

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 578

**VALORACION
RADIOINMUNOLOGICA DE
HORMONAS PARA LOS ENSAYOS
CLINICOS DE AGENTES
DE REGULACION DE LA
FECUNDIDAD EN LOS PAISES
EN DESARROLLO**

Informe de una Reunión de Expertos de la OMS

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1975

ISBN 92 4 320578 1

© Organización Mundial de la Salud 1975

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal de Derechos de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SWITZERLAND

INDICE

	Página
1. INTRODUCCION	5
2. CONSIDERACIONES GENERALES	6
3. HORMONAS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE DEBEN SER OBJETO DE VALORACION	8
4. TECNICAS ANALITICAS DE USO ACTUAL O PREVISIBLE	10
5. NORMALIZACION Y COMPROBACION DE LAS VALORACIONES DE HORMONAS	13
6. ESTABLECIMIENTO DE LABORATORIOS DE VALORACION.	16
7. NECESIDADES DE LOS LABORATORIOS DE VALORACION DE HORMONAS	18
7.1 Personal	18
7.2 Locales	18
7.3 Equipo	20
7.4 Consultores	22
7.5 Formación de personal	22
7.6 Escalonamiento de los insumos	24
7.7 Gastos y financiación	24
8. ORGANIZACION DE SERVICIOS LOCALES, REGIONALES Y NACIONALES DE VALORACION DE HORMONAS	26

**REUNION DE EXPERTOS DE LA OMS SOBRE VALORACION
RADIOINMUNOLOGICA DE HORMONAS PARA LOS ENSAYOS CLINICOS
DE AGENTES DE REGULACION DE LA FECUNDIDAD EN LOS PAISES
EN DESARROLLO**

Bangkok, Tailandia, 13-17 de enero de 1975

Miembros :

- Dr. G. E. Abraham, División de Biología de la Reproducción, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Harbor General Hospital, Torrance, CA, Estados Unidos de América
- Dr. D. R. Bangham, Instituto Nacional de Patrones Biológicos, Londres, Inglaterra
- Dr. N. Dusitsin, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Grupo de Investigaciones de la OMS para la Evaluación de los Métodos de Regulación de la Fecundidad, Facultad de Medicina, Universidad Chulalongkorn, Bangkok, Tailandia
- Dr. B. G. England, Departamento de Patología, Universidad de Michigan, Ann Arbor, MI, Estados Unidos de América
- Dr. K. Fotherby, Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, Londres, Inglaterra
- Dr. K. Griffiths, Instituto Tenovus de Investigaciones sobre el Cáncer, Welsh National School of Medicine, Cardiff, Gales
- Dr. J. Landon, Departamento de Quimiopatología, St. Bartholomew's Hospital, Londres, Inglaterra (*Presidente*)
- Dr. L. Lazarus, Instituto Garvan de Investigaciones Médicas, St. Vincent's Hospital, Sydney, Nueva Gales del Sur, Australia
- Dr. P. V. Maynard, Ankara Dogumevi, Cebeci, Ankara, Turquía
- Dr. V. Poshyachinda, Sección de Medicina Nuclear y Grupo de Investigaciones de la OMS para la Evaluación de los Métodos de Regulación de la Fecundidad, Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Universidad Chulalongkorn, Bangkok, Tailandia
- Dr. M. H. Qazi, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad de Islamabad, Islamabad, Paquistán
- Dr. S. Rao, Instituto de Investigaciones sobre la Reproducción, Parel, Bombay, India
- Dr. R. P. Shearman, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Sydney, Sydney, Nueva Gales del Sur, Australia

Secretaría :

- Sr. P. E. Hall, Consultor, Servicio de Reproducción Humana, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. R. R. Chaudhury, Jefe del Grupo de Investigaciones de la OMS para la Evaluación de los Métodos de Regulación de la Fecundidad, Universidad Chulalongkorn, Bangkok, Tailandia
- Dr. B. N. Saxena, Grupo de Investigaciones de la OMS para la Evaluación de los Métodos de Regulación de la Fecundidad, Universidad Chulalongkorn, Bangkok, Tailandia
- Sra. C. C. Standley, Especialista del Servicio de Reproducción Humana, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

VALORATION RADIOINMUNOLOGICA DE HORMONAS PARA LOS ENSAYOS CLINICOS DE AGENTES DE REGULACION DE LA FECUNDIDAD EN LOS PAISES EN DESARROLLO

Informe de una Reunión de Expertos de la OMS

1. INTRODUCCION

En el último decenio hemos asistido a un rápido desarrollo de las investigaciones sobre reproducción humana, muchas de las cuales han versado sobre problemas de importancia para los programas de planificación de la familia, particularmente en los países en desarrollo. Los estímulos principales para estas investigaciones han sido la necesidad de utilizar plenamente los métodos de planificación de la familia disponibles en la actualidad y la urgencia de establecer y perfeccionar técnicas nuevas de regulación de la fecundidad. La aplicación de un método nuevo o conocido en una población, requiere no sólo que se determinen los datos fisiológicos « normales » correspondientes a los diversos grupos étnicos o culturales de esa población, sino que se evalúen las reacciones farmacológicas y metabólicas suscitadas por el método propuesto y que se vigilen y se esclarezcan los posibles efectos secundarios. Para alcanzar esos objetivos es necesario muchas veces instalar en los países en desarrollo equipos técnicos y de laboratorio. Entre los servicios más caros, en inversiones de capital y en gastos de mantenimiento y de personal, están los laboratorios utilizados para la valoración de las hormonas de importancia en la biología de la reproducción.

En relación con el establecimiento de esos servicios se plantean las cuestiones siguientes :

¿ Qué hormonas y qué otras sustancias deben ser objeto de valoración ?

¿ De qué técnicas analíticas se dispone o podrá disponerse en un lapso de tiempo previsible ?

¿ Cómo deben normalizarse y comprobarse las valoraciones ?

¿Cuál es el lugar más adecuado para llevarlas a cabo ?

¿ Qué recursos de personal, espacio, equipo, etc. son indispensables en los laboratorios ?

¿ Cuáles son las necesidades en materia de formación de personal, mantenimiento y gastos generales ?

¿ Como pueden atenderse las necesidades contrapuestas de valoraciones para fines de investigación y de valoraciones para la asistencia a los pacientes ?

¿ Podrán utilizarse en escala regional las instalaciones que se establezcan para la práctica de valoraciones ?

2. CONSIDERACIONES GENERALES

El estudio de los efectos de un fármaco en el organismo humano suele dividirse en cuatro fases.

La fase inicial es la de la administración por vez primera de un agente terapéutico a personas, después de efectuados los estudios farmacológicos y toxicológicos en animales. Esos estudios pueden requerir la práctica de valoraciones de hormonas. El objetivo principal en esta primera fase es cerciorarse de que el fármaco no tiene efectos tóxicos muy acusados en el hombre ; de lo que se trata no es de evaluar la eficacia terapéutica, sino tan sólo de estudiar los problemas de farmacología clínica, farmacocinética y farmacodinámica y las respuestas hormonales y metabólicas suscitadas por el nuevo fármaco en un pequeño grupo de voluntarios debidamente informados (por lo general menos de 10). La duración del estudio puede no pasar de cuatro semanas cuando se investiga un compuesto de acción a corto plazo. El tiempo necesario será lógicamente más largo en el caso de una preparación hormonal inyectable para mujeres que deba conservar su eficacia durante tres meses, ya que en este caso el estudio deberá abarcar un ciclo menstrual anterior al tratamiento, una observación detallada durante el periodo de actividad del fármaco y el lapso de tiempo indispensable para que todos los parámetros estudiados vuelvan a sus niveles anteriores.

En los estudios de la primera fase es necesario practicar frecuentes tomas de muestras y valoraciones detenidas de múltiples parámetros endocrinológicos y de otro tipo, incluso valoraciones seriadas de las concentraciones de determinados esteroides gonadales (progesterona, estradiol y testosterona, por ejemplo) y de las gonadotrofinas pituitarias (hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)).

Otras valoraciones importantes serían las necesarias para estudiar las modificaciones de la función hipotalámico-pituitaria, por ejemplo, las variaciones de la concentración de hormonas tiroideas, de hormona del crecimiento y de prolactina y la respuesta insulínica a una sobrecarga de glucosa. Pueden efectuarse también en esta fase estudios sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y sobre los factores de coagulación y de fibrinólisis. Es necesario, además, practicar valoraciones específicas del fármaco y/o de sus metabolitos.

En la segunda fase, para la que pueden emplearse grupos hasta de 50 personas, se estudia por primera vez la eficacia del fármaco. Aunque en esta fase se requieren menos investigaciones endocrinológicas y metabólicas por individuo del grupo estudiado, el total de muestras que deben valorarse puede ser mayor que en los estudios de la primera fase, ya que también es más elevado el número de personas del grupo. La segunda fase suele durar de unos tres meses a un año, periodo en el que pueden manifestarse los efectos secundarios más comunes del fármaco. También se emprenden en esta fase estudios toxicológicos suplementarios en animales.

Si los estudios practicados en la segunda fase dan resultados satisfactorios en cuanto a la eficacia y a la inocuidad del producto, se pasa a la tercera fase del ensayo, para la que se utilizan grupos de varios miles de personas con participación de varios centros. La tercera fase puede durar dos años, en el curso de los cuales se tiene a los participantes en régimen de observación muy rigurosa durante el tratamiento y después de su terminación. En esta fase la necesidad de valoraciones suele ser mínima, pero pueden requerirse otra vez estudios intensivos para esclarecer los mecanismos de determinados efectos secundarios, si éstos llegan a producirse.

La cuarta fase es la autorización general y la posible difusión del empleo del fármaco. En esta fase pueden observarse por primera vez complicaciones que, aun siendo poco frecuentes, pueden tener consecuencias graves que van desde las tromboembolias mortales consiguientes al uso de un contraceptivo oral hasta los efectos de la interacción entre un contraceptivo de ese tipo y un estado patológico debido a una enfermedad o a la malnutrición. Cuando se observan complicaciones de esta clase hay que proceder a nuevas y detalladas investigaciones de laboratorio.

En las investigaciones sobre infecundidad, las valoraciones hormonales no sirven de gran cosa para la mayoría de los pacientes, pero las determinaciones de hormonas gonádicas y pituitarias son necesarias para el diagnóstico en la pequeñísima proporción de hombres estériles,

en el 10 % de mujeres con infertilidad anovulatoria, y en el porcentaje todavía menor de mujeres con insuficiencia de *corpus luteum*. La valoración de los esteroides gonádicos es de rigor en la vigilancia del tratamiento con gonadotrofinas destinado a provocar la ovulación.

La valoración de estrógenos en orina o plasma es asimismo de gran utilidad para la vigilancia de los embarazos anormales clasificados en el grupo de « alto riesgo fetal ». En el embarazo normal, la valoración de la fracción β de la gonadotrofina coriónica humana (HCG) facilita el diagnóstico y es indispensable para la vigilancia en los casos de enfermedades trofoblásticas como la mola hidatidiforme y el coriocarcinoma.

3. HORMONAS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE DEBEN SER OBJETO DE VALORACION

Sería imposible enumerar todas las valoraciones que pueden ser necesarias en el estudio de un método determinado de regulación de la fecundidad. En el Cuadro 1 se indican a grandes rasgos las que deben considerarse « indispensables » y las que pueden ser « aconsejables » respecto de dos grupos distintos de agentes de regulación de la fecundidad : los esteroides y las prostaglandinas.

CUADRO 1. VALORACIONES « INDISPENSABLES » Y VALORACIONES « ACONSEJABLES » EN LA INVESTIGACION DE LOS ESTEROIDES Y LAS PROSTAGLANDINAS EMPLEADOS PARA LA REGULACION DE LA FECUNDIDAD

Método de regulación de la fecundidad	Valoraciones indispensables	Valoraciones aconsejables
A. Esteroides	Progesterona, estradiol, testosterona, cortisol, hormona foliculo-estimulante (FSH), esteroide terapéutico y algunos metabolitos	Triyodotironina (T3), tiroxina (T4), hormona tirotrófica (TSH), insulina, prolactina, hormona del crecimiento (HGH), componentes de los sistemas de coagulación y de fibrinólisis, renina-angiotensina-aldosterona
B. Prostaglandinas (PG)	Prostaglandinas y metabolitos estables. También se practicarán las valoraciones del apartado A, cuando convenga	

La necesidad de estas valoraciones puede resumirse en los siguientes términos. Mientras que las valoraciones de progesterona por sí solas pueden aportar pruebas indirectas de la presencia o la ausencia de un *corpus luteum* funcional, hay que determinar la concentración de estradiol

para evaluar el desarrollo de la función folicular y, por consiguiente, el grado de supresión ovárica. La valoración de las gonadotrofinas pituitarias debe practicarse para determinar si hay una simple interferencia con la concentración máxima de hormona luteinizante a mediados del ciclo menstrual o una supresión total de la secreción de gonadotrofina. La valoración de la testosterona será necesaria para determinar si la función fisiológica masculina resulta entorpecida por los fármacos empleados para regular la fecundidad del varón. También es conveniente la valoración del cortisol, ya que los esteroides administrados con fines terapéuticos pueden dificultar la secreción, el transporte, el enlace o la actividad biológica de esta hormona. En cuanto a las prostaglandinas, la presencia de las de origen natural en los humores biológicos es tan fugaz que hace imperativo el perfeccionamiento de métodos para la valoración radioinmunológica de un metabolito estable que permita formarse una idea clara sobre la cinética de la acción del compuesto administrado.

Las valoraciones que se consideran « aconsejables » son, en particular, las relacionadas con sistemas fisiológicos en los que los agentes de regulación de la fecundidad pueden causar efectos secundarios. Como muchos esteroides provocan modificaciones de las proteínas circulantes de enlace de las hormonas, es necesario determinar si hay o no alteraciones en la actividad biológica de la triyodotironina, la tiroxina y el cortisol. Habida cuenta de los efectos conocidos de algunos esteroides contraceptivos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, hay que vigilar también los cambios en la tolerancia para los hidratos de carbono. El método más preciso que puede emplearse con ese objeto es la práctica de ensayos seriados de tolerancia de la glucosa empleando como parámetro la respuesta insulínica a la glucosa administrada y las concentraciones de glucosa en suero o en plasma.

Los resultados de los estudios toxicológicos en animales indican la necesidad de valorar también las concentraciones de prolactina. Es sabido que algunos contraceptivos de uso común causan en perras o en ratas un aumento de la secreción de prolactina que puede asociarse con la inducción de neoplasias mamarias. En algunas pacientes tratadas con determinados esteroides se presentan galactorreas y ciertos métodos de regulación de la fecundidad pueden asimismo entorpecer la lactación fisiológica. De ahí que sea necesario valorar la concentración basal de prolactina circulante y estudiar sus modificaciones en respuesta a la estimulación o la supresión. Por otra parte, los efectos conodicos de las preparaciones de acetato de metroxiprogesterona de acción retardada sobre la secreción de la hormona del crecimiento podrían hacer necesario

el estudio de la influencia que tienen sobre esta hormona otros agentes terapéuticos.

Como el empleo de esteroides contraceptivos puede tener efectos secundarios de tromboembolia e hipertensión, convendrá efectuar y evaluar mediciones apropiadas de los cambios observados en los componentes del sistema de coagulación, del sistema fibrinolítico y del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Apenas se ha hecho referencia en lo que antecede a la necesidad de establecer métodos adecuados para medir las concentraciones de sustancias terapéuticas en los tejidos y los humores orgánicos. Para estudiar la farmacocinética de un producto nuevo es indispensable establecer un método de valoración aplicable, no sólo al producto propiamente dicho, sino, de ser posible, a sus metabolitos. Para llevar a cabo los ensayos necesarios bastarían uno o dos laboratorios, a los que se enviarían las muestras de plasma para análisis. Este es uno de los casos en que se hace patente la necesidad de la colaboración regional, e incluso internacional, en el desarrollo y el empleo de técnicas de valoración. La organización de servicios específicamente destinados a la valoración de una sustancia terapéutica-nueva, que acaso no llegue a tener nunca utilidad clínica, no estaría justificada por las necesidades de un solo laboratorio, sea el que sea.

Casi todas esas valoraciones se hacen en muestras de plasma o de suero, pero puede haber necesidad de practicarlas en otros humores orgánicos, como la leche o el líquido seminal. Para evaluar la exposición de los tejidos al cortisol biológicamente activo, el método más sencillo sigue siendo de momento la valoración del cortisol libre de muestras de orina tomadas durante 24 horas.

Conviene advertir que la lista de valoraciones del Cuadro 1 no es exhaustiva y que seguramente habrá que practicar otras para la investigación de ciertas sustancias terapéuticas.

4. TECNICAS ANALITICAS DE USO ACTUAL O PREVISIBLE

Las técnicas analíticas usadas para la valoración de hormonas y otros compuestos son muy diversas y pueden clasificarse en tres categorías.

a) *Valoraciones físicas y/o químicas.* Esta categoría comprende las valoraciones basadas en métodos físicos y/o químicos como la colorimetría, la fluorimetría, las técnicas de dilución de isótopos, la adminis-

tración de compuestos marcados con isótopos y la medición de las concentraciones correspondientes, previo fraccionamiento de las muestras de sangre, la cromatografía en fase gaseosa y en fase líquida, y la espectrometría de masa.

b) *Valoraciones biológicas.* Valoraciones basadas en la reacción del órgano destinatario a varias dosis del compuesto que se estudia. Estas valoraciones pueden hacerse *in vivo* (v.g., valoración de la hormona luteinizante en función de las variaciones de la concentración ovárica de ácido ascórbico en la rata) o *in vitro* (v.g., valoración de la hormona luteinizante por técnicas citoquímicas).

c) *Valoraciones de enlaces de proteínas.* Se basan en el estudio de los enlaces no covalentes entre el compuesto que se mide y una proteína. En la mayoría de los casos, los porcentajes correspondientes a la cantidad de producto enlazada con la proteína y a la cantidad que sigue en estado libre se determinan después de añadir una pequeña cantidad de producto marcado. La proteína específica puede ser un anticuerpo (valoración inmunológica), una proteína hística (valoración de enlace con el receptor), o una proteína circulante (valoración de enlace con una proteína circulante).

En el caso de muchos compuestos, y particularmente en el de las hormonas proteínicas y polipeptídicas, los resultados obtenidos con una misma muestra variarán según el método de valoración empleado. De ahí la necesidad de hacer constar en todos los casos el método y la preparación normalizada que se han utilizado, de conformidad con las recomendaciones del 26º informe del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos.^a Los resultados de las valoraciones de esteroides deben expresarse con arreglo al «Système international d'Unités» (en decir, en unidades SI).

En las investigaciones sobre métodos de regulación de la fecundidad será necesario practicar valoraciones de gran número de muestras. Los métodos de valoración que se empleen deben ser de aplicación fácil, susceptibles de automatización y poco costosos; han de amoldarse a criterios de fiabilidad satisfactorios (especificidad, sensibilidad, exactitud y precisión) y han de estar exentos de riesgo apreciable para la salud (radiaciones, toxicidad). Muchas de las técnicas mencionadas en las páginas que anteceden presentan inconvenientes en cuanto a dificultad técnica, bajo rendimiento y costes elevados de instalación y funcionamiento de los servicios necesarios. La valoración radioinmunológica,

^a OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 565, 1975.

que cumple la mayoría de los requisitos, es en la actualidad, a juicio de los participantes en la reunión, el método más idóneo.

La valoración radioinmunológica presenta, sin embargo, varios inconvenientes, entre ellos el elevado coste de los contadores de radioisótopos ; la escasez general de ese material ; la dificultad de establecer sistemas totalmente automatizados ; un ligero riesgo para la salud (causado por la preparación y el empleo de antígeno marcado) y el tiempo de almacenamiento relativamente corto de los compuestos marcados con isótopos emisores de rayos gamma. En consecuencia, se están estudiando otros procedimientos de análisis que permitan prescindir del uso de marcadores radiactivos, sin renunciar a la especificidad y la sensibilidad asociadas al empleo de anticuerpos.

Para competir eficazmente con la valoración radioinmunológica, esos procedimientos deberían ser igualmente sensibles y precisos y habrán de basarse en un sistema de detección tan sencillo y tan eficaz como sea posible. A este respecto se ofrecen tres posibilidades : 1) marcar el antígeno con un compuesto no radiactivo, por ejemplo, una enzima ; 2) emplear anticuerpos específicos marcados con un compuesto no radiactivo ; y 3) emplear técnicas que no obliguen a marcar ninguno de los reactivos. Entre estas técnicas cabe citar, por ejemplo, las valoraciones nefelométricas totalmente automatizadas y basadas en la dispersión de la luz por agregados de antígeno y anticuerpo. Es de notar, sin embargo, que la sensibilidad de las valoraciones está limitada al orden del nmol/litro y que la nefelometría no es aplicable a los esteroides ni a otros haptenos. Una modificación reciente de esa técnica, basada en el empleo de anticuerpos no sometidos a reacción previa para agregar a una proteína portadora una cantidad fija de antígeno por medio de un enlace covalente, permite determinar la presencia de cantidades muy bajas de progesterona (10 ng o menos). Ello no obstante, la aplicación del método a la valoración de humores orgánicos plantea algunos problemas.

En sustitución de los radioisótopos se han empleado como marcadores enzimas, compuestos fluorescentes y bacteriófagos. En el caso de ciertas hormonas (estradiol, estriol, HCG, etc.) se han perfeccionado métodos de valoración inmunológica con marcadores enzimáticos obtenidos por conjugación de una enzima con el antígeno, sin detrimento de la actividad de la enzima ni del enlace antígeno-anticuerpo. Algunas de esas valoraciones ofrecen la ventaja considerable de no requerir la separación de la fracción enlazada y la fracción libre. Sin embargo, el bloqueo estereomolecular entre la enzima y su substrato, asociado al enlace con el anticuerpo, puede inhibir la actividad enzimática en la fracción enlazada.

A pesar de las intensas investigaciones emprendidas sobre métodos de valoración inmunológica sin isótopos y sobre otros procedimientos, parece lo más probable que en los cinco años próximos la valoración radioinmunológica siga siendo el método analítico más empleado para evaluar los métodos de regulación de la fecundidad.

5. NORMALIZACION Y COMPROBACION DE LAS VALORACIONES DE HORMONAS

Uno de los mayores problemas que se plantean en las valoraciones de hormonas es la dificultad de obtener reactivos debidamente caracterizados que den resultados precisos y reproducibles.

La necesidad de normalizar las valoraciones inmunológicas se inserta en el problema más general de la normalización de métodos para las valoraciones de diagnóstico, asunto que se ha tratado últimamente en la 26ª reunión del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos,^a en cuyo informe se formulan varias recomendaciones sobre la manera de evaluar los procedimientos de valoración analítica. Las recomendaciones del Comité deberán tenerse en cuenta en todo lo posible para la práctica de valoraciones en los programas de investigaciones sobre la reproducción, por ejemplo, en los ensayos comparativos de agentes de regulación de la fecundidad.

Aunque a primera vista puede parecer conveniente que los laboratorios encargados de esos programas de investigación compren los reactivos necesarios para las valoraciones o procuren prepararlos ellos mismos, los expertos recomendaron encarecidamente que se estableciera un depósito centralizado de reactivos debidamente caracterizados y calibrados.

El cumplimiento de esta recomendación tendría las siguientes ventajas importantes : la comparación de los resultados obtenidos en las valoraciones sería más fácil ; los laboratorios se ahorrarían el trabajo y el tiempo (hasta seis meses en algunos casos) necesarios para la preparación y la normalización de sus propios reactivos ; las valoraciones podrían practicarse con mucha más rapidez y los gastos se reducirían considerablemente.

Para efectuar las valoraciones hormonales que se consideran indispensables (véase el Cuadro 1), habría que organizar el suministro de los siguientes reactivos :

^a OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 565, 1975.

a) *Patrones*. En el caso de las hormonas peptídicas deberían emplearse las correspondientes preparaciones internacionales de referencia de la OMS.^a Cuando no haya cantidades suficientes de esas preparaciones, se establecerán patrones de trabajo adecuados y calibrados en unidades internacionales. Para las sustancias químicas puras (por ejemplo, esteroides y prostaglandinas), hay que utilizar preparaciones de la máxima pureza.

b) *Ligandos para el marcaje*. En este caso hay que disponer de cantidades suficientes de preparaciones ultrapurificadas y debidamente caracterizadas de cada hormona peptídica. Por razones de estabilidad, facilidad de manejo y utilización económica de esas preparaciones, conviene distribuirlas en porciones del orden de microgramos envasadas en tubos capilares de vidrio que permitan el marcaje con isótopos. Los laboratorios pueden procurarse en el comercio sustancias químicas con marcaje isotópico (esteroides y prostaglandinas) e isótopos (¹³¹I y ¹²⁵I libres) para marcar las hormonas peptídicas.

c) *Antisueros*. Habrá que disponer de una cantidad adecuada de antisuero seleccionado de cada hormona, en forma estable (de preferencia liofilizado) y envasado en ampollas.

d) *Reactivos usados para la separación de las hormonas enlazadas y las hormonas libres*. Sería preferible que se facilitara también por cada hormona un « segundo antisuero », aunque resultaría difícil obtener la cantidad necesaria en un solo lote.

En lo posible, tanto los ligandos peptídicos utilizados para el marcaje como los antisueros específicos y cualquier otro patrón de trabajo que pueda necesitarse, deberán ser liofilizados y envasados en ampollas, en las mismas condiciones observadas para la obtención de patrones biológicos internacionales.^b Ulteriormente deberían practicarse en dos laboratorios, por lo menos, evaluaciones de los reactivos, primero aisladamente y luego con las demás sustancias que intervienen en la reacción.

Otro problema fundamental de la valoración radioinmunológica es el de la vigilancia y la evaluación continuas de los procedimientos analíticos, con objeto de asegurar la reproductibilidad y la comparabilidad de los resultados. Muchos laboratorios de países desarrollados o en desarrollo descuidan esas actividades. Una vez que ha empezado a practicarse una

^a OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 565, 1975.

^b Documento de trabajo inédito WHO/BS/773.65.

valoración, es indispensable vigilar cuidadosamente la uniformidad de los procedimientos y cerciorarse de que su fiabilidad no varía. Un programa de control de calidad de las valoraciones inmunológicas debe comprender tres operaciones de vigilancia : 1) evaluación de la curva típica y del error típico de valoración ; 2) caracterización del enlace anticuerpo-antígeno ; y 3) evaluación de los resultados obtenidos en las valoraciones de muestras normalizadas. A intervalos regulares deben introducirse en la valoración muestras desconocidas de material ajeno al laboratorio, identificadas por una cifra en código, confiando el análisis de los datos al centro encargado de practicar las verificaciones exteriores de control de calidad.

La manera más cómoda de tener siempre actualizados los parámetros de control consiste en utilizar computadoras para todas las operaciones de análisis de datos y de inspección de la calidad. En muchos laboratorios que no disponen de instalaciones suficientes de cálculo automático, casi todos los parámetros necesarios para el control de calidad se pueden analizar utilizando calculadoras portátiles programables. La representación gráfica de las variaciones temporales observadas en los parámetros de control de calidad puede ser útil para la evaluación comparativa de la fiabilidad de las valoraciones presentes y pasadas.

Haya o no haya en el laboratorio grandes computadoras o calculadoras portátiles, hay que llevar un registro de gráficos de control en el que consten los resultados obtenidos con las muestras conocidas que deben incorporarse a cada lote de valoración. Aunque es útil determinar los límites de la varianza estadística (por ejemplo, desviaciones típicas de ± 2 respecto de la media), lo que más importa es que no pasen inadvertidas las tendencias persistentes y las modificaciones súbitas de la varianza, que se analizan con más precisión usando procedimientos de sumación acumulativa. Estos procedimientos permiten disponer los datos necesarios para determinar la distribución de los resultados, las desviaciones y otras variables de una manera que facilita la interpretación.

Debe llevarse además un diario de cada método de análisis en el que se anotarán los cambios registrados en el personal encargado de su aplicación, las incidencias acaecidas en relación con los reactivos, los patrones y el instrumental utilizado (por ejemplo, averías y reparaciones), y las variaciones importantes de las condiciones de temperatura y humedad ambientales.

Los participantes en la reunión recomiendan que se convoque a un grupo de expertos para organizar la ejecución de un programa de selección, preparación y distribución de los reactivos necesarios para

los distintos análisis de valoración de hormonas. Ese programa podría comprender las actividades siguientes :

1) Suministro, caracterización, envasado y vigilancia de la calidad de los reactivos necesarios para cada prueba, con arreglo a los criterios establecidos,^a y difusión de informaciones detalladas acerca de esos productos y de la manera de practicar las valoraciones. Esta información podría presentarse en forma de un manual de protocolos.

2) Presentación de recomendaciones sobre medidas adecuadas para vigilar la calidad de las valoraciones hormonales efectuadas por los laboratorios dedicados a investigaciones sobre la reproducción humana, y para organizar un plan de control exterior de calidad mediante la distribución de muestras codificadas para los ensayos de verificación y mediante la coordinación de los resultados.

3) Adopción de medidas que faciliten la formación y la integración de colecciones de tejidos pituitarios humanos y de otros tejidos para la extracción y la preparación de hormonas purificadas y de otros antígenos, lo mismo en escala nacional que internacional.

En los protocolos deberían insertarse instrucciones para la obtención y el almacenamiento de muestras de humores orgánicos. Cuando haya que enviar muestras a laboratorios situados a cierta distancia, las muestras que contengan hormonas inestables deberán conservarse en cualquier caso a temperaturas inferiores a -40°C , pero sería preferible someterlas previamente a liofilización. Puede ser necesario, por tanto, facilitar a los laboratorios equipo de liofilización.

6. ESTABLECIMIENTO DE LABORATORIOS DE VALORACION

Como las circunstancias varían según los países, habrá que aplicar criterios de alguna flexibilidad a la ubicación de los laboratorios de valoraciones hormonales para ensayos clínicos de los agentes de regulación de la fecundidad. A juicio de los participantes en la reunión deberían tomarse en consideración los siguientes criterios :

1) Los centros de valoración deberían instalarse en localidades donde haya una tradición en materia de investigaciones y personal de competencia reconocida para la práctica de ensayos clínicos.

^a OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 565, 1975.

2) Los centros deberán estar vinculados a servicios clínicos y se instalarán en el recinto o en las inmediaciones de un hospital importante, que disponga de un dispensario de planificación de la familia. Es preferible que los centros estén vinculados asimismo a departamentos académicos de obstetricia y ginecología, para que el director clínico, el jefe del laboratorio y otros miembros del personal puedan tener el rango académico conveniente.

3) Los centros no estarán demasiado alejados de un laboratorio de análisis clínicos y deberán disponer de una biblioteca y de otros servicios especializados de apoyo, entre ellos, los de química y estadística. Siempre que sea posible, los centros dependerán de instituciones donde haya personal experimentado en métodos de valoración radioinmunológica y en otros procedimientos afines.

4) Para instalar un nuevo laboratorio hay que disponer de un número suficiente de personas con conocimientos científicos o en condiciones de recibir la formación necesaria. El director del laboratorio deberá estar dispuesto a dedicar todos sus esfuerzos a la organización y el buen funcionamiento de los servicios indispensables y deberá tener un rango profesional que le asegure el apoyo de sus colegas clínicos y científicos.

5) El laboratorio deberá disponer de locales bastante espaciosos para sus necesidades.

Varios participantes en la reunión declararon tener experiencia personal de los problemas que plantea la instalación de laboratorios nuevos en países en desarrollo. Entre esos problemas están la dificultad de interesar a una persona idónea para que dirija el laboratorio, la dificultad de conservar el personal después que se le ha dado la formación necesaria (sobre todo por razones económicas), la escasez de personal experimentado en la práctica de valoraciones radioinmunológicas y otras dificultades relacionadas con el mantenimiento del equipo y con el suministro de agua y electricidad.

En las secciones pertinentes del presente informe se hacen recomendaciones para la solución, por lo menos parcial, de esos problemas.

7. NECESIDADES DE LOS LABORATORIOS DE VALORACION DE HORMONAS

7.1 Personal

Para un laboratorio del tipo a que se refiere el presente informe, se necesita un personal científico integrado por el jefe de laboratorio y por un mínimo de dos especialistas en valoración de esteroides y dos en valoración de péptidos, y secundado por el personal auxiliar indispensable (por ejemplo, ayudantes para el lavado de los instrumentos de vidrio).

El puesto de jefe de laboratorio, igual que el de director clínico (el titular de este último se encargará de los aspectos clínicos del trabajo), es de importancia capital. La persona que lo ocupe debe tener, a ser posible, experiencia previa de la metodología de las valoraciones hormonales, además de un prestigio reconocido en los medios científicos y de una competencia demostrada en la investigación. Con objeto de facilitar a los clínicos la interpretación de los resultados de las valoraciones, conviene que el jefe de laboratorio sea médico o biólogo y que tenga una experiencia considerable de las cuestiones de patología clínica. Como se indica en la sección siguiente, si la persona designada no tiene experiencia suficiente de las valoraciones radioinmunológicas, habrá que darle un adiestramiento adecuado en la materia.

El jefe del laboratorio debe desempeñar sus funciones a tiempo completo, debe participar desde el primer momento en la planificación del laboratorio y ha de estar dispuesto a ocupar el puesto durante un tiempo razonable. La seguridad en el empleo del personal del laboratorio se considera como un asunto de gran importancia.

7.2 Locales

Habida cuenta de las necesidades de espacio para el personal y para el equipo, se calcula que el laboratorio de valoraciones de hormonas esteroides y el laboratorio de valoraciones de hormonas peptídicas y glucoproteínicas deben tener cada uno una superficie de trabajo de unos 30 m². Como, por otra parte, habrá que habilitar en los locales del centro espacio para el personal y el material de los servicios auxiliares (por ejemplo, un depósito de instrumentos, una oficina y un almacén), las necesidades totales de espacio serán del orden de 100 m². El local destinado a los trabajos de laboratorio deberá estar dividido en dos

secciones aisladas : una para los trabajos con esteroides e isótopos que emiten rayos β y otra para los trabajos con péptidos e isótopos que emiten rayos γ . Se instalarán además armarios especiales, con sitio para una mesa de trabajo y con ventilación suficiente en una de esas dos secciones y en un pequeño laboratorio radioquímico equipado para la manipulación de cantidades de isótopos de radioyodación de actividad igual o superior a 1 mCi. Este laboratorio estará provisto de dispositivos adecuados de protección contra las radiaciones (por ejemplo, tabiques de ladrillos de plomo), y deberá reunir los requisitos establecidos en las normas nacionales e internacionales de protección radiológica. Siempre que sea posible, los laboratorios principales y los locales de servicios auxiliares deberán estar en la misma planta del edificio. Como los reglamentos de higiene de las radiaciones prohíben el consumo de alimentos y bebidas en los laboratorios de radioisótopos, habrá que habilitar un comedor o cantina en otra parte del edificio.

Se reforzará el suelo de las habitaciones para que puedan instalarse aparatos pesados y voluminosos (contadores automáticos de radiaciones, centrifugadora refrigerada, etc.). Las puertas deberán tener anchura suficiente para permitir el paso de esos aparatos. Convendrá que haya en el edificio un montacargas. Como los aparatos despedirán mucho calor y producirán ruido, los locales deberán tener una ventilación adecuada y, a ser posible, cierto aislamiento acústico. Los contadores de rayos β y de rayos γ deben instalarse a suficiente distancia uno de otro para evitar interferencias del segundo en el primero. El centro debe disponer de agua abundante y de un suministro estable de energía eléctrica. Si el suministro público de electricidad no es muy de fiar, quizá sea necesario instalar un generador de reserva. Hay que tener muy presentes los reglamentos de seguridad de los laboratorios, las precauciones contra incendios, las normas aplicables en los locales destinados al trabajo con radioisótopos (suelos no absorbentes, instalaciones para la eliminación de desechos radiactivos, etc.), y las prescripciones para el manejo de muestras.

Como es probable que aumente la demanda de valoraciones y que se extienda la actividad del laboratorio a la investigación de otras sustancias importantes en medicina clínica, es preciso tener en cuenta las eventuales necesidades de ampliación y habilitar disponibilidades de espacio adicional que representen, por lo menos, el 50 % de la superficie inicial de los locales. Las necesidades de espacio adicional serán todavía mayores si el laboratorio ha de desempeñar otras funciones, por ejemplo las de centro nacional o laboratorio nacional de control (véase la sección 7.5).

7.3 Equipo

A continuación se indica el equipo mínimo indispensable para un laboratorio de valoración de hormonas.

<i>Equipo pesado</i>	<i>Costo aproximado en 1975 (US \$)</i>
1 espectrómetro de escintilación para líquidos, con cambiador automático de muestras y dispositivo de impresión de datos	25 000 ^a
1 contador de rayos γ con cambiador automático de muestras y dispositivo de impresión de datos	22 000
1 centrifugadora refrigerada con portamuestras múltiple	4 000
2 congeladoras, a ser posible para enfriamiento a -40°C o a temperaturas más bajas aún y con sistemas de alarma para casos de avería	3 000
2 refrigeradores para enfriamiento a $+4^{\circ}\text{C}$	500
1 horno de secado	500
1 horno de alta temperatura	500
1 liofilizadora	3 000
 <i>Equipo ligero</i>	
1 calculadora programable de escritorio con dispositivo de impresión, o bien	5 000
1 terminal de teletipo conectado a una computadora de mayor capacidad	2 500
1 aparato de desionización y de destilación de agua	5 000
1 balanza microanalítica	3 000
1 balanza analítica	500
1 medidor de pH	500
2 aparatos para hacer hielo	2 000
2 bombas de vacío	500
2 centrifugadoras de banco	500
2 contadores manuales de radiaciones ^b	1 500
2 aparatos automáticos de dilución y trasvase de muestras	2 500
Material de vidrio reutilizable	2 000
Sustancias químicas	2 000
Generador de electricidad para casos de urgencia (en los laboratorios que lo necesiten)	—

^a Empieza ya a ser posible utilizar esteroides marcados con emisores de rayos γ , lo que evita la necesidad de comprar un contador de rayos β y permite efectuar economías en los gastos de capital (US \$ 25 000) y de funcionamiento, pero obliga a emplear para las valoraciones anticuerpos compatibles con ese tipo de esteroides.

^b En lo posible, los contadores deben ser del mismo modelo, para que en caso de avería puedan utilizarse las piezas de uno para reparar el otro.

<i>Equipo auxiliar</i>	<i>Costo aproximado en 1975 (US \$)</i>
Material para reparaciones de aparatos eléctricos y mecánicos	1 000
Surtido de piezas de repuesto para el material científico	10 000 ^a
Artículos varios y piezas sueltas	3 000
TOTAL	<u>100 000</u> ^b

El equipo de laboratorio debe elegirse teniendo en cuenta los servicios de mantenimiento y reparación que puedan obtenerse en la localidad y no se comprará mientras no se conozcan esas posibilidades.

Siempre que sea factible, convendrá concertar contratos para los trabajos de mantenimiento de equipo, aunque de todos modos hay que conseguir que el fabricante suministre una cantidad suficiente de piezas de repuesto adecuadas para reparar eventuales averías electrónicas o mecánicas de los aparatos importantes. Se recomienda instalar los contadores automáticos en locales con aire acondicionado.

En caso de que no se consigan servicios adecuados para el mantenimiento del equipo, deben tomarse en consideración las posibilidades siguientes :

1) Colaboración con un taller de electrónica (dependiente, por ejemplo, del departamento de física o de ingeniería de una universidad), que disponga de personal experimentado. Si se obtiene esa colaboración es indispensable disponer de prontuarios de mantenimiento, de diagramas de los circuitos, y de piezas de recambio adecuadas.

2) Si no puede concertarse un arreglo de ese tipo, habrá que establecer un taller de electrónica dependiente del laboratorio que se vaya a crear.

El grado de automatización indispensable en un laboratorio depende del número de los análisis que hayan de efectuarse y del tiempo que se tarde en efectuarlos. Cuando no hay muchas muestras que analizar y cuando un corto número de valoraciones han de hacerse con rapidez, pueden efectuarse manualmente ciertas operaciones, entre ellas las de trasvase con pipetas. En la mayoría de los casos será conveniente, sin embargo, automatizar algunas operaciones utilizando uno u otro de los

^a Sobre poco más o menos el 10 % del coste total del equipo.

^b Los gastos de transporte y de seguros representan una cantidad equivalente al 20 % del total. Otros gastos suplementarios probables son los de cargas fiscales y derechos de aduana.

innumerables aparatos de mayor o menor complejidad disponibles en el comercio. Así y todo, en los países donde haya problemas de mantenimiento de equipo, el uso de un instrumental muy complicado puede no ser ni factible, ni siquiera conveniente.

Por regla general, el análisis de los resultados puede hacerse con una computadora de escritorio, de preferencia con dispositivo de impresión. Si se consigue acceso cómodo, directo y seguro a una computadora de mayor capacidad deberá aprovecharse la ocasión de utilizarla.

7.4 Consultores

Para establecer un laboratorio de valoraciones suele ser necesario disponer de servicios de consultores. Si se llega a la conclusión de que esa ayuda es necesaria, el consultor debe participar desde un principio en la organización del laboratorio y su asesoramiento debe ser preceptivo para la elección y la adquisición del equipo (véase la sección 7.3), y para la fijación de un calendario de aportación de insumos (compra de instrumentos, contratación de personal y organización de su adiestramiento; véase la sección 7.6). Tal vez convenga contratar a dos consultores que colaboren en el establecimiento del laboratorio de esteroides y en el del laboratorio de hormonas peptídicas y glucoproteínicas respectivamente.

También podría el laboratorio de valoraciones establecer relaciones con otro laboratorio acreditado que le dé el asesoramiento necesario sobre cuestiones especiales y se encargue de desarrollar determinados programas de capacitación de personal por cuenta del nuevo centro. Esas relaciones deben mantenerse mientras dure el periodo de desarrollo del laboratorio nuevo (de 3 a 5 años).

7.5 Formación de personal

El ayudante de investigación graduado o el personal técnico encargado de las valoraciones pueden necesitar adiestramiento complementario. Aunque conviene que esas personas tengan ya alguna experiencia de los trabajos de laboratorio, puede darse el caso de que sean recién graduadas.

El adiestramiento debe darse principalmente en el laboratorio de análisis, que es donde se adquiere experiencia en el uso de los procedimientos de valoración, pero también debe comprender explicaciones sobre los principios fundamentales de los métodos de análisis con radioisótopos, sobre nociones generales de inmunología, sobre la

preparación de inmunógenos, sobre la producción y la caracterización de antisueros, sobre el uso de marcadores isotópicos de antígenos, sobre la práctica de procedimientos de separación, sobre la normalización de reactivos, sobre el establecimiento y la comprobación de métodos para las valoraciones, sobre el control de calidad, sobre el tratamiento electrónico de datos, sobre la automatización de las operaciones, sobre manejo práctico del equipo, sobre los perfeccionamientos recientes de las técnicas de valoración y sobre la organización de laboratorios. También habrá que dar a ese personal conocimientos de bioquímica de los esteroides y las proteínas, y de biología general de la reproducción.

El adiestramiento puede hacerse de dos maneras :

1) *En el nuevo laboratorio*, el adiestramiento puede confiarse al personal científico superior que tenga la experiencia apropiada y que esté prestando ya servicio en la institución, o puede encomendarse a un consultor externo. Es necesario que los instructores tengan experiencia considerable de las valoraciones hormonales, sobre todo de las radioinmunológicas, y de la organización y la administración de laboratorios. Es posible que el consultor tenga que pasar un mínimo de uno e incluso dos años en el laboratorio para ayudar en la ejecución del programa de adiestramiento y en el establecimiento de métodos de valoración.

2) *En un laboratorio distinto*, puede encargarse el adiestramiento a personal experimentado que esté en condiciones de desarrollar un programa de capacitación del personal enviado por el laboratorio nuevo para periodos de 1 a 2 años.

Los participantes en la reunión encarecieron la importancia que tendrían para esos programas las actividades de adiestramiento en el servicio y se llegó a la conclusión de que la organización de cursillos de una o dos semanas sólo sería de verdadera utilidad para informar al personal ya experimentado acerca de los perfeccionamientos recientes de los métodos y las técnicas de valoración.

El adiestramiento debe orientarse al establecimiento de los servicios encargados de las valoraciones « indispensables » (véase el Cuadro 1), es decir, las de progesterona, estradiol, cortisol, hormona luteinizante y hormona folículo-estimulante. Tomando como base la experiencia adquirida en esas valoraciones podrán organizarse ulteriormente las valoraciones « aconsejables » (véase el Cuadro 1). En el caso de que se presenten problemas delicados o de que haya que organizar valoraciones más complicadas, convendrá contratar por cortos periodos a consultores con la especialización técnica necesaria, que visiten el

nuevo laboratorio para dar asesoramiento o para completar la formación del personal.

Si el jefe científico del laboratorio no tiene experiencia de los procedimientos de valoración radioinmunológica deberá seguir, antes de que se establezca el nuevo centro y durante 12 meses como máximo, cursos de capacitación en un laboratorio de la especialidad que lleve ya algún tiempo funcionando, y visitará también durante ese periodo otros laboratorios especializados.

7.6 Escalonamiento de los insumos

En el Cuadro 2 se indica un escalonamiento posible de la aportación de insumos al nuevo laboratorio. Es indispensable preparar desde el primer momento un calendario de actividades y hacer todo lo posible por cumplirlo.

En el plan de escalonamiento del Cuadro 2 se parte de determinados supuestos que podrían influir mucho en el calendario de actividades. Se supone, entre otras cosas, que los fondos se han asignado y están disponibles, que se puede encontrar el personal necesario y que todos los edificios nuevos están ya construidos o que han terminado todas las obras de reforma indispensables en locales existentes.

Una vez nombrados el director clínico y el jefe del laboratorio, debe convocarse una reunión con el consultor o los consultores que vayan a participar en la creación del centro. En esa reunión se especificarán el equipo y los materiales necesarios, se propondrá un programa adecuado para la capacitación del personal de laboratorio y se indicará el programa preliminar de investigaciones que deba establecerse. A continuación podrán redactarse los protocolos de investigación y se harán los pedidos de equipo y suministros.

También se indica en el Cuadro 2 el escalonamiento de las operaciones siguientes: contratación del personal de laboratorio, obtención de ayuda de consultores en caso necesario, y organización de las valoraciones que deba efectuar el personal adiestrado en el laboratorio nuevo o en otro centro (la diferencia principal es que en el primer caso el adiestramiento no podrá iniciarse hasta que no se haya recibido el equipo).



7.7 Gastos y financiación

Los medios de financiación variarán de un país a otro. En algunos casos, el país que organiza el laboratorio toma a su cargo todos los

CUADRO 2. PLAN PARA EL ESCALONAMIENTO DE LA APORTACION DE INSUMOS A UN LABORATORIO NUEVO DE VALORACIONES

Actividades	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4
1. Nombramiento del director clínico y del jefe del laboratorio	(1 mes)			
2. Reunión del jefe de laboratorio con el consultor o los consultores para examinar propuestas acerca del equipo y los suministros, la formación de personal y las investigaciones	(1 mes)			
3. Equipo y suministros	(2 meses)			
a) Formación de la lista de equipo y de proveedores	(1 año)			
b) Pedido, compra y entrega del equipo	(4 meses)			
4. Preparación y examen de los protocolos de investigación				
5. Establecimiento del laboratorio				
a) Adiestramiento de personal en el nuevo laboratorio				
1) Contratación de consultores :	(11 meses)			
i) para asesoramiento inicial	(1 año y 6 meses)			
ii) para el laboratorio	(2 meses)			
2) Selección y contratación del personal	(1 año y 6 meses)			
3) Adiestramiento de personal de laboratorio	(1 año)			
4) Organización de la práctica de valoraciones :				
i) indispensables	(1 año)			
ii) aconsejables	(más de 1 año)			
b) Adiestramiento de personal en otro laboratorio				
1) Contratación de consultores :	(1 año y 3 meses)			
i) para asesoramiento inicial y para el adiestramiento en otros laboratorios	(8 meses)			
ii) para el laboratorio nuevo	(2 meses)			
2) Selección y contratación de personal	(1 año y 2 meses)			
3) Adiestramiento de personal de laboratorio	(8 meses)			
4) Organización de la práctica de valoraciones :				
i) indispensables	(8 meses)			
ii) aconsejables	(más de 1 año)			

WHO 76064

 Plazo que se recomienda para aportar los insumos
 Prolongación previsible del plazo

gastos ; en otros, la mayoría de los desembolsos iniciales pueden correr a cargo de un organismo internacional. Los gastos pueden desglosarse del modo siguiente :

a) *Equipo y suministros.* El costo del equipo y los suministros básicos (véase la sección 7.3) ascenderá a unos US\$ 100 000. Los países en desarrollo podrían obtener ayuda financiera de los organismos internacionales para costear esas compras, ya que la escasez de divisas convertibles acarrea dificultades para la adquisición de suministros en el extranjero.

Conviene tener presente que todo el equipo de laboratorio tiene una vida útil limitada y que deben adoptarse disposiciones para la reposición de aparatos costosos (por ejemplo, contadores automáticos de radiaciones) al cabo de 5 a 8 años de uso.

b) *Gastos de funcionamiento.* Este apartado comprende los salarios, la adquisición de suministros y de pequeños artículos de equipo que pueden comprarse en la localidad y los gastos generales del centro (por ejemplo, los de agua y electricidad y los de mantenimiento del edificio). Estos gastos variarán según los países.

c) *Adiestramiento de personal y contratación de consultores.* Habrá que disponer de fondos para costear la contratación de consultores y el adiestramiento de personal. Si algunos de los gastos iniciales corren por cuenta de un organismo internacional, deben concertarse desde el primer momento arreglos para la financiación local de las cargas ulteriores de funcionamiento del laboratorio, ya que la asistencia internacional rara vez se concede a largo plazo.

8. ORGANIZACION DE SERVICIOS LOCALES, REGIONALES Y NACIONALES DE VALORACION DE HORMONAS

Un laboratorio totalmente dedicado a investigaciones sobre la obtención y el uso de agentes reguladores de la fecundidad no puede funcionar con eficacia si no tiene acceso a los usuarios de esos productos ; de ahí la necesidad de obtener la colaboración activa de los clínicos. Es posible que el laboratorio disponga de un sobrante de capacidad que pueda emplearse, a discreción del jefe del laboratorio, en la práctica de ensayos clínicos. Por ese procedimiento, será más fácil convencer a los clínicos de que el laboratorio puede ofrecer oportunidades para mejorar la asistencia dispensada a los pacientes.

CUADRO 3. RENDIMIENTO DE DIVERSOS METODOS DE VALORACION RADIOINMUNOLOGICA DE HORMONAS

Sustancia	Método	Nº semanal de muestras sometidas a valoración
Progesterona	Suero/Plasma	200
Estradiol	Suero/Plasma	100
Testosterona	Suero/Plasma	100
Cortisol (libre)	Orina	200
Hormona luteinizante	Suero-Plasma	200
Hormona folículo-estimulante	Suero/Plasma	200
Insulina	Suero/Plasma	200
Hormona del crecimiento	Suero/Plasma	200
Hormona tirotrófica	Suero/Plasma	200
Prolactina	Suero/Plasma	200

Con el equipo mencionado en el presente informe (véase la sección 7.3), el laboratorio debería tener la capacidad media semanal que se indica en el Cuadro 3 respecto de distintas valoraciones. Al calcular esa capacidad no se ha tenido en cuenta el uso de equipo automático, que permite aumentar considerablemente el rendimiento.

La regionalización será por lo común ventajosa en el caso de valoraciones difíciles o poco frecuentes. Algunos laboratorios nuevos podrían contratar personal especializado en la práctica de determinadas valoraciones hormonales, y encargarse de efectuarlas en todo un país o en toda una región.

Esta posibilidad es particularmente importante en el caso de las mediciones de sustancias terapéuticas en tejidos y humores orgánicos (véase la pág. 10), sector en el que es conveniente establecer una colaboración internacional.

Cuando se conozca la existencia de un laboratorio con servicios de valoración de hormonas, aumentará probablemente la demanda de valoraciones en la localidad y en el resto del país y se planteará el problema de saber si es posible compartir o integrar esos servicios con los de otros laboratorios, y, en caso afirmativo, de qué manera conviene proceder.

Los participantes en la reunión reconocieron que durante muchos años no será posible en muchos países en desarrollo establecer laboratorios de valoración de hormonas que puedan prestar servicios en escala nacional. Se consideró, sin embargo, que a medida que vayan ampliándose en esos países los servicios de salud podrá establecerse una red de laboratorios de valoraciones hormonales con arreglo a un sistema

piramidal, que funcione inicialmente en escala bastante limitada. Las propuestas de creación de servicios nacionales de la especialidad, examinadas en la 26ª reunión del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos^a podrían servir de guía útil para cualquier país. Un servicio nacional de valoraciones de ese tipo presta una ayuda eficaz a los profesionales de la medicina; mejora, gracias a la normalización, la fiabilidad de las valoraciones y, lo que es más importante, ha resultado ser muy eficaz por comparación con su coste en los países desarrollados.

La organización de laboratorios de investigaciones sobre regulación de la fecundidad, del tipo descrito en el presente informe, permitiría a los países en desarrollo adquirir la experiencia inicial indispensable en los métodos de valoración inmunológica. Por la ampliación de su programa o por su capacidad para formar personal suplementario, esos laboratorios podrían contribuir al establecimiento de un servicio nacional de valoraciones hormonales.

^a OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 565, 1975.