

RESEARCH ARTICLE

Engineering

INTERLABORATORY STUDY: DEUTERIUM OXIDE ENRICHMENT ANALYSIS OF WATER SAMPLES USING PORTABLE FOURIER TRANSFORM INFRARED SPECTROPHOTOMETRY.

ESTUDIO INTERLABORATORIO: ANÁLISIS DE MUESTRAS DE AGUA ENRIQUECIDAS CON ÓXIDO DE DEUTERIO USANDO ESPECTROFOTOMETRÍA INFRARROJA PORTÁTIL CON TRANSFORMADA DE FOURIER.

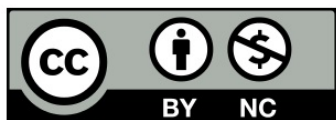
Noelia Urteaga¹ | Maruska Muñoz Vera² | José Luis San MiguelSimbrón³

¹Laboratorio de Biología Atómica, Unidad de Crecimiento y Desarrollo Infanto-Juvenil, Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés.

Correspondence

Noelia Urteaga
Email: naurteaga@umsa.bo

Copyright : Licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Interna.



Edited by : Sara Torres & Juan Martinez.

How to cite: Noelia Urteaga & Maruska Muñoz Vera & José Luis San Miguel Simbrón, INTERLABORATORY STUDY: DEUTERIUM OXIDE ENRICHMENT ANALYSIS OF WATER SAMPLES USING PORTABLE FOURIER TRANSFORM INFRARED SPECTROPHOTOMETRY., TECCIENCIA, Vol. 18, No. 35, 14-23, 2023
DOI:<http://dx.doi.org/10.18180/tecciencia.2023.35.2>

Abstract. Analysis of body composition and consumption of breast milk using stable isotopes are highly accurate through standardized and non-invasive techniques. Laboratories around the world participate in inter laboratory studies to verify their performance in analysis of water samples enriched with deuterium. The goal of this study is to evaluate the results of the first inter-laboratory study for the analysis of water samples enriched with deuterium oxide in portable Fourier Transform Infrared spectrophotometry equipment of laboratories included in Technical Cooperation programs from International Atomic Energy Agency of which Bolivia is part. This descriptive cross-sectional study was carried out in countries around the world. Four standardized samples of water enriched with deuterium oxide in the range of 0 to approximately 1000 parts per million (mg/kg) above the natural abundance of the source water which is approximately 150 parts per million (ppm); the enrichment analysis was carried out between 2019 and 2020 and data was obtained from the official report. A total of 41 laboratory reports have been received, only 27 reports correspond to laboratories equipped with portable FTIR, the distribution of the enrichment averages show a similar distribution between the laboratories and the intra-laboratory variability found in the portable equipment is less than the global variability. Regarding the acceptability criteria we found 3 laboratories with results out of the acceptability range. In conclusion, most of the laboratories show acceptable performance results, the local laboratory has met the criteria set by the inter-laboratory study.

Keywords: Deuterium Oxide, Infrared Spectrophotometry, Fourier analysis, Laboratory Testing, Laboratory Proficiency Testing, Multicenter Study.

Resumen

Los análisis de composición corporal y consumo de leche materna usando deuterio son altamente precisos, con técnicas estandarizadas y no invasivas. Los laboratorios participan de estudios multicéntricos para comprobar su desempeño en el análisis laboratorial. El objetivo del presente estudio es evaluar los resultados del primer estudio interlaboratorio para el análisis de muestras de agua enriquecidas con óxido de deuterio en equipos portátiles de espectrofotometría infrarroja con transformada de Fourier donados a laboratorios que participan en proyectos de Cooperación Técnica del Organismo Internacional de Energía Atómica y que Bolivia forma parte. Se realizó un estudio descriptivo transversal en laboratorios de distintas partes del mundo. A cada laboratorio se enviaron 4 muestras estandarizadas de agua enriquecidas con óxido de deuterio en el rango de 0 a aproximadamente 1000 partes por millón (mg/kg) por encima de la abundancia natural del agua de origen que es de aproximadamente 150 partes por millón (ppm), el análisis de enriquecimiento se realizó entre 2019 y 2020 y los datos fueron obtenidos del reporte oficial. Del total de 41 reportes de laboratorios enviados, 27 reportes corresponden a laboratorios equipados con FTIR portátil, la distribución de los promedios de enriquecimientos muestran una distribución similar entre los laboratorios y la variabilidad intralaboratorio encontrada en los equipos portables es menor a la variabilidad global. Respecto a los criterios de aceptabilidad definidos 3 laboratorios tienen resultados que salen del rango de aceptabilidad. En conclusión, la mayor parte de los laboratorios muestran resultados de desempeño aceptables, el laboratorio local ha superado satisfactoriamente los criterios fijados por el estudio interlaboratorio.

Palabras clave: Óxido de deuterio, Espectrofotometría Infrarroja, Transformada de Fourier, ensayo de laboratorio, Ensayos de Aptitud de Laboratorios, Estudio multicéntrico.

1 | INTRODUCCIÓN

La valoración del estado de salud involucra diferentes componentes fisiológicos que incluye a la composición corporal, según Wang et al. [1], la definen como aquella rama de la biología humana que se ocupa de la cuantificación in vivo de los componentes corporales, las relaciones cuantitativas entre los componentes y los cambios cuantitativos en los mismos relacionados con factores influyentes. Para delimitar la composición del cuerpo humano en función de sus diferentes componentes se definen distintos modelos de composición corporal o modelos compartimentales. Behnke [2] propone un modelo de análisis de la composición corporal basado en la aplicación del principio de Arquímedes, en el cual el peso corporal estaba representado por 2 componentes fundamentales, la masa grasa y la masa libre de grasa. A partir de este modelo bicompartimental tendrá lugar el desarrollado de otro nuevo por Keys y Brozek [3]. Quienes proponen el modelo que fracciona al organismo en 4 componentes básicos: masa grasa, masa ósea, agua y proteína. En la última década se han realizado múltiples estudios sobre composición corporal y consumo de leche materna usando el método de dilución isotópica con deuterio, esta técnica se ha denominado el Gold Estándar para la evaluación del compartimento de agua corporal total y flujo de agua entre madre e hijo a través de la lactancia [4, 5]. El deuterio es un isótopo estable del Hidrógeno el cual tiene un neutrón adicional lo que incrementa su peso atómico siendo denominado $2H$, combinado con oxígeno se obtiene óxido de deuterio o agua pesada la cual está distribuida en la naturaleza con una abundancia natural de 0.015% de todo el hidrogeno. El método de dilución isotópica con deuterio se basa en la administración de una pequeña cantidad estandarizada de agua pesada a una concentración del 99.98% por vía oral, la cual al cabo de 3 horas se distribuye en todos los compartimentos corporales, por lo tanto es medible en fluidos corporales como sangre, orina o saliva [6]. La espectrofotometría infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) es una técnica ampliamente utilizada y validada como alternativa a la espectrometría de masas (IRMS) [7]. Estudios demuestran que el enriquecimiento de muestras de saliva no presenta diferencias significativas entre las mediciones por espectrometría de masas y la espectrometría infrarroja [8], considerando que la espectrometría de masas es más sensible ya que permite determinar la distribución de las moléculas de una sustancia en función a su masa, pero la instrumentación es más costosa y requiere más experiencia para su uso. El método FTIR involucra la medida de la interacción de la radiación infrarroja con la materia

por absorción, emisión o reflexión; para su análisis requiere el consumo de mayores cantidades de óxido de deuterio por los sujetos de estudio, utiliza instrumentación menos costosa y más fácil de mantener. Por lo tanto, se prefiere el uso de FTIR en regiones donde el financiamiento es limitado [9, 10], actualmente el nuevo modelo portátil permite obtener resultados adecuados con cantidades menores de muestra y menor cantidad de dosis administrada lo que permite optimizar tiempos durante la toma de muestra y el análisis en el laboratorio [9]. Gracias a proyectos de cooperación técnica a nivel mundial se ha mostrado la utilidad, factibilidad y precisión de las mediciones de líquidos corporales a través de técnicas no invasiva mediante espectrometría infrarroja, puesto que se han estandarizado las mediciones del enriquecimiento de óxido de deuterio en muestras de saliva de diferentes sujetos de estudio. Bolivia como país miembro de Naciones Unidas ha participado y participa de programas de fortalecimiento científico a través de proyectos de cooperación técnica financiados por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) (Viena, Austria), actualmente se ha logrado consolidar el equipamiento y mejorar la implementación del Laboratorio de Biología Atómica (LABA) perteneciente a la unidad de Crecimiento y Desarrollo Infante-Juvenil (UCREDE) del Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo (IINSAD) de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés [11]. La calidad de los procesos de análisis en el laboratorio pueden evaluarse desde diferentes perspectivas, por ejemplo el control de calidad interno que incluye: la calibración diaria del instrumento FTIR al comienzo de la evaluación de cada lote de muestras, los estándares (0 y 1000 mg/kg) que son analizados como muestras al principio y al final de cada jornada laboral; así mismo, la curva estándar que debe analizarse cuando el instrumento es nuevo y cuando el instrumento ha estado fuera de uso durante algún tiempo antes de comenzar a analizar muestras, además el análisis de muestras repetidas se utiliza para estimar la precisión analítica. Cuando se utiliza la precisión de espectrometría del FTIR el coeficiente de variación (CV) oscila por debajo del 1 %, siendo:

$$CV = DE/mediana * 100 \quad (1)$$

El control de calidad externo se realiza a través de programas integrales de la garantía de la calidad en las mediciones y estudios interlaboratorio, con la finalidad de aumentar la confianza del laboratorio en los datos obtenidos al proporcionar información estadística en tiempo real para controlar y determinar la calidad de las mediciones [12]. Es de vital importancia llevar a cabo mediciones de similitud y control de calidad permanente durante la vida útil de equipos de laboratorio localizados en múltiples ubicaciones para comprender la reproducibilidad y exactitud de los análisis de enriquecimiento de muestras con oxido de deuterio. Para determinar la reproducibilidad de las mediciones el presente artículo muestra datos de comparación entre diferentes laboratorios a nivel internacional y evalúa los datos de enriquecimiento con oxido de deuterio en muestras de agua enviadas a 27 laboratorios equipados con FTIR portátiles.

2 | MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio de tipo descriptivo transversal, tiene como objetivo evaluar los resultados del primer estudio interlaboratorio para el análisis de enriquecimiento de muestras de agua con óxido de deuterio en equipos de espectrofotometría infrarroja con transformada de Fourier portátiles (Agilent de la serie 4500), estudio llevado a cabo en países de África, Europa, Asia y América Latina bajo la coordinación del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), Sección de Estudios de Nutrición y Salud relacionados al Ambiente (NAHRES) - División de Salud Humana (NAHU). Un total de 52 laboratorios fueron invitados, 42 laboratorios participaron y enviaron las determinaciones obtenidas del análisis de las muestras utilizando espectrometría infrarroja. Se analizaron los resultados obtenidos por 27 laboratorios equipados con espectrofotometría infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) portátiles exclusivamente, se excluyeron los resultados de los laboratorios equipados con otros equipos por su amplia variabilidad. La Fig. 1 muestra los países participantes. Cada laboratorio recibió un total de 4 muestras estandarizadas y el análisis de enriquecimiento se realizó entre 2019 y 2020. Las muestras de agua enriquecidas con óxido de deuterio se encontraron en el rango de 0 a aproximadamente 1000 partes por millón (mg/kg) por encima de la abundancia natural del agua de origen (Viena, Austria) que

es de aproximadamente 150 partes por millón (ppm).



FIG. 1 Países participantes

2.1 | PREPARACIÓN Y ENVÍO DE LAS MUESTRAS

Las muestras fueron preparadas gravimétricamente en un laboratorio de referencia, debidamente codificadas FTIR#001, FTIR#002, FTIR#003 y FTIR#004 (Fig. 2). Las muestras fueron enviadas con todas las medidas de seguridad vía Courier.



FIG. 2 Muestras de agua enriquecidas con deuterio.

2.2 | ANÁLISIS DE ENRIQUECIMIENTO

Los laboratorios fueron instruidos a analizar cada muestra por triplicado en un día de acuerdo a los procedimientos estandarizados en cada laboratorio, debiendo reportar la abundancia de óxido de deuterio en mg/kg. Los resultados obtenidos fueron reportados vía electrónica a través de un formulario estandarizado proporcionado por el Organismo Internacional de Energía Atómica.

2.3 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se elaboró una base de datos en el programa NCSST (Utah, 2007); con la información del reporte elaborado por la OIEA(13), los laboratorios enviaron los resultados obtenidos del análisis de enriquecimiento con óxido de deuterio por triplicado y se preservó la confidencialidad mediante la codificación anónima de los laboratorios, se seleccionaron los reportes de 27 laboratorios equipados con FTIR portátil y se aplicó la prueba de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, posteriormente se calcularon medidas de tendencia central y desvío estándar que se presentan en tablas y figuras. Se calcularon los puntajes Z para normalizar los valores y evaluar el desempeño de cada laboratorio. Los promedios de cada laboratorio fueron comparados con la media global de cada muestra. La exactitud relativa fue medida por la distancia de la media global de enriquecimiento de cada muestra. El puntaje Z representa el distanciamiento con la media global medida en desvío tipificado.

$$PuntajeZ = (valorobtenido - valorpromedioreferencia) / DEdelvalordereferencia \quad (2)$$

3 | RESULTADOS

El equipo encargado del estudio interlaboratorio incluyó los reportes de un total de 41 laboratorios de los cuales solo 27 laboratorios fueron equipados con FTIR portátiles, a partir de los enriquecimientos medidos por triplicado se obtuvieron valores promedio de las muestras 2, 3 y 4 presentados en la tabla 1. La muestra 1 corresponde a agua natural no enriquecida que proviene solo de Viena, Austria y se utilizó como fondo (background) de los análisis, ya que el objetivo del estudio consiste en medir el enriquecimiento y no la abundancia natural. Para verificar la normalidad de los datos se aplicó el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov que tiene un valor mayor a 0.05 determinando una distribución normal para las 3 muestras.

TABLE 1 Promedios de enriquecimiento de deuterio en las tres muestras de agua

	Laboratorios n	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
		(mg/Kg) x ± DE	(mg/Kg) x ± DE	(mg/Kg) x ± DE
Global	41	91.6 ± 16.8	270 ± 26.5	870.5 ± 54.6
Equipados con Agilent	27	90.1 ± 8.0	270.7 ± 17.3	884.5 ± 48.7
LABA - UCREDE - IINSAD*	1	98.2 ± 0.7	287.3 ± 0.6	899.8 ± 2.1

* Laboratorio de Biología Atómica (LABA), Unidad de Crecimiento y Desarrollo Infante-Juvenil (UCREDE), Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo (IINSAD), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz - Bolivia.

La Fig. 3 muestra la distribución de los datos obtenidos, siendo que la mayor parte de los resultados se encuentran dentro de los rangos esperados. Se establecieron tres criterios de calidad de las mediciones:

1. Variabilidad intra-laboratorio: Definida por la Desviación Estándar hasta 5 mg/kg.

2. Exactitud Relativa interlaboratorio: Definida por la distancia del puntaje Z hasta ± 2 puntuaciones Z de la media global.
3. Inconsistencia de los resultados: Definida por la distancia del puntaje Z mayor a 1 puntaje Z en al menos 2 de las 3 muestras.

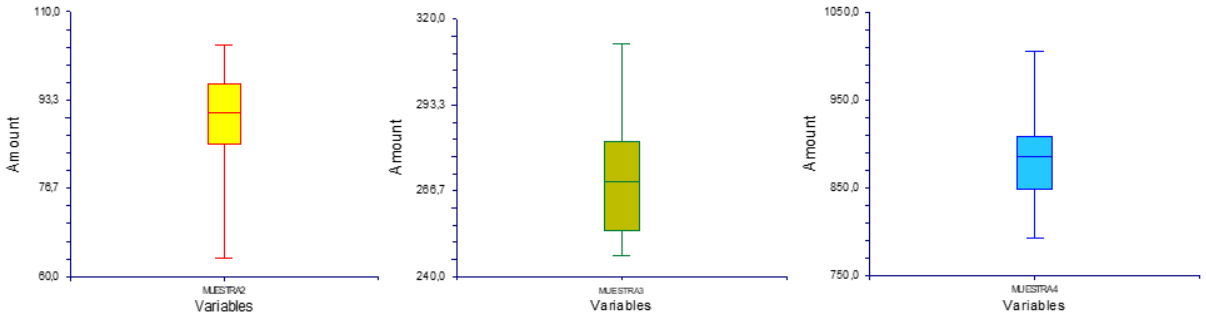


FIG. 3 Medianas y cuartiles de valores de enriquecimiento de deuterio medidos en equipos FTIR portátiles de los países participantes.

3.1 | VARIABILIDAD DE LAS MEDICIONES POR TRIPLICADO INTRA- LABORATORIO

Para evaluar la variación de la repetitividad de los resultados en cada laboratorio se calculó el desvío estándar, observándose en 3 casos específicos una amplia variación intra-laboratorio mayor a 5 mg/Kg. En el caso específico del LABA - UCREDE - IINSAD los desvíos estándar (DE) son menores a 1 mg/Kg en las muestras 2 y 3, en la muestra 4 se encontró un DE = 2.1 mg/Kg; quedando dentro de la distribución esperada en el diagrama de cajas que se muestra en la Fig. 4 que ilustra la dispersión de los cuartiles de los DE a partir de la mediana de los 27 laboratorios. Además se calcularon los coeficientes de variación: CV muestra 2 = 0.7%, CV muestra 3 = 0.2% y CV muestra 4= 0.23% lo que demuestra la baja variación de los análisis en nuestro laboratorio.

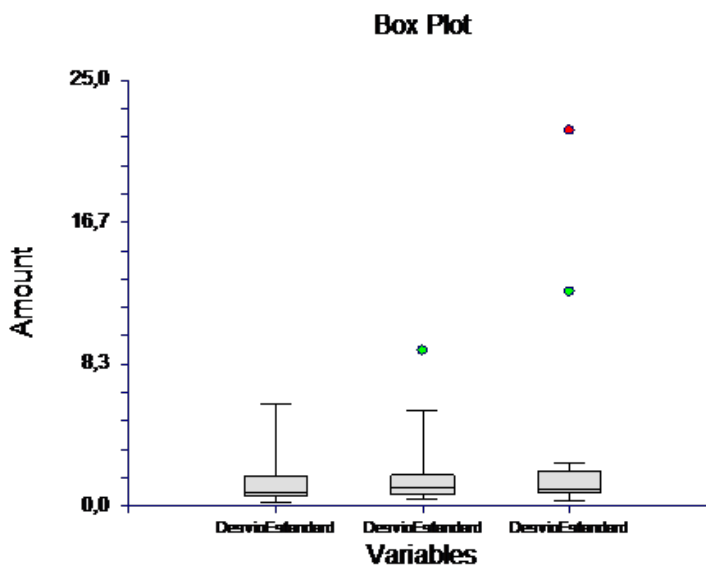


FIG. 4 Medianas y cuartiles de los Desvíos Estándar en equipos FTIR portátiles de los laboratorios participantes.

3.2 | EXACTITUD RELATIVA DE EQUIPOS PORTÁTILES

Para evaluar la exactitud relativa se calculó en puntaje Z de cada laboratorio para las tres muestras, la distribución de los puntajes Z se detalla en la Fig. 5 que ilustra el alejamiento de los 27 laboratorios respecto al valor 0 del puntaje Z de las 3 muestras. Se evidencia que solo 3 laboratorios se encuentran fuera del rango de aceptabilidad entre -2 y +2 puntaje Z. En el caso específico del LABA - UCREDE - IINSAD los puntajes Z encontrados fueron: puntaje Z muestra 2 = 0.39, puntaje Z muestra 3 = 0.65 y puntaje Z muestra 4 = 0,54. El distanciamiento de los tres valores se encuentran dentro del rango de aceptabilidad entre -2 y +2 puntaje Z. Así mismo, se evidencia que la distancia de los tres valores no supera el rango de aceptabilidad para inconsistencia de los resultados +1 y -1 puntaje Z.

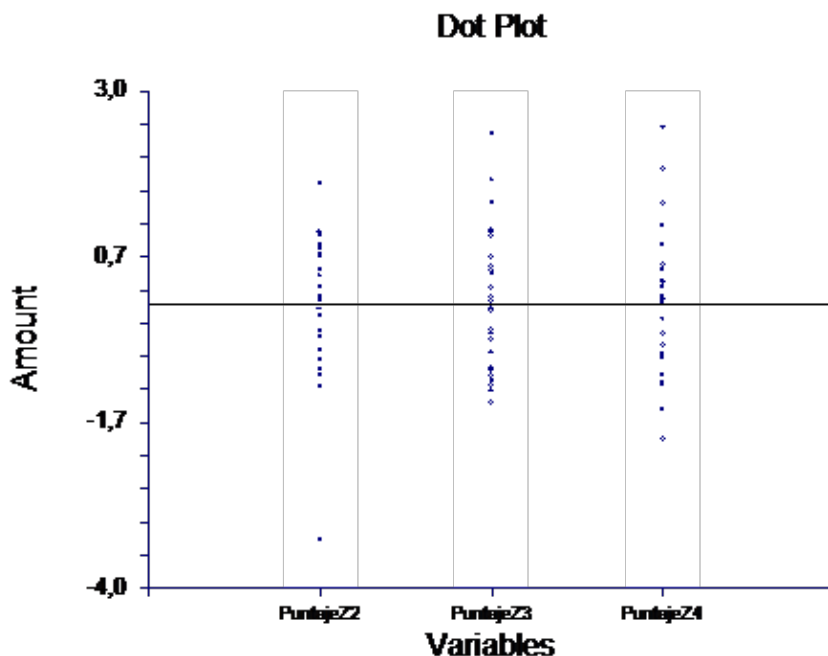


FIG. 5 Distribución de los puntajes Z en equipos FTIR portátiles de los países participantes

4 | DISCUSIÓN

Es necesario enfatizar que los estudio interlaboratorio brindan la oportunidad a los laboratorios de validar sus resultados y evaluar sus procesos en comparación a otros, por lo que los resultados obtenidos comparados con la media global obtenida como valor de referencia muestran muy poca variación, tal como se muestra en los puntajes Z de las tres muestras evaluadas con valores menores a 1. Los indicadores de desempeño establecidos reflejan la calidad de las mediciones y pueden estar sujetas a problemas con las muestras, con las condiciones ambientales suscitadas en el día de la medición, la ventilación del laboratorio, la preparación y conservación de las muestras u otros. En el LABA - UCREDE - IINSAD como protocolo tiene registrado en cartillas de control interno la temperatura y humedad ambiental medidos por un termómetro digital científico y un higrómetro, siendo la temperatura del día de la medición de 21.9 °C y una humedad del 20%. Así mismo se cuenta con un sistema de ventilación de doble flujo para evitar la concentración de CO₂ que pueda interferir en las lecturas y se realizan calibraciones diarias del equipo al iniciar y al finalizar el uso. Es importante remarcar las condiciones instrumentales que deben cumplirse en este tipo de estudio, tales como, el tiempo de "warm-up" o calentamiento para lograr la estabilidad del equipo, la limpieza de las superficies ópticas entre el análisis de las muestras y las evaluaciones de validación del equipo sean estas: diarias, semanales o mensuales [13]. En la publicación de 2020, Copia L. y colaboradores tras haber participado de un estudio de

aptitud interlaboratorial que incluyó 78 laboratorios para la evaluación de tritio en espectrometría de masas concluye que la prueba de aptitud ayudó a identificar debilidades recurrentes y posibles soluciones; así como, estrategias para la mejora del rendimiento de los laboratorios como: los límites de detección e incertidumbre analítica, prácticas de control de calidad más estrictas en operaciones de rutina, cuidado y recalibración de estándares, etc. [14]. Así mismo en 2018 el OIEA llevó a cabo el primer ejercicio comparativo para evaluar el rendimiento de 25 laboratorios usando espectrometría de masas para enriquecimiento de deuterio y espectrometría de absorción de láser para Oxígeno 18, encontraron que el rendimiento instrumental, el rendimiento de la muestra, los materiales de referencia de laboratorio y el post procesamiento de datos fueron factores que contribuyeron a un rendimiento inexacto o impreciso [15]. Este primer estudio interlaboratorio de comparación ha permitido hacer una aproximación del desempeño de cada laboratorio para identificar problemas en cuanto a los procedimientos de análisis de enriquecimiento con deuterio en muestras de agua, y al comparar con la media global teóricamente se asume que los valores obtenidos pueden ser los correctos, sin embargo es necesario realizar más estudios de Aptitud "Proficiency tests" para evaluar adecuadamente la calidad de las mediciones realizadas. Por lo tanto han surgido algunas recomendaciones para mejorar el desempeño de los laboratorios [13]:

1. Permitir al equipo estabilizarse antes de analizar las muestras, que determina un tiempo de "warm-up" de 2-3 horas después del encendido.
2. Monitorizar de rutina niveles de muestras de control con un enriquecimiento conocido.
3. Calcular los promedios de cada medición de las muestras de control antes, durante y después de analizar las muestras.
4. Verificar los procedimientos, que las muestras de control hayan estado adecuadamente conservadas y que los sistemas del equipo hayan sido validados como lo recomienda el fabricante.
5. Limpiar cuidadosamente la superficie óptica entre cada muestra.

5 | CONCLUSIÓN

La mayor parte de los laboratorios muestran resultados de desempeño aceptables, en el caso específico del laboratorio local LABA – UCREDE – IINSAD se evidencia una baja variabilidad intra-laboratorio determinada por los valores de desvío estándar, además de una buena precisión relativa interlaboratorio, determinada por los valores de Z score obtenidos. Es necesario que se repita y fortalezca el programa de control de calidad interlaboratorial de forma regular en los próximos años, permitiendo a los laboratorios participar de Estudios de Aptitud "proficiency test" mucho más formales para mejorar los resultados de exactitud basados en valores reales y no teóricos.

6 | AGRADECIMIENTOS

Al Organismo Internacional de Energía Atómica por la conducción de estudios interlaboratorio que permiten garantizar las mediciones obtenidas en los laboratorios que son parte de la Cooperación Técnica.

7 | DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés.

8 | FINANCIAMIENTO

El financiamiento para personal especializado e infraestructura es dado por la Universidad Mayor de San Andrés, el Organismo Internacional de Energía Atómica ha donado el equipo de laboratorio, insumos y reactivos.

References

- [1] Z. Wang, R. Pierson, and S. Heymsfield, "The five level method: a new approach to organizing body composition research," *Am J Clin Nutr*, vol. 56, p. 19–28.
- [2] F. Behnke, JR, W. BG, and W.C., "The specific gravity of healthy men," *JAMA*, vol. 118, p. 495–8.
- [3] A. Keys and J. Brozek, "Body composition in adult man," *Physiol Rev*, vol. 33, p. 245–325.
- [4] S. M.-S. JL, "Principio y práctica de la ciencia nuclear en salud: Evaluación del agua corporal total y la composición corporal, en población residente de gran altitud, la paz." *Cuad. - Hosp. Clín.* [Internet]. 2018 [citado 2022 Abr 13];.
- [5] N. Urteaga, J. San Miguel, A. Aguilar, M. Muñoz, and C. Slater, "Nutritional status and human milk intake of exclusively breast-fed infants at high altitude in la paz, bolivia," *British Journal of Nutrition*, vol. 120, no. 2, p. 158–63.
- [6] "International atomic energy agency. assessment of body composition and total energy expenditure in human using stable isotope techniques," *IAEA Human Health Series*, no. 3. Disponible en:.
- [7] J. G. L, W. A, and E. M, "The use of infrared spectrophotometry for measuring body water spaces," *Clinical Chemistry*, vol. 45, no. 7. DOI: [10.1093/clinchem/45.7.1077](https://doi.org/10.1093/clinchem/45.7.1077)
- [8] G. Caire, A. Barca, A. Bolanos, M. Valencia, A. Coward, G. Salazar, and E. Casanueva, "Measurement of deuterium oxide by infrared spectroscopy and isotope ratio mass spectrometry for quantifying daily milk intake in breastfed infants and maternal body fat," *Food and Nutrition Bulletin*, vol. 23. DOI: [10.1177/15648265020233s107](https://doi.org/10.1177/15648265020233s107)
- [9] A. Rein and F. Higgins, "Application of the agilent 4500 series ftir to the stable isotope technique for assessing intake of human milk in breastfed infants," *Agilent*. Disponible en:.
- [10] "International atomic energy agency. introduction to body composition assessment using the deuterium dilution technique with analysis of saliva samples by fourier transform infrared spectrometry," *IAEA Human Health Series*, no. 12. Disponible en:.
- [11] S. M.-S. JL, "Jornadas científicas de ciencia nuclear y fisiología de altura. introducción a la ciencia nuclear y fisiología de altura: visión global de resultados," *Cuad. - Hosp. Clín.* [Internet, vol. 60, no. 2, p. 82–91. citado 2022 Abr 13];.
- [12] C. Johnson, SR and J.P., "Measurement assurance program for deuterium oxide by infrared spectroscopy," in *Conference Symposium; Workshop on Measurement Science. 1997. OSTI as DE97060064; NTIS; US Govt. Printing Office Dep.* Disponible en.
- [13] N.H.A.R.E.S., "– iaea. interlaboratory study, deuterium oxide by ftir 2019-2020."
- [14] L. Copia, L. Wassenaar, S. Terzer-Wassmuth, D. Hillegonds, P. Klaus, and L. Araguás-Araguás, "Proficiency testing of 78 international laboratories measuring tritium in environmental waters by decay counting and mass spectrometry for age dating and water resources assessment," *Rapid Commun Mass Spectrom.* DOI: [10.1002/rcm.8832](https://doi.org/10.1002/rcm.8832)

- [15] S. Terzer-Wassmuth, L. Ortega, L. Araguás-Araguás, and L. Wassenaar, "The first iaea inter-laboratory comparison exercise in latin america and the caribbean for stable isotope analyses of water samples," *Isotopes in Environmental and Health Studies*, vol. 56, no. 5-6, pp. 391–401,. DOI: [10.1080/10256016.2020.1763338](https://doi.org/10.1080/10256016.2020.1763338)

