Analista	Promedio	Grupos	homogeneos
4	10.151		A
2	10.128		B
1	10.121		BC
3	10.109		C

El analista 4 constituye un grupo totalmente separado de los otros tres, es decir, difiere significativamente de ellos. En el grupo B, constituido por los analistas 2 y 1 no se detectan diferencias significativas, al igual que en el grupo C constituido por los analistas 1 y 3.

El análisis de varianza es una herramienta poderosa que, no solo permite detectar la posible existencia de diferencias entre promedios de los grupos en estudio sino que proporciona caminos para obtener la varianza y desviación estándar de repetibilidad, la precisión intermedia y la varianza y desviación estándar de reproducibilidad, tal como se detallará en el próximo caso.

**Caso 3. Comparar los resultados obtenidos por varios analistas en una muestra homogénea**

Este caso es similar al anterior, con asignación a varios analistas para realizar mediciones bajo condiciones de repetibilidad en una muestra homogénea donde el valor verdadero no es conocido. Se podrá realizar la evaluación estadística para detectar posibles diferencias significativas entre ellos y, de ser posible, señalar cuales promedios son significativamente diferentes. Es un planteamiento similar al anterior, donde la prueba de comparaciones múltiples de Tukey puede ser aplicada para la separación de promedios.

Si se toman los mismos datos de los cuatro (04) analistas del Caso 2, se obtiene información de poca variación dentro de cada analista, indicador de excelente repetibilidad y diferencias significativas entre los promedios de los analistas, indicador de baja reproducibilidad.

El análisis de varianza proporciona el **Cuadrado medio residual** que corresponde al estimador promedio de varianza intra-analistas, que refleja las variaciones de los resultados reportados por los analistas o de las varianzas de repetibilidad. En el ejemplo en consideración, el estimador de varianza de repetibilidad ( $s_{rep}^2$ ) es 0.00018, por lo que el estimador de desviación estándar poblacional para repetibilidad ( $s_{rep}$ ) es su raíz cuadrada o 0.0134 y el valor crítico de repetibilidad es  $2.8 \cdot 0.0134 = 0.0375$

El análisis de varianza también proporciona el Cuadrado medio entre analistas, que es una función lineal que contiene  $s_{rep}^2 + k \cdot s_{entre\ analistas}^2$ , donde k es el número de observaciones por analista y  $s_{entre\ analistas}^2$  corresponde a la varianza entre analistas. Si se toma el cuadrado medio de entre analistas (0.00312),  $s_{rep}^2 = 0.00018$  y k = 10 observaciones por analista, se obtiene que  $s_{entre\ analistas}^2$  es igual a 0.00029.

La varianza de reproducibilidad ( $s_{reprod}^2$ ) es la suma de las varianzas estimadas, es decir,  $s_{rep}^2 + s_{entre\ analistas}^2$ , que se traduce en un valor de 0.00047. La desviación estándar de reproducibilidad ( $s_{reprod}$ ) es la raíz cuadrada de ese valor, 0.0217 y el valor crítico de reproducibilidad es  $2.8 \cdot 0.0217 = 0.0607$

**Caso 4. Comparar los resultados obtenidos por varios analistas trabajando con varios equipos en una muestra homogénea.**

En la presente situación, al realizar las mediciones en varios equipos, se está incorporando una fuente adicional de variación ya que, además del efecto de analista, se tendrá el efecto de equipo. Mediante el análisis de varianza, se podrán estimar ambos efectos, detectar su significación estadística, obtener componentes de varianza y valores críticos.

Un sencillo ejemplo permitirá desarrollar el procedimiento. Consiste en mediciones provenientes de dos (02) analistas en dos (02) equipos.

	Equipo 1				Equipo 2			
Analista 1	10.0	10.1	10.0	9.9	10.2	10.3	10.3	10.4
Analista 2	10.1	10.1	10.0	10.2	10.0	10.0	10.0	10.2

La caracterización general produce los siguientes resultados:

Promedio	Desviación		Coeficiente	
	Estándar	Varianza	variación	
Analista 1	10.150	0.1773	0.0314	1.7466
Analista 2	10.075	0.0886	0.0078	0.8798
Equipo 1	10.050	0.0926	0.0086	0.9212
Equipo 2	10.175	0.1581	0.0250	1.5539

y el análisis de varianza, que evalúa simultáneamente los efectos de analista y de equipo, genera el siguiente cuadro resumen:

Sumas de Cuadrados					
Fuentes	gl	cuadrados	medios	F	P
Entre analistas	1	0.02250	0.02250	1.38	0.2618
Entre equipos	1	0.06250	0.06250	3.82	0.0724
Residual			13	0.21250	0.01635
Total				15	0.29750

La varianza residual (0.01635) es el estimador de varianza de repetibilidad ( $s_{rep}^2$ ), por lo que  $s_{rep}$  es igual a 0.1279 y el valor crítico es 0.358.

El componente de varianza entre analistas, calculado a partir de la función lineal previamente indicada  $s_{rep}^2 + k \cdot s_{entre\ analistas}^2 = 0.0225$  y un valor de  $k = 8$  observaciones por analista, proporciona un estimado de  $s_{entre\ analistas}^2$  de 0.00077. Pero existe una fuente adicional de variación, la de equipos, y se puede proceder a obtener el componente de varianza entre equipos, calculado a partir de la función lineal  $s_{rep}^2 + k \cdot s_{entre\ equipos}^2 = 0.0625$  y  $k = 8$  observaciones por equipo, que se traduce en  $s_{entre\ equipos}^2$  de 0.00577.

Es decir, se tienen tres componentes de varianza: 0.01635 de repetibilidad, 0.00077 para analistas y 0.00577 para equipos, lo que indica que existe una mayor variación entre equipos al compararla con la de los analistas. Con este análisis, la varianza de reproducibilidad ( $s_{reprod}^2$ ) es la suma de las varianzas estimadas, es decir,  $s_{rep}^2 + s_{entre\ analistas}^2 + s_{entre\ equipos}^2$  que se traduce en un valor de 0.02289. La desviación estándar de reproducibilidad ( $s_{reprod}$ ) es la raíz cuadrada de ese valor,  $0.1513$  y el valor crítico de reproducibilidad es  $2.8 \cdot 0.1513 = 0.4236$ .

Pero los datos disponibles permiten profundizar un poco más en el análisis. Los promedios de los analistas con las cuatro (04) mediciones que realizan en cada equipo son los siguientes:

	promedio
Analista 1, equipo 1	10.00
Analista 1, equipo 2	10.30
Analista 2, equipo 1	10.10
Analista 2, equipo 2	10.05

donde se observa un comportamiento de promedios que indican una tendencia a mayores valores en el equipo 2 por parte del primer analista mientras que es lo contrario para el analista 2, es decir, un comportamiento diferente de los niveles de un factor (analista) a través de los niveles de un segundo factor (equipo). Esto es denominado en estadística como efecto de **interacción** y, de ser de una magnitud importante, indica que se debe realizar la interpretación de los resultados con mayor precisión. Esto implica que el modelo estadístico para el análisis de los datos debe incluir un término adicional: **el efecto de la interacción analista x equipo**.

El análisis de varianza con la incorporación de esta nueva fuente de variación, proporciona el siguiente análisis:

Sumas de Cuadrados					
Fuentes	gl	cuadrados	medios	F	P
Entre analistas	1	0.02250	0.02250	3.00	0.1089
Entre equipos	1	0.06250	0.06250	8.33	0.0137
Interacción a x e	1	0.12250	0.12250	16.33	0.0016
Residual			12	0.09000	0.00750
Total				15	0.29750

Estos resultados señalan la existencia de una **interacción estadísticamente significativa, por lo que se debe concluir que existe un comportamiento diferente de los analistas a través de los equipos**. Es decir, un analista proporciona resultados más elevados en un equipo diferente a los resultados que proporciona el segundo analista.

También se presentan implicaciones en la repetibilidad y reproducibilidad. El valor de varianza de repetibilidad ( $s_{rep}^2$ ) es de 0.0075 y, adicionalmente, se pueden obtener tres (03) estimados de varianza: analistas, equipos y la interacción analistas x equipos.

Los componentes de los cuadrados medios son los siguientes:

Fuentes	Componentes
Entre analistas	$s_{rep}^2 + k_1 \cdot s_{a \times e}^2 + k_3 \cdot s_{entre\ analistas}^2$
Entre equipos	$s_{rep}^2 + k_1 \cdot s_{a \times e}^2 + k_2 \cdot s_{entre\ equipos}^2$
Analistas x equipos	$s_{rep}^2 + k_1 \cdot s_{a \times e}^2$
Residual	$s_{rep}^2$

Se procede a igualar los componentes con los valores obtenidos en el análisis, asignando a  $k_1$  el valor de 4 ya que se tienen cuatro mediciones dentro de cada combinación analista x equipo y el valor de 8 para  $k_2$  y  $k_3$  por disponerse de ocho mediciones para cada equipo y 8 mediciones para cada analista. Los resultados son:  $s_{rep}^2 = 0.0075$ ;  $s_{a \times e}^2 = 0.02875$ , pero para  $s_{entre\ equipos}^2$  y  $s_{entre\ analistas}^2$  se deberá asignar valores de 0 por no poderse tener estimadores de varianza negativos para equipos y/o analistas.

La varianza de reproducibilidad ( $s_{reprod}^2$ ) es la suma de las varianzas estimadas, es decir,  $s_{rep}^2 + s_{a \times e}^2 + s_{entre\ analistas}^2 + s_{entre\ equipos}^2$  que se traduce en un valor de 0.03625. La desviación estándar de reproducibilidad ( $s_{reprod}$ ) es la raíz cuadrada de ese valor, 0.1904 y el valor crítico de reproducibilidad es  $2.8 \cdot 0.1904 = 0.5331$ .

Como se puede observar, con mayores términos en la función lineal, su varianza tiende a incrementarse. Este es el

principio de la **incertidumbre**: a mayor número de fuentes de variación incorporadas en su estimación, el estimado tiende a incrementarse, aspecto que será tratado en posteriores notas técnicas.

## Referencias

COVENIN.2972-2. 1997. Exactitud (Veracidad y Precisión) de Métodos de Medición y Resultados. Parte 2: Método Básico para la Determinación de Repetibilidad y Reproducibilidad de un Método Estándar de Medición.

Mendenhall, W. 1975. Introduction to Probability and Statistics. Cuarta edición. Duxbury Press. 460 pp

Miller, N. J. y Miller J. C. 2002. Estadística y Quimiometría para Química Analítica. Cuarta edición. Prentice Hall. 296 pp

Portuondo, Y. y J. Portuondo. 2010. La Repetibilidad Y Reproducibilidad en el Aseguramiento de la Calidad de los Procesos de Medición. Tecnología Química. Vol. XXX, No. 2, 117 – 121.

Sokal, R. R. y F. J. Rohlf. 1981. Biometría: los Principios y la Práctica de Estadísticas en la Investigación Biológica. Segunda edición. WH Freeman and Co. 400 pp.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

**SCOPUS**, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

**OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)**, REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

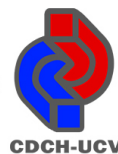
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del  
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico  
Universidad Central de Venezuela.



# Revista Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

## En la primera posición dentro del área de Biomedicina



Gobierno Bolivariano de Venezuela

Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias



002 285

Caracas, 16 JUN. 2010

Ciudadano

**Manuel Velasco**

Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica  
Edificio Ciencias Básicas  
Calle Pirineo, Ofic. 328  
San José, Caracas.-

Nos dirigimos a usted en virtud de comunicarle los resultados de la Evaluación Integral a la que fue sometida su publicación, en el proceso que anualmente convoca el Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT).

En este sentido, la publicación **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**, correspondiente al REG-1997000108, obtuvo una calificación promedio total de **82,52 puntos**, quedando ubicada en la posición **1ª** dentro del área de Biomedicina. Estos resultados podrán ser consultados en la página web del FONACIT (<http://www.fonacit.gob.ve/convocatorias.asp?id=68>).

Asimismo, hemos considerado importante hacer de su conocimiento las opiniones que emitieron los árbitros externos que participaron en dicha evaluación, con la finalidad de que atendiendo a estas observaciones pueda mejorar la calidad y gestión de la revista que conduce. A continuación se anexan las transcripciones textuales de las observaciones emitidas por los evaluadores.

A la espera de sus consideraciones, le saluda cordialmente,

  
**Ricardo Molina Peñañoza**  
Presidente  
Decreto N° 7.226 de fecha 08-02-10.  
Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 5.961 de fecha 11-02-10

FG/LMR/lmr.-  
052-239  
24/05/2010

Torre Ministerial, esquina El Chorro, Av.



### COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR

Armando Aranda Anzaldo  
UAEM, México  
Nicholas Cop  
Nicholas Cop Consulting, USA  
Arturo Cherbowski Lask  
Universidad México  
Lourdes Feria Basurto  
UCol, México  
Elena Fernández Sánchez  
CSIC, España  
Sueli Mara Suárez Pinto Ferreira  
USP, Brasil  
Gustavo E. Fischman  
ASU, USA  
Said Gil Infante  
Colpos, México  
Jesús Lau Noriega  
UV, México  
Wilson López López  
PUJ, Colombia  
Carlos de Mattos Ponti  
PUC, Chile  
Félix Moya Aneón  
Scimago Research Group, España  
Ana Luz Quintanilla Montoya  
UABC, México  
Dominique Saugy de Babini  
CIACSO, Argentina

Eduardo Aguado López  
Redalyc-UAEM  
Rosario Rogel Salazar  
Redalyc-UAEM



El Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina,  
el Caribe, España y Portugal

Hace constar que la revista

**Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**

Ha cubierto satisfactoriamente los criterios de calidad editorial considerados en el metodología Redalyc, por lo que su indización ha sido ratificada por los integrantes del Comité Científico Redalyc.

Se extiende la presente constancia de indización en el mes de septiembre del año 2010 con una validez de tres años a partir de su fecha de expedición.

8 años haciendo visible la ciencia iberoamericana

[www.revistaavft.com.ve](http://www.revistaavft.com.ve)



/REV.MEDICAS



@RevistasMedicas