

Percentiles de longitud telomérica según la edad en población argentina: herramienta diagnóstica para desórdenes teloméricos

Alejandro Chaves¹ , Andrés Farall² , Lilian Díaz¹ , Agustina Albero¹ , Silvina Ruvinsky¹ , María E. Masegosa¹ , Berenice Milanesio¹ , Marianella Galli¹ , Mirta Hepner¹ , Gabriela Sciuccati¹ , Débora Chan³ , Carolina Pepe¹ 

RESUMEN

Introducción. La longitud telomérica (LT) es un biomarcador del envejecimiento celular. Su acortamiento excesivo se asocia a desórdenes de la biología de los telómeros (DBT), que pueden manifestarse desde la infancia con fallo medular y predisposición oncológica.

La interpretación clínica de la LT requiere curvas de referencia ajustadas por edad, específicas de cada población. En Argentina, no existe una curva propia. El objetivo del estudio fue construir una curva de referencia de longitud telomérica ajustada por edad representativa de la población argentina.

Métodos. Mediante la técnica Monochrome Multiplex Quantitative PCR (MMQPCR), se estimó la LT en 159 muestras de individuos sanos (0-50 años). La curva de percentiles se ajustó mediante un modelo lineal generalizado con distribución gamma. La validación se realizó con 19 controles (normales y patológicos) previamente evaluados por MMQPCR o Southern blot en laboratorios internacionales.

Resultados. La curva permitió estimar percentiles de LT ajustados por edad (P1-P95). Todas las muestras con diagnóstico clínico o molecular de DBT se ubicaron por debajo del P10, y los casos con fenotipos graves, debajo del P1. Los controles normales se hallaron por encima del P10. La técnica mostró buena reproducibilidad y adecuado ajuste del modelo estadístico.

Conclusiones. Se generó la primera curva de referencia de LT ajustada por edad en población argentina. Es una herramienta útil, aplicable en laboratorios locales que usen la misma metodología, para orientar el diagnóstico de DBT. Su integración con las técnicas de secuenciación de nueva generación aumenta la sensibilidad diagnóstica y permite un abordaje más preciso de estos síndromes.

Palabras clave: acortamiento del telómero; reacción en cadena de la polimerasa multiplex; telómero, patología.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10818>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10818.eng>

Cómo citar: Chaves A, Farall A, Díaz L, Albero A, Ruvinsky S, Masegosa E, et al. Percentiles de longitud telomérica según la edad en población argentina: herramienta diagnóstica para desórdenes teloméricos. Arch Argent Pediatr. 2026;e202510818. Primero en Internet 15-ENE-2026.

¹Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ²Instituto de Cálculo, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Instituto Cooperativo de Educación Superior (ICES), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³Facultad de Ingeniería, Universidad Austral, Pilar, Argentina.

Correspondencia para Alejandro Chaves: dchaves@garrahan.gov.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-7-2025

Aceptado: 11-11-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.
Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original.
No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.
Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los telómeros son repeticiones del hexanucleótido TTAGGG asociadas a proteínas localizadas en los extremos de los cromosomas para proteger su integridad. En células humanas, la longitud media de los 92 telómeros es un rasgo heredable influenciado por variantes de secuencia en genes encargados del mantenimiento telomérico.^{1,2} La longitud telomérica (LT) constituye un marcador biológico de la edad celular, dado que los telómeros se acortan progresivamente con la edad de manera fisiológica.³⁻⁵

En los últimos años, se ha reportado un acortamiento telomérico acelerado en ciertas fallos medulares hereditarios (FMH) y en ciertas patologías asociadas generalmente al envejecimiento (enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus*, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, osteoporosis), lo que determina a su vez una mayor predisposición a ciertas enfermedades oncológicas.⁶⁻⁹ La gravedad de la expresión clínica se suele correlacionar con la longitud de los telómeros.

Los desórdenes de la biología de los telómeros (DBT) son consecuencia de un excesivo acortamiento telomérico. En población pediátrica, pueden presentarse con gran heterogeneidad clínica y gravedad variable, desde citopenias aisladas o fallo medular progresivo hasta alteraciones mucocutáneas, anomalías esqueléticas, retraso del crecimiento, alteraciones neurológicas, anomalías dentales y oftalmológicas, y complicaciones multiorgánicas. La presencia de una LT menor al percentil 1 respecto de individuos sanos de la misma edad es altamente sensible (97 %) y específica (91 %) en el diagnóstico de DBT, orientando de esta forma el estudio molecular de genes asociados y un abordaje clínico diferente. La disqueratosis congénita (DC), el síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson (HH) y el síndrome de Revesz (RS) son formas de presentación clínica grave de DBT, y se caracterizan por presentar longitudes teloméricas extremadamente cortas, definidas como inferiores al primer percentil según la edad, en todos los tipos celulares.^{3,4,10-12}

En los DBT, así como en muchos FMH, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el único tratamiento curativo del fallo medular, la primera opción terapéutica si existe un donante histoidéntico. Un acortamiento excesivo de la LT sugiere un posible fallo medular constitucional, lo que

exige un acondicionamiento diferente previo al trasplante y la evaluación de los posibles donantes relacionados.^{13,14}

Se han desarrollado diversas metodologías para la determinación de la LT: Southern blot, Flow-Fish, Q-Fish, HT-Stela y MMQPCR.¹⁵⁻¹⁷ La MMQPCR es una técnica que permite la medición semicuantitativa de la LT. Esta medición se basa en la señal de amplificación obtenida de la región telomérica (T), la cual se relativiza con la señal de amplificación de un gen de copia única (S). Los valores de longitud telomérica con esta metodología se expresan mediante la relación T/S.¹⁸⁻²⁰

Los valores de LT pueden verse afectados por aspectos metodológicos,²¹ así como por factores étnicos y socioambientales, que impactan en la LT de las poblaciones de referencia.²²⁻²⁴ Por ello, no es aconsejable utilizar curvas de percentiles elaboradas en poblaciones diferentes. La generación de una curva de percentiles de LT ajustada por edad para la población argentina resulta esencial para obtener un valor de LT orientador de DBT. La elaboración de una curva poblacional de referencia que represente los percentiles (P) del 1 al 100 implicaría el estudio de un gran número de muestras de individuos sanos, incluyendo neonatos y niños.

El objetivo de este estudio fue construir una curva de referencia de longitud telomérica ajustada por edad representativa de la población argentina.

MÉTODOS

Muestras

Para la elaboración de la curva de referencia de LT en función de la edad, se analizaron 159 muestras de individuos sanos, sin antecedentes personales ni familiares relacionados con DBT colectadas de niños en ocasión de estudios quirúrgicos de cirugías traumatológicas o no relacionadas con patologías hematológicas y adultos donantes del centro de hemoterapia del hospital durante el período 2015-2020 (*Tabla 1*). El estudio fue aprobado por el Comité Revisor de Investigación del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Los pacientes y/o sus progenitores firmaron el consentimiento informado para la realización de estudios genéticos y para la utilización de los resultados con fines científicos y académicos.

A partir de sangre entera anticoagulada con EDTA, se aisló ADN genómico de leucocitos totales utilizando columnas comerciales

TABLA 1. Características de las muestras empleadas para la construcción de la curva poblacional de referencia de LT vs. edad y su distribución en función de sexo y edad

Población de referencia		Total = 159
Individuos sanos	Pediátricos	125 (58 % M)
	Adultos	34 (59 % M)
Sexo	Masculino (M)	92 (58 %)
	Femenino (F)	67 (42 %)
Rango de edades	0 a 3 años	23
	4 a 6 años	26
	7 a 10 años	32
	11 a 15 años	27
	16 a 20 años	24
	21 a 25 años	10
	26 a 30 años	6
	31 a 50 años	11

M: masculino.

(QIAamp® DNA Mini Kit Qiagen). La cuantificación de cada muestra de ADN fue medida por espectrofotometría en NanoDrop 1000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA). La integridad de cada muestra fue evaluada con 100 ng de masa de ADN en un gel de agarosa al 1 %.

Se utilizó una muestra de referencia para la normalización entre ensayos, y un pool de muestras para la construcción de la curva estándar, con un rango dinámico de concentración de ADN de 2 a 0,0625 ng/μl.

Para la validación de la curva de percentiles de LT vs. edad, se evaluaron 19 muestras control de individuos sanos y con diagnóstico clínico y/o molecular de DBT.¹² Se incluyeron 11 controles sanos analizados por MMQPCR en el Hospital das Clínicas da Facultad de Medicina de Ribeirão Preto (Brasil) y 8 con diagnóstico de DBT evaluados por Southern blot y cedidas por el Centre for Genomics and Child Health, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London.

PCR en tiempo real

La LT fue evaluada de manera semicuantitativa por la técnica MMQPCR descripta por Cawthon y col.¹⁸ con modificaciones. Los primers Telg y Telc fueron utilizados para la amplificación de las secuencias teloméricas mientras que Hbgu y Hbgd se utilizaron para la amplificación del gen de copia única (GCU) β-globina. Se utilizó un volumen de reacción de 25 μl con 6 ng de ADN, 850 nM de Telg y Telc, 400 nM de Hbgu y Hbgd y 1X de IQTM SYBR Green Supermix (Bio-Rad) que contiene 0,625 U de Taq ADN polimerasa

(iTaqTM polimerasa), 3 mM de Cl₂Mg, 0,2 mM de dNTPs, SYBR Green I y fluoresceína. Se utilizó el siguiente protocolo de ciclado: 15 min a 95 °C (1 ciclo); 15 seg a 94 °C (2 ciclos); 15 seg a 94 °C, 10 seg a 62 °C, 15 seg a 74 °C (32 ciclos con lectura de la señal a 74 °C); 10 seg a 84 °C y 15 seg a 88 °C con lectura de la señal. Los datos de las secuencias teloméricas y del GCU fueron analizados utilizando el software CFX Manager 3.0 de BioRad. Para las curvas estándar se estableció el baseline entre los ciclos 2-6 (telómero) y 2-15 (GCU). El umbral de fluorescencia se definió experimentalmente en 100 unidades para ambas curvas.

Se aceptaron solo los ensayos con $R^2 \geq 0,980$, eficiencia entre 95 % y 105 %, y diferencia de eficiencia entre ambas curvas estándar menor al 5 %.

Las muestras de ADN de la población sana, de los controles, de la curva estándar y de la muestra de referencia fueron evaluadas en las condiciones de reacción descriptas previamente. Solo se aceptaron las muestras que presentaron una integridad y concentración adecuada para el ensayo. Cada muestra fue evaluada por triplicado en tres ensayos independientes, aceptándose un coeficiente de variación porcentual interensayo (CV %) menor a 15.

Construcción de la curva de percentiles

Según lo descripto por Cawthon en 2002, se calculó la relación (T/S) muestra / (T/S) muestra de referencia, que proporciona una medida semicuantitativa de la LT.²⁵ A partir de estos valores y de la edad de los donantes sanos, se desarrolló una curva de percentiles ajustada por edad para la población argentina.

El análisis de los resultados obtenidos se realizó utilizando un enfoque paramétrico basado en un modelo lineal generalizado que brinda percentiles con alta precisión. Estos modelos suponen una distribución paramétrica para la variable respuesta (LT); en nuestro caso, la distribución elegida fue gamma. Ambos parámetros de esta distribución, μ (posición) y σ (escala) se modelan en forma independiente como función lineal de la edad a través de un *link* logarítmico para ambos parámetros.

La versatilidad de estos modelos lo constituye en una herramienta apropiada para situaciones cuyo contexto distribucional no es normal ni simétrico o cuando la variabilidad de los errores no es constante para todos los valores de la variable predictora, como sucede con los valores de LT-edad.²⁶⁻²⁸

La elección de la distribución gamma se fundamentó en la flexibilidad que esta ofrece y la adecuación del ajuste para la forma de distribución de estos datos.

RESULTADOS

El CV % promedio de la técnica MMQPCR fue de 10,3 %, calculado a partir de 25 muestras analizadas en tres ensayos independientes. Se aceptaron únicamente los ensayos que cumplieron con los criterios de calidad establecidos: coeficiente de determinación (R^2) $\geq 0,980$, eficiencia de amplificación entre 95 % y 105 %, y diferencia de eficiencia entre las

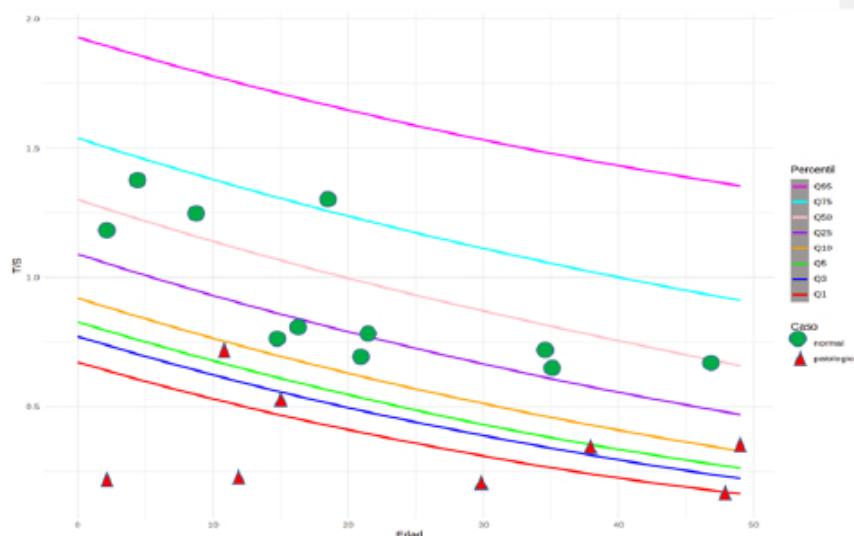
curvas estándar (telomérica y del GCU) menor al 5 %. Solo se incluyeron en la curva las muestras con integridad y concentración adecuadas, y un CV % interensayo menor al 15 %.

A partir de las 159 muestras de individuos sanos, se obtuvo una curva de LT (T/S) vs. edad entre los percentiles 95 hasta el 1 (*Figura 1*). En esta figura, se visualiza la distribución ajustada para la LT en función de la edad. Los percentiles de esta curva se calcularon con un menor número de muestras y con alta precisión a partir del modelo estadístico con distribución gamma detallado en la *Figura 2*. En la *Tabla 2*, se detalla la mediana de la LT y los intervalos de confianza del 95 % para cada grupo etario. Esta tabla se confeccionó tomando 1000 muestras Bootstrap de la muestra original y para cada una de ellas se aplicó la metodología GAMLSS (*Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape*) gamma. La técnica de muestreo por Bootstrap permite generar múltiples muestras simuladas a partir de una única muestra original. De esta manera, es posible obtener una estimación más precisa de la variabilidad en la estimación de los percentiles y tener una mayor confianza en sus resultados.

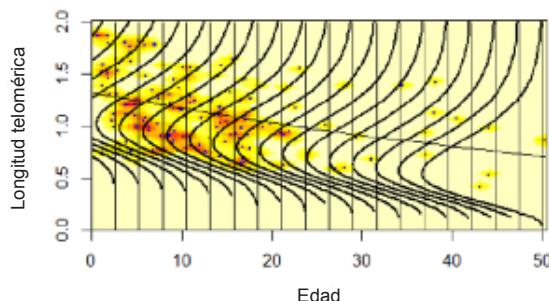
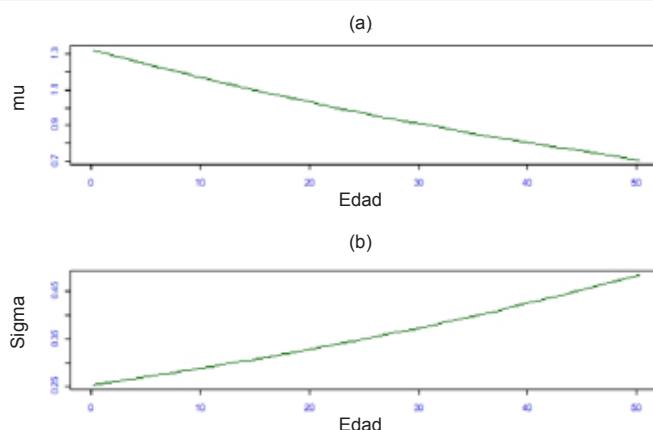
El modelo estadístico permitió estimar percentiles específicos por edad, desde el P1 al P95.

La edad resultó ser un factor significativo para la estimación de los parámetros de la distribución de la LT: μ y σ , presentando una influencia

FIGURA 1. Curva de percentiles obtenida a partir de 159 muestras de donantes sanos



Longitud telomérica de 11 controles normales y 8 patológicos.

FIGURA 2. Distribución gamma ajustada para cada edad**FIGURA 3. Estimación de los parámetros en función de la edad (a) estimación para μ (b) estimación para σ** 

más notable para la estimación del parámetro de posición μ . En la *Figura 3*, se aprecia la relación entre la edad y la estimación de ambos parámetros del modelo.

En la *Figura 1*, se observa el grado de ajuste de las curvas de LT (T/S) versus edad construidas a partir del modelo lineal generalizado. Los valores de LT de las 11 muestras de controles sanos y de las 8 con diagnóstico clínico/molecular de DBT fueron interpolados en la curva y utilizados para su validación. Las muestras controles patológicas se encontraron todas por debajo del P10, si bien las muestras asociadas a fenotipos más graves (DC y HH) se ubicaron por debajo del P1. Los controles de individuos sanos se encontraron todos por arriba del P10.

DISCUSIÓN

Los telómeros desempeñan un papel crucial en la salud de la población.²⁹⁻³² La evidencia acumulada muestra que los pacientes con DBT presentan un mayor riesgo de desarrollar fallo medular, fibrosis pulmonar, patología hepática, tumores hematológicos y tumores sólidos.²

La medición de la LT complementa el estudio molecular de genes al revelar la importancia funcional de variantes de secuencia en genes implicados en el mantenimiento telomérico.

La determinación de la LT resulta también de gran utilidad para la evaluación pre TCPH de donantes relacionados de pacientes con diagnóstico clínico de DBT, sin una alteración genética identificada. Debido al fenómeno de anticipación que caracteriza a estos desórdenes, un potencial donante relacionado puede ser asintomático al momento de la selección, pero presentar la misma alteración genética y el acortamiento telomérico del receptor. Esto lo clasifica como un donante inadecuado para el TCPH.¹⁰

Si bien en otras FMH puede observarse cierto grado de acortamiento telomérico, raramente los valores se sitúan por debajo del P1. Por este motivo, la LT representa un biomarcador útil en el diagnóstico diferencial y en la toma de decisiones terapéuticas.^{13,14}

La técnica MMQPCR fue seleccionada por su sencillez, bajo costo y capacidad para

TABLA 2. Distribución de percentiles de longitud telomérica (S/T) según la edad

Edad	P1_inf	P1_medio	P1_sup	P5_inf	P5_medio	P5_sup	P50_inf	P50_medio	P50_sup	P95_inf	P95_medio	P95_sup
1	0,548	0,668	0,797	0,705	0,824	0,95	1,18	1,301	1,43	1,746	1,936	2,123
2	0,541	0,654	0,774	0,701	0,809	0,925	1,174	1,284	1,402	1,742	1,918	2,096
3	0,537	0,64	0,75	0,695	0,794	0,9	1,163	1,267	1,374	1,734	1,901	2,063
4	0,532	0,626	0,726	0,689	0,779	0,877	1,153	1,25	1,347	1,728	1,883	2,032
5	0,525	0,612	0,704	0,68	0,764	0,853	1,145	1,233	1,32	1,725	1,866	2,003
6	0,519	0,599	0,682	0,672	0,749	0,831	1,135	1,217	1,295	1,716	1,849	1,981
7	0,513	0,586	0,66	0,664	0,735	0,808	1,126	1,201	1,273	1,71	1,833	1,957
8	0,507	0,573	0,64	0,656	0,721	0,787	1,117	1,185	1,252	1,695	1,816	1,936
9	0,5	0,56	0,621	0,648	0,707	0,766	1,106	1,169	1,23	1,683	1,8	1,914
10	0,494	0,547	0,603	0,641	0,693	0,747	1,095	1,154	1,21	1,671	1,784	1,896
11	0,486	0,535	0,586	0,631	0,68	0,729	1,084	1,138	1,192	1,656	1,769	1,88
12	0,474	0,522	0,57	0,619	0,666	0,713	1,072	1,123	1,177	1,64	1,754	1,864
13	0,464	0,51	0,557	0,61	0,653	0,698	1,059	1,108	1,162	1,624	1,738	1,85
14	0,452	0,499	0,545	0,595	0,64	0,686	1,045	1,093	1,146	1,61	1,724	1,837
15	0,44	0,487	0,535	0,583	0,627	0,673	1,03	1,079	1,133	1,591	1,709	1,825
16	0,426	0,475	0,527	0,569	0,615	0,663	1,015	1,064	1,119	1,568	1,695	1,815
17	0,412	0,464	0,52	0,554	0,602	0,654	0,997	1,05	1,108	1,55	1,68	1,809
18	0,396	0,453	0,512	0,537	0,59	0,647	0,98	1,036	1,096	1,527	1,666	1,803
19	0,382	0,442	0,505	0,52	0,578	0,64	0,963	1,022	1,084	1,503	1,653	1,796
20	0,368	0,432	0,501	0,505	0,566	0,631	0,945	1,009	1,074	1,482	1,639	1,791
21	0,354	0,421	0,496	0,489	0,555	0,626	0,928	0,995	1,064	1,464	1,626	1,786
22	0,339	0,411	0,492	0,472	0,543	0,619	0,911	0,982	1,054	1,442	1,613	1,781
23	0,325	0,401	0,486	0,456	0,532	0,613	0,892	0,969	1,044	1,419	1,6	1,777
24	0,312	0,391	0,482	0,44	0,52	0,606	0,874	0,955	1,035	1,398	1,588	1,774
25	0,296	0,381	0,478	0,425	0,509	0,6	0,858	0,943	1,027	1,379	1,575	1,77
26	0,281	0,371	0,475	0,408	0,499	0,594	0,841	0,93	1,02	1,36	1,563	1,766
27	0,267	0,362	0,47	0,393	0,488	0,589	0,823	0,917	1,012	1,34	1,551	1,765
28	0,253	0,353	0,466	0,378	0,477	0,583	0,808	0,905	1,003	1,319	1,539	1,764
29	0,241	0,343	0,462	0,362	0,467	0,578	0,79	0,893	0,995	1,301	1,528	1,763
30	0,229	0,335	0,457	0,347	0,457	0,573	0,772	0,88	0,987	1,281	1,516	1,761
31	0,216	0,326	0,452	0,332	0,447	0,568	0,755	0,868	0,98	1,261	1,505	1,76
32	0,206	0,317	0,449	0,318	0,437	0,563	0,739	0,857	0,972	1,238	1,494	1,759
33	0,193	0,309	0,446	0,305	0,427	0,559	0,724	0,845	0,964	1,218	1,483	1,757
34	0,182	0,301	0,443	0,29	0,418	0,553	0,709	0,833	0,956	1,199	1,473	1,756
35	0,171	0,293	0,439	0,277	0,408	0,549	0,694	0,822	0,949	1,181	1,462	1,757
36	0,161	0,285	0,435	0,264	0,399	0,545	0,68	0,811	0,941	1,163	1,452	1,756
37	0,151	0,277	0,431	0,251	0,39	0,539	0,666	0,799	0,933	1,147	1,442	1,756
38	0,141	0,269	0,427	0,238	0,381	0,535	0,651	0,788	0,926	1,131	1,432	1,756
39	0,131	0,262	0,422	0,226	0,372	0,531	0,636	0,777	0,919	1,116	1,422	1,757
40	0,123	0,255	0,419	0,214	0,363	0,527	0,621	0,767	0,912	1,098	1,413	1,762
41	0,115	0,248	0,416	0,203	0,355	0,522	0,606	0,756	0,906	1,081	1,403	1,764
42	0,106	0,241	0,413	0,192	0,346	0,518	0,592	0,745	0,899	1,064	1,394	1,77
43	0,098	0,234	0,41	0,181	0,338	0,514	0,578	0,735	0,891	1,048	1,385	1,771
44	0,09	0,227	0,406	0,171	0,33	0,51	0,565	0,725	0,884	1,031	1,376	1,77
45	0,083	0,221	0,402	0,161	0,322	0,506	0,552	0,714	0,877	1,016	1,368	1,768
46	0,076	0,215	0,4,	0,152	0,314	0,502	0,54	0,704	0,87	1,001	1,359	1,767
47	0,069	0,209	0,397	0,143	0,307	0,497	0,526	0,694	0,863	0,986	1,351	1,77
48	0,062	0,203	0,394	0,134	0,299	0,493	0,514	0,684	0,856	0,971	1,342	1,775
49	0,056	0,197	0,391	0,125	0,292	0,488	0,503	0,675	0,849	0,957	1,334	1,781
50	0,051	0,191	0,389	0,117	0,284	0,484	0,492	0,665	0,842	0,942	1,326	1,787
51	0,045	0,186	0,385	0,109	0,277	0,479	0,479	0,655	0,834	0,926	1,319	1,791

Nota: Para cada percentil se computó el valor promedio (PXX_medio) y se computaron los percentiles $P0,025$ y $P0,975$ de las muestras Bootstrap (designados como $PXX_inferior$ y $PXX_superior$ respectivamente). Los valores límites inferior y superior corresponden al IC95%.

procesar simultáneamente un gran número de muestras con una mínima cantidad de ADN.^{18,33} Esto es particularmente útil en pacientes con citopenias asociadas a fallo medular. Dentro de las limitaciones de la MMQPCR, encontramos la mayor variabilidad interensayo y la dependencia del valor de LT con el método de extracción e integridad del ADN.^{19,20,34}

Una de las principales fortalezas de este estudio es el desarrollo de una curva de referencia de percentiles de LT ajustada por edad para la población argentina, con amplia representatividad pediátrica, lo que posibilita su uso en reemplazo de curvas internacionales y disminuye la variabilidad atribuible a factores étnicos y socioambientales.

La estrategia de un enfoque estadístico basado en la distribución gamma permitió estimar los percentiles con alta precisión a partir de un tamaño muestral reducido, lo que representa una mejora metodológica frente a modelos clásicos como la regresión por cuantiles. Una de las limitaciones de este estudio se encuentra en la menor representación de la población adulta sana en la curva de referencia de LT vs. edad. Sin embargo, el ajuste realizado mediante un modelo GAMLSS con distribución gamma generalizada de cuatro parámetros permitió obtener percentiles con alta precisión para todos los grupos etarios, cuya estimación se basa en la información conjunta de toda la muestra, disminuyendo así el impacto del menor tamaño muestral en los grupos etarios de mayor edad.

Si bien se observa cierta superposición de los IC95% entre distintos percentiles de LT, esta superposición no invalida la utilidad clínica de esta curva. Desde el punto de vista clínico, el objetivo no es discriminar con precisión entre percentiles contiguos, sino identificar a los individuos con acortamiento telomérico marcado, es decir, aquellos situados por debajo de los P10, y en particular P1. Estos puntos de corte son los que tienen mayor relevancia pronóstica y diagnóstica en pacientes con DBT.

La imposibilidad de emplear la técnica *gold standard* (Flow-FISH) recomendada para fines diagnósticos, debido a sus altos costos y requerimientos técnicos, constituye otra limitación.³⁵ Sin embargo, la validación cruzada de esta curva con muestras previamente analizadas por Southern blot y por MMQPCR en laboratorios de referencia internacional respalda su confiabilidad clínica.

La aplicación prospectiva de esta curva en

pacientes con diagnóstico clínico y/o molecular confirmado de DBT permitirá reforzar la evidencia sobre su confiabilidad, evaluar su rendimiento y considerar la necesidad o no de ampliarla incorporando un mayor número de individuos sanos.

CONCLUSIÓN

Este estudio permitió construir una curva de referencia que representa la LT de individuos sanos de la población argentina, que abarca desde neonatos hasta adultos de 50 años. La curva generada puede ser aplicada en otros laboratorios del país, siempre que se mantengan las condiciones metodológicas del presente estudio, especialmente el método de extracción de ADN y el protocolo de MMQPCR empleado.

Los resultados permitirán identificar individuos con acortamiento telomérico significativo, contribuir al diagnóstico de fallos medulares constitucionales, orientar el análisis molecular de genes asociados al mantenimiento telomérico, y facilitar el asesoramiento genético en familias afectadas. ■

REFERENCIAS

1. Ehrlenbach S, Willeit P, Kiechl S, Willeit J, Reindl M, Schanda K, et al. Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based Bruneck Study: introduction of a well-controlled high-throughput assay. *Int J Epidemiol.* 2009;38(6):1725-34. doi: 10.1093/ije/dyp273.
2. Bertuch AA. The molecular genetics of the telomere biology disorders. *RNA Biol.* 2016;13(8):696-706. doi: 10.1080/15476286.2015.1094596.
3. Baird DM. New developments in telomere length analysis. *Exp Gerontol.* 2005;40(5):363-8. doi: 10.1016/j.exger.2005.02.008.
4. Ballew BJ, Savage SA. Updates on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol.* 2013;6(3):327-37. doi: 10.1586/ehm.13.23.
5. Montpetit AJ, Alhareeri AA, Montpetit M, Starkweather AR, Elmore LW, Filler K, et al. Telomere length: a review of methods for measurement. *Nurs Res.* 2014;63(4):289-99. doi: 10.1097/NNR.0000000000000037.
6. Pavesi E, Avondo F, Aspesi A, Quarello P, Rocci A, Vimercati C, et al. Analysis of telomeres in peripheral blood cells from patients with bone marrow failure. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):411-6. doi: 10.1002/pbc.22107.
7. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Telomere length in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2015;100(1):49-54. doi: 10.3324/haematol.2014.114389.
8. Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, et al. Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2021;106(9):2511-5. doi: 10.3324/haematol.2021.278334.
9. Niewisch MR, Savage SA. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(12):1037-52. doi:10.1080/17474086.2019.1662720.

10. Barrett Stevens K, Raj HA, Carson H, Savage SA, Agarwal S. Publication of Second Edition Telomere Biology Disorders: Diagnosis and Management Guidelines. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):13078. doi: 10.1182/blood-2022-171040.
11. Savage SA. Dyskeratosis congenita and telomere biology disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):637-48. doi: 10.1182/hematology.2022000394.
12. Savage SA, Niewisch MR. Dyskeratosis Congenita and Related Telomere Biology Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. 2009 Nov 12 [updated 2023 Jan 19].
13. Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, Giller RH, Savage SA, Alter BP, et al. Disease-specific hematopoietic cell transplantation: nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):98-104. doi: 10.1038/bmt.2010.65.
14. Batista LFZ, Dokal I, Parker R. Telomere biology disorders: time for moving towards the clinic? *Trends Mol Med*. 2022;28(10):882-91. doi: 10.1016/j.molmed.2022.08.001.
15. Kam MLW, Nguyen TTT, Ngeow JYY. Telomere biology disorders. *NPJ Genom Med*. 2021;6(1):36. doi: 10.1038/s41525-021-00198-5.
16. Baird DM. New developments in telomere length analysis. *Exp Gerontol*. 2005;40(5):363-8. doi: 10.1016/j.exger.2005.02.008.
17. Yu HJ, Byun YH, Park CK. Techniques for assessing telomere length: A methodological review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2024;23:1489-98. doi: 10.1016/j.csbj.2024.04.011.
18. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(3):e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027.
19. Ferreira MSV, Kirschner M, Halfmeyer I, Estrada N, Xicoy B, Isfort S, et al. Comparison of flow-FISH and MM-qPCR telomere length assessment techniques for the screening of telomeropathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1466(1):93-103. doi: 10.1111/nyas.14248.
20. Dagnall CL, Hicks B, Teshome K, Hutchinson AA, Gadalla SM, Khincha PP, et al. Effect of pre-analytic variables on the reproducibility of qPCR relative telomere length measurement. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184098. doi: 10.1371/journal.pone.0184098.
21. Gutierrez-Rodrigues F, Santana-Lemos BA, Scheucher PS, Alves-Paiva RM, Calado RT. Direct comparison of flow-FISH and qPCR as diagnostic tests for telomere length measurement in humans. *PLoS One*. 2014;9(11):e113747. doi: 10.1371/journal.pone.0113747.
22. Hunt SC, Chen W, Gardner JP, Kimura M, Srinivasan SR, Eckfeldt JH, et al. Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study and the Bogalusa Heart Study. *Aging Cell*. 2008;7(4):451-8. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00397.x.
23. Hansen ME, Hunt SC, Stone RC, Horvath K, Herbig U, Ranciaro A, et al. Shorter telomere length in Europeans than in Africans due to polygenic adaptation. *Hum Mol Genet*. 2016;25(11):2324-30. doi: 10.1093/hmg/ddw070.
24. Hunt SC, Hansen MEB, Verhulst S, McQuillan MA, Beggs W, Lai TP, et al. Genetics and geography of leukocyte telomere length in sub-Saharan Africans. *Hum Mol Genet*. 2020;29(18):3014-20. doi: 10.1093/hmg/ddaa187.
25. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(10):e47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47.
26. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape. *J R Stat Soc C Appl Stat*. 2005;54(3):507-54. doi: 10.1111/j.1467-9876.2005.00510.x
27. Kneib T. Beyond mean regression. *Stat Model*. 2013;13(4):275-303. doi: 10.1177/1471082X13494159.
28. Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized additive models. Boca Ratón, FL: Chapman y Hall/CRC; 1990.
29. Ferrer A, Stephens ZD, Kocher JA. Experimental and Computational Approaches to Measure Telomere Length: Recent Advances and Future Directions. *Curr Hematol Malig Rep*. 2023;18(6):284-91. doi: 10.1007/s11899-023-00717-4.
30. Sanchez SE, Gu Y, Wang Y, Golla A, Martin A, Shomali W, et al. Digital telomere measurement by long-read sequencing distinguishes healthy aging from disease. *Nat Commun*. 2024;15(1):5148. doi: 10.1038/s41467-024-49007-4.
31. Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, Okuno Y, Sakaguchi H, Nishio N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica*. 2015;100(12):1546-52. doi: 10.3324/haematol.2015.132530.
32. Bodelon C, Savage SA, Gadalla SM. Telomeres in Molecular Epidemiology Studies. In: Calado RT (Ed). Telomeres in Health and Disease. Waltham, MA: Elsevier 2014:113-31.
33. Snetselaar R, van Batenburg AA, van Oosterhout MFM, Kazemier KM, Roothaan SM, Peeters T, et al. Short telomere length in IPF lung associates with fibrotic lesions and predicts survival. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189467. doi: 10.1371/journal.pone.0189467.
34. Wang Y, McReynolds LJ, Dagnall C, Katki HA, Spellman SR, Wang T, et al. Pre-transplant short telomeres are associated with high mortality risk after unrelated donor hematopoietic cell transplant for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2020;188(2):309-16. doi: 10.1111/bjh.16153.
35. Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA, DeZern AE, Stanley SE, Takemoto CM, et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(10):E2358-65. doi: 10.1073/pnas.1720427115.