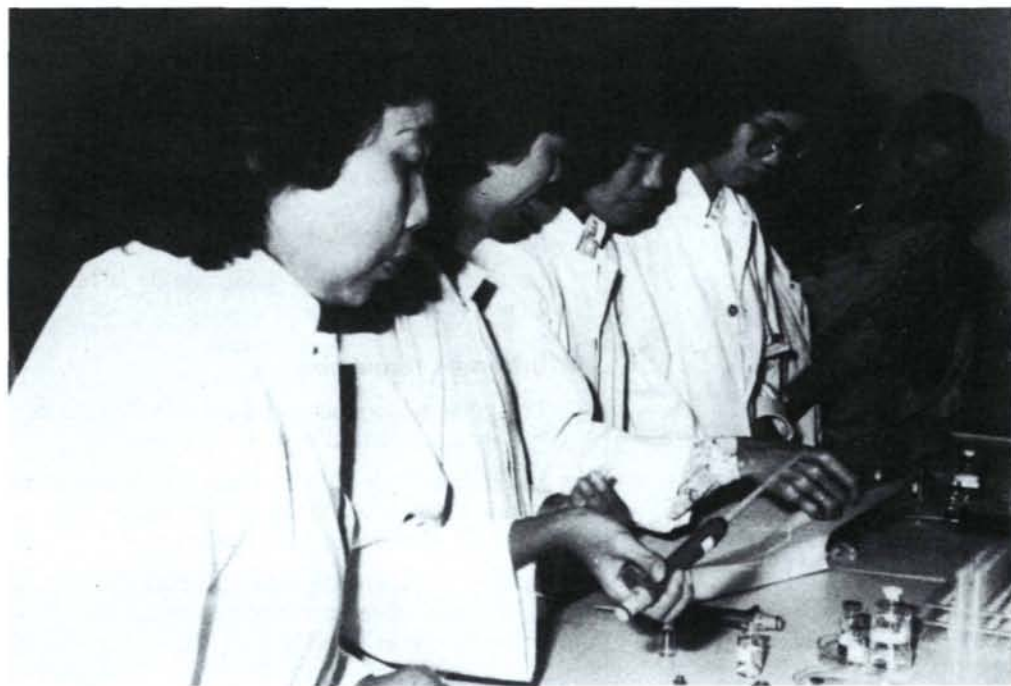




En un curso de capacitación regional del OIEA para Asia y el Pacífico, los participantes se adiestran en el uso de computadoras y programas para el tratamiento de datos a fin de obtener RIA fiables.

Participantes de 16 países recibieron capacitación en la metodología del RIA durante un curso regional que el OIEA organizó en Indonesia.



El radioinmunoanálisis aplicado a la salud humana en los países en desarrollo

Los proyectos de cooperación del OIEA han permitido a determinados países resolver algunos problemas básicos

por R.D. Piyasena, P.L. Airey, R.D. Ganatra y M. Nofal

El radioinmunoanálisis (RIA) es una técnica microanalítica que utiliza radionucleidos en pruebas de diagnóstico para medir ínfimas cantidades de sustancias, como hormonas, vitaminas y medicamentos contenidos en los fluidos corporales. Esta técnica, por su sensibilidad y su carácter específico, resulta ventajosa para medir pequeños volúmenes de muestra, en la mayoría de los casos, sin tener que pasar por las etapas tan engorrosas de extracción y purificación. Como ventaja final, las mediciones de la radiactividad son más exactas que las estimaciones químicas.

Desde que se introdujo por primera vez a comienzos del decenio de 1960, el RIA tuvo amplia aceptación como método analítico que fue adoptado por un número cada vez mayor de países en desarrollo por ser una tecnología adecuada que no exige demasiado de las capacidades de las infraestructuras locales. Estimaciones bien fundadas indican que, actualmente, más de 500 hospitales, universidades o laboratorios de otra índole en el mundo en desarrollo realizan algunos RIA.

El mundo en desarrollo, el RIA se utiliza fundamentalmente para el tratamiento de pacientes, y se realizan más investigaciones a medida que aumentan los conocimientos y los recursos. La mayor parte de las muestras tomadas a los pacientes a las que se aplica el RIA y no otros procedimientos se relaciona con trastornos de la glándula tiroides, principalmente en la determinación de tiroxina (T_4), triyodotironina (T_3) y tirotrópina (TSH). No obstante, esta técnica se utiliza mucho también en la investigación de otras afecciones endocrinas y problemas de salud pública. Resulta alentador observar que algunos países en desarrollo han logrado llevar a cabo microanálisis radioisotópicos en esferas de importancia clínica y de investigación como la cuantificación de receptores de esteroides en el tejido de las mamas, el diagnóstico de enfermedades producidas por bacterias y parásitos, la investigación de la infertilidad y la esterilidad, el uso indebido de estupefacientes y el trasplante de órganos.

El Sr. Piyasena es experto de la División de Asistencia y Cooperación Técnicas del OIEA y el Sr. Airey es coordinador del Acuerdo de Cooperación Regional en Asia y el Pacífico. El Dr. Nofal es el Director de la División de Ciencias Biológicas del OIEA y el Dr. Ganatra el Jefe de la Sección de Medicina Nuclear de esa División.

Creación de la infraestructura

El OIEA, por medio de su Sección de Medicina Nuclear (antes de Aplicaciones Médicas) de la División de Ciencias Biológicas y la División de Asistencia y Cooperación Técnicas, ha servido de catalizador para el desarrollo de los RIA en muchos países y, con frecuencia, ha sido el precursor de su introducción. Los esfuerzos se dirigen principalmente a promover la transferencia de tecnología del RIA a países en desarrollo, ayudando a los laboratorios a obtener suministros de reactivos de bajo costo y a vigilar la calidad de los análisis.

Se ha insistido más en la creación de la infraestructura necesaria basada en la valoración de los problemas y limitaciones existentes de manera de aprovechar plenamente todas las posibilidades de cubrir las necesidades de atención de la salud. Dada su función multidisciplinaria, la introducción del RIA debe considerarse conjuntamente con la disponibilidad y el nivel de desarrollo de otras disciplinas de laboratorio. Equipo, capacitación y suministro de reactivos son requisitos comunes. Entre otras actividades figuran el mantenimiento de la calidad y compatibilidad de los análisis.

Equipo. En todo laboratorio de RIA es indispensable el contador de centelleo gamma. Al principio, hasta los países industrializados utilizaban contadores simples de centelleo, manuales y de un solo pozo, pero ahora éstos han dado paso a los espectrómetros automáticos de centelleo gamma y líquido.

Pero los costos han aumentado a medida que ha aumentado la complejidad de los equipos, y a principios del decenio de 1970, se hizo imposible satisfacer la demanda de contadores para los RIA. A fin de aliviar la situación, el OIEA contribuyó a difundir el uso de un contador comercial gamma relativamente más económico, capaz de procesar los datos. El OIEA ha ayudado a dotar de este sistema a varios laboratorios de RIA en el mundo en desarrollo.

Si se comparan con el aumento del costo de los equipos de medicina nuclear *in vivo*, por ejemplo, las cámaras gamma, en los últimos años se ha registrado una disminución real del costo de los equipos de RIA. En caso necesario, actualmente se puede seleccionar de entre distintos modelos comerciales de contadores

gamma de varios canales. Sólo en casos excepcionales se suministran espectrómetros de centelleador líquido, ya que en la actualidad se puede analizar un número cada vez mayor de sustancias, incluidos los esteroides, con el yodo 125.

Los demás equipos que se utilizan en el RIA básico son simples. El más importante es una centrífuga adecuada. La experiencia con las centrífugas para el RIA no ha estado exenta de problemas. Algunas han quedado fuera de servicio en situaciones donde es imposible repararlas en el lugar. Con esos antecedentes, el OIEA ha aprovechado los adelantos modernos que disminuyen la dependencia del RIA de los pasos de la centrifugación.

Capacitación. Para el OIEA constituye una prioridad máxima que haya suficiente personal capacitado para los proyectos de RIA. Es imprescindible contar con personal capacitado en dos amplias esferas: la de las técnicas y métodos propiamente dichos, y la de servicio, mantenimiento y reparación de instrumentos para el RIA. A fin de apoyar estos trabajos, el OIEA presta servicios de expertos, capacitación de grupos e individual, y organiza seminarios y simposios.

Por regla general, cuando se crea o se mejora una instalación de RIA en un país en desarrollo, se prestan servicios de experto durante un período de tiempo razonable. Los expertos garantizan la instalación correcta de los equipos e introducen las técnicas pertinentes. La capacitación del personal de la contraparte siempre es importante. Desde 1980, se han enviado aproximadamente 100 misiones de expertos, la mayoría a la región de Asia y el Pacífico y a América Latina (35 a 40 en cada región), unas doce a África y el resto a otras partes del mundo. En muchos países todavía no se ha introducido el RIA. Sin embargo, en aquellos donde ya se ha introducido, las misiones de expertos han logrado progresos en el perfeccionamiento de las técnicas de RIA y en el fomento de la producción de reactivos locales.

Las actividades de capacitación de grupos, como los cursos y cursillos prácticos regionales e interregionales, han resultado efectivos en la formación de personal calificado y el aumento de los conocimientos especializados. Esos cursos se organizan hoy con la finalidad de "formar instructores" y cuentan con personal docente internacional. Los beneficiarios se encargan de difundir los conocimientos adquiridos impartiendo a su vez cursos complementarios o locales supervisados por el Organismo. Este método ha resultado provechoso y económico. Por ejemplo, dos cursos regionales en la región de Asia y el Pacífico, impartidos en 1987, cada uno de los cuales contó con participantes de 16 países, versaron sobre métodos para el empleo de reactivos a granel en los RIA, el control de la calidad y el tratamiento de datos. Los cursos complementarios nacionales han permitido a un número diez veces mayor de participantes recibir la misma capacitación localmente.

El programa de cooperación técnica del OIEA prevé becas de capacitación individuales. Para los profesionales, por regla general, se ofrecen en los laboratorios más modernos. Como promedio tienen una duración de 3 meses a un año; y se selecciona la institución que recibirá a los participantes de conformidad con las

necesidades del becario. El programa ha permitido al OIEA formar al personal principal de los laboratorios de RIA de la mayoría de los Estados Miembros, particularmente en las regiones de Asia y América Latina. Además, el Organismo ha auspiciado visitas científicas de hasta 8 semanas de duración para que los científicos de alto nivel lleguen a conocer las técnicas que se utilizan en esferas de interés especial.

Desde 1970, se han organizado quinquenalmente seminarios sobre temas concretos, así como simposios sobre radioinmunoanálisis y otros procedimientos afines de la medicina con el objetivo de que los especialistas y los trabajadores de países en desarrollo se mantengan al corriente de los adelantos alcanzados en esas esferas. Las reuniones constituyen también un foro para que los asistentes presenten sus propios trabajos y puedan intercambiar opiniones con sus colegas.

Otro de los programas establecidos en los últimos diez años tiene por objeto apoyar el mantenimiento de los instrumentos y crear autosuficiencia en esta esfera. La asistencia comprende el ensayo de equipos, el envío de expertos y la ejecución de actividades de capacitación.

Cómo resolver los problemas de suministros y costos

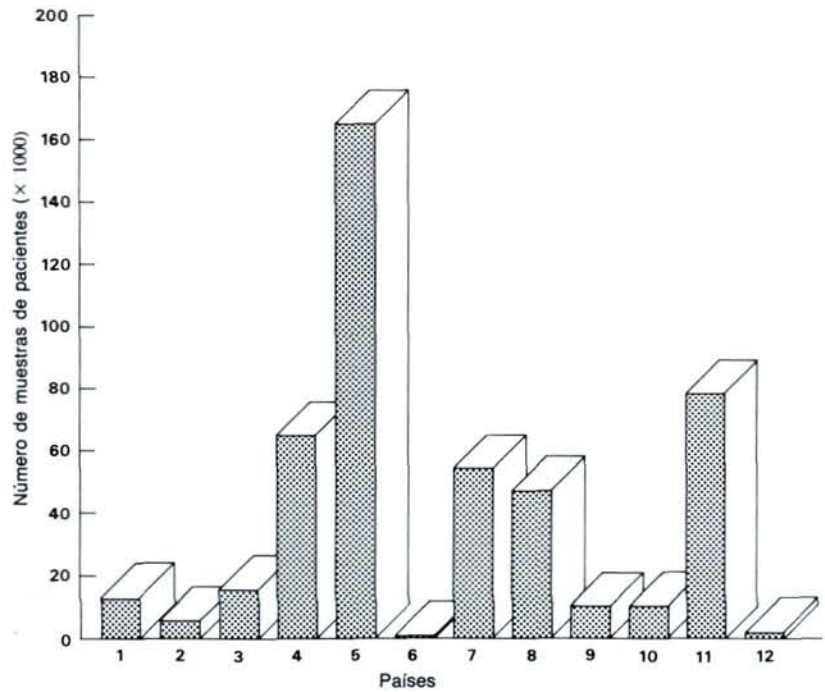
Los costos, sobre todo cuando se dispone de escasas divisas para sufragarlos, han constituido un obstáculo para la introducción del RIA y de otras tecnologías en los países en desarrollo. El problema fundamental estriba en que es menester adquirir el reactivo en el extranjero, en la mayoría de los casos en la forma de lote comercial. La mayoría de estos lotes son de buena calidad y de fácil empleo, por lo que se ha generalizado su uso. En 1987, de los 120 laboratorios que participaban en un proyecto del OIEA en la región de Asia y el Pacífico, sólo tres no dependían totalmente de esos lotes.

Sin embargo, algunas de sus desventajas han comenzado a ejercer una influencia negativa, en particular ante el aumento de la demanda clínica. La mayoría de los laboratorios del mundo en desarrollo carece de medios financieros para adquirir los lotes de RIA en las cantidades requeridas, de ahí que este servicio se preste sólo en casos muy excepcionales. Por ejemplo, algunos análisis que suelen requerirse comúnmente, como el de TSH, no se hacen o se hacen con muy poca frecuencia. En 1987, todos los laboratorios de la región de Asia y el Pacífico realizaban RIA para T₄, la mayoría para T₃, pero menos de la mitad hacía análisis de TSH.

Además de los elevados costos, entre otros factores que obstruyen el desarrollo del RIA, figuran la incierta logística del suministro, las demoras en aduanas y las malas condiciones de almacenamiento. El resultado neto ha sido una reducción en la cantidad de los servicios de RIA en comparación con la demanda, y, lo que es más grave aún, también ha disminuido su calidad.

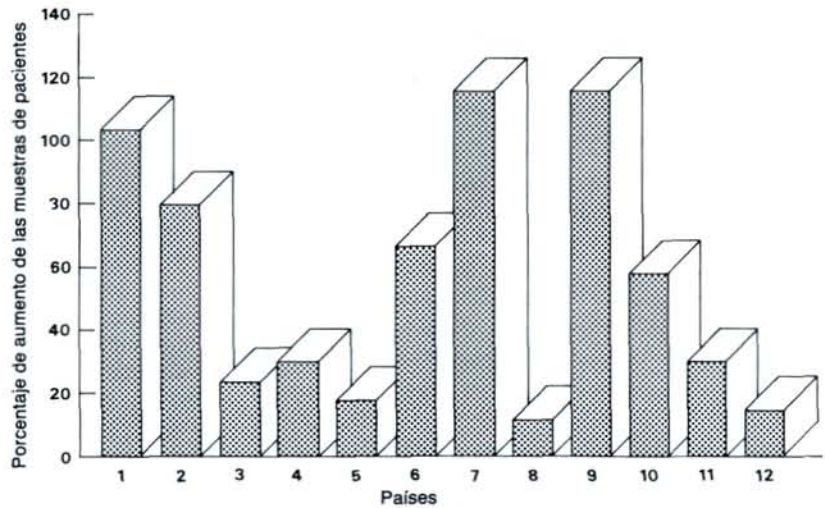
Tratando de valerse de los medios de que disponen, muchos laboratorios han recurrido a prácticas que comprometen seriamente la calidad de los análisis, como por ejemplo, no tomar duplicados de las muestras o hacer caso omiso de los procedimientos normalizados de control de la calidad y los protocolos de los fabricantes. En 1987, sólo 38 de los 120 laboratorios de la región de

Número de muestras de pacientes analizadas para determinar las hormonas tiroideas en Asia y el Pacífico (1987).



En virtud de un proyecto regional del OIEA, los laboratorios pudieron aumentar sustancialmente sus análisis de muestras de pacientes, tras la introducción de un plan de suministros de bajo costo.

Aumento de los análisis de muestras de pacientes en Asia y el Pacífico, 1986-1987



Asia aplicaba prácticas de control de la calidad que pudieran considerarse adecuadas. Todos los demás contaban con procedimientos elementales de control de la calidad o carecían de ellos.

Se han adoptado medidas para resolver este problema. Dos de los proyectos del OIEA en la región de Asia y el Pacífico y en América Latina, iniciados a mediados del decenio de 1980, tienen como objetivo principal el de mejorar las fuentes de suministro de reactivos. Aprovechando la disponibilidad de reactivos a granel para los RIA a precios reducidos, la estrategia inicial del proyecto era comprarlos a un proveedor central y promover la introducción del análisis "en el propio laboratorio" basados en el uso de estos reactivos. Se

seleccionaron los análisis de hormonas segregadas por la glándula tiroidea por ser los más comunes.

Con arreglo a estos proyectos, se ha suministrado a más de 150 laboratorios de las regiones de Asia y el Pacífico y de América Latina casi un millón de tubos de un paquete completo de reactivos a granel para RIA de T₃ y T₄ y un análisis inmunoradiométrico de TSH, comprados a un proveedor central. Comenzó asimismo un intenso programa de capacitación mediante cursos regionales, seguidos de otros cursos a nivel nacional, a fin de introducir la nueva metodología y los procedimientos para el control interno de la calidad y el tratamiento moderno de los datos. El OIEA ha seguido muy de cerca los resultados.

Durante un período de 12 a 18 meses se suministraron reactivos al costo previsto en los proyectos mediante un sistema de coordinadores nacionales. Incluso durante ese período, los proyectos surtieron importantes efectos en tres esferas vitales: la introducción de la nueva tecnología, la reducción de los costos y el aumento de la carga de trabajo. Hacia fines de 1987, ya se hacía evidente algún progreso: todos los países participantes de Asia y el Pacífico habían adquirido el análisis de TSH, al menos para sus centros más importantes. Lo mismo ocurría en América Latina a comienzos de 1988.

El efecto sobre los costos ha sido extraordinario. Según estimaciones fiables, el costo del reactivo para analizar la muestra de un solo paciente se redujo a la quinta parte: el costo promedio anterior de 2,50 dólares de los EE.UU. disminuyó a menos de cincuenta centavos de dólar. Como ventaja adicional, se reanudaron las prácticas normalizadas de RIA y de control interno de la calidad que se habían descuidado.

A medida que ha disminuido el costo de estos procedimientos, su uso se ha ampliado hasta satisfacer las demandas clínicas y en ocasiones la carga de trabajo ha llegado a duplicarse en sólo un año. Por ejemplo, en seis de los laboratorios participantes en un país de Asia se analizaron en total en 1986 unas 25 000 muestras tomadas a pacientes para determinar las hormonas segregadas por la glándula tiroides. En 1987, la cifra aumentó a 55 000. En otro caso, el número de muestras tomadas a pacientes para determinar la TSH se elevó de 120 en 1986 a 1000 en 1987. En un tercer caso, la carga de trabajo durante esos años aumentó de 6800 a 18 000 muestras tomadas a pacientes.

Fomento de la autosuficiencia

El objetivo de estos proyectos regionales es fomentar la autosuficiencia en cada país participante hasta un grado científica y económicamente significativo. En correspondencia con ello, se ha fomentado de forma sistemática la producción local de reactivos con arreglo a las orientaciones de un grupo de expertos.

Los cursos de capacitación regionales han contribuido en gran medida al éxito de esta empresa. En 1987, de los 120 laboratorios de los 16 países participantes de la región de Asia y el Pacífico, sólo 10 (cinco en un país) empleaban en los RIA antisuero producido localmente para determinar T_4 . Ocho laboratorios (cuatro en un país) preparaban sus propios trazadores, 11 sus propias normas y 18 sus propios sueros de control de la calidad.

En el caso de otros laboratorios que participaban en el proyecto, a principios de 1988 se había reducido apreciablemente la dependencia de los materiales importados. Para entonces, los RIA para determinar T_3 y T_4 se realizaban con reactivos producidos por los propios laboratorios (con excepción del yodo 125 para la preparación de trazadores) u obtenidos de un centro de producción cercano. La situación de los reactivos que se emplean en los análisis inmunoradiométricos para determinar la TSH todavía no es satisfactoria, pero se están realizando ingentes esfuerzos para mejorarla.

Los laboratorios participantes de varios países están a punto de lograr autoabastecerse de reactivos que se utilizan en los RIA para determinar T_3 y T_4 , mientras

que otros logran progresos en esa dirección. En algunos casos, aunque solamente en el plano nacional, se emplean reactivos de producción local probados en centros internacionalmente reconocidos. Sin embargo, se han distribuido en el nivel regional reactivos producidos en otros centros que se han considerado aceptables, y se prevé un aumento de esa actividad.

Además del logro científico, la principal ventaja práctica es la reducción de los costos; los propios materiales son más baratos y se logran economías en los gastos de transporte. Por ejemplo, en un país de Asia, un análisis de 100 tubos para determinar T_4 o T_3 con el empleo de reactivos comerciales cuesta el equivalente de 180 dólares de los EE.UU. La misma cantidad, con reactivos de producción local, cuesta 45 dólares. Se prevé que, con el aumento de la participación de otros países en 1989, el aseguramiento regional de los suministros de reactivos y la formalización de los planes de distribución regional se reduzcan los costos de los reactivos a menos de los cincuenta centavos de dólar por muestra alcanzado en 1987.

El proyecto latinoamericano que comenzó un año después del de Asia, muestra indicios de éxitos similares. El proyecto se halla ahora en la etapa de introducción de los métodos de reactivos a granel y de control de la calidad. Con todo, en algunos países la producción local de reactivos ya se encuentra en una etapa bastante avanzada.

Garantía de calidad y fiabilidad

Los procedimientos normalizados para el control de la calidad de los RIA, en términos generales, han brillado por su ausencia en la mayoría de los laboratorios de los países en desarrollo debido a dos razones fundamentales. En primer lugar, la falta de conocimientos, la falta de apreciación en cuanto a lo necesarios que resultan esos procedimientos en los RIA, puesto que, pese a todas sus ventajas, adolecen de una fragilidad implícita derivada de la limitada estabilidad de los reactivos. En segundo lugar, el factor de los costos. Cada muestra que se dedica al control de la calidad ha significado una muestra menos tomada a un paciente.

En los proyectos del OIEA, se adoptó una política inflexible para abordar este problema. Con la introducción de la metodología de los reactivos a granel, quedó eliminado el problema del costo como limitante del control de la calidad, pero persistió el problema fundamental de la educación. Se insistió en este tema en las reuniones de los coordinadores nacionales y en los cursos de capacitación regionales, donde se acordaron prácticas uniformes mínimas para los RIA. El cumplimiento de esas normas y la presentación periódica de informes sobre los resultados, y no la metodología de RIA adoptada, han sido los criterios que han determinado la participación en el proyecto y el apoyo sostenido del OIEA. Estas ideas tuvieron una aceptación general. Si bien la situación no puede considerarse aún satisfactoria, se han logrado notables mejoras. Ningún laboratorio ha abandonado el proyecto ni ha tenido que ser excluido por desatender el control de la calidad.

Métodos computadorizados para el RIA. La promoción de las prácticas de control de la calidad y su adopción se vieron facilitadas por un acontecimiento paralelo

que redundó en la introducción de métodos computarizados de análisis de los datos del RIA y de los datos internos de control de la calidad. Ya desde comienzos del decenio de 1970 se podían adquirir en el mercado programas de tratamiento de datos, pero resultaban costosos y las computadoras, en aquel momento, eran incosteables para los países en desarrollo.

Entre las primeras contribuciones importantes que repercutieron visiblemente figuró un conjunto de programas elaborado por el OIEA para el tratamiento de datos. Dichos programas incorporan conceptos avanzados aunque funcionan con una calculadora programable de bajo costo que entra en interfase con un contador gamma. Hacia mediados del decenio de 1970, se podía adquirir este sistema a precios muy por debajo del de los modelos comerciales.

Un sistemas de tratamiento de datos de este tipo que permite la evaluación estadística adecuada de los resultados es muy valioso para supervisar los resultados del análisis. Cuando se emplea como es debido, también sirve para fomentar buenas prácticas de RIA y de control de la calidad. Sin embargo, pese a que el sistema resultaba satisfactorio desde el punto de vista técnico, las limitaciones de la calculadora demoraban el funcionamiento de los programas de datos. Entre 1987 y 1988, el OIEA mejoró los programas para aprovechar la mayor capacidad de cálculo de las computadoras personales, que son ahora más baratas. Los programas ya se han utilizado en varios cursos de capacitación y se han distribuido a unos 100 laboratorios de RIA. Recientemente se ha dotado también de computadoras a unos 50 laboratorios con arreglo a diversos proyectos del OIEA. En la actualidad, casi todos los países de Asia y el Pacífico y América Latina disponen, al menos en los centros más importantes, de computadoras y sistemas de tratamiento de datos cuya utilización despierta cada vez más interés.

El RIA para las investigaciones en los países en desarrollo

En los países en desarrollo, el RIA al igual que otras disciplinas médicas se ha utilizado fundamentalmente para la atención de los pacientes. En lugares donde la falta de equipos, de personal calificado y de suministros de reactivos ha puesto trabas al desempeño de esa función, los impedimentos para las investigaciones han sido incluso mayores. El OIEA ha apoyado directamente la investigación, por regla general, mediante programas coordinados de investigación circunscritos a algunos participantes y subsidios para investigaciones otorgados a distintas instituciones.

El empleo creciente de las técnicas de RIA a costo reducido ha aumentado las posibilidades de investigación mediante diversos mecanismos. Se han promovido las investigaciones de los trastornos de la glándula tiroides en muchos países, en particular donde se

dispone de los conocimientos necesarios, pero escasean los medios. De ello tratan varios artículos publicados recientemente en prestigiosas revistas especializadas por autores que trabajan en laboratorios de la región de Asia donde se emplea la metodología de los reactivos a granel obtenida gracias a los proyectos del OIEA. Algunos países han emprendido investigaciones de los trastornos provocados por la carencia de yodo por su cuenta o con apoyo local. Unos 10 laboratorios regionales de Asia están realizando ensayos clínicos de una estrategia para las pruebas funcionales del tiroides *in vitro* desde 1988.

Planes y adelantos en el futuro

La experiencia de los últimos tres años demuestra que el enfoque integrado de los proyectos sobre una base regional rinde frutos y resulta económico cuando los países comparten problemas comunes. Además, los proyectos lograron reunir a un conjunto de trabajadores bien adiestrados y entusiastas. Es posible promover y aprovechar en diversas esferas el espíritu que hoy reina, sobre todo en cuanto al uso compartido de los reactivos.

En la región de Asia y el Pacífico, en 1989 se establecerá en el nivel regional un plan externo de evaluación de la calidad aplicable a los análisis de hormonas segregadas por la tiroides, que tal vez cuente también con un componente interregional. En un curso de capacitación se examinará la optimización de las actividades de producción local de reactivos y se formalizará el plan regional de distribución de reactivos que comenzó en 1988. Se están dando los toques finales en una versión "directa" a los programas de tratamiento de datos. Una innovación de gran importancia será la introducción del RIA sin la etapa de centrifugación (como los sistemas de partículas imantables) en laboratorios que carezcan de ese instrumento. La disponibilidad local de los materiales necesarios, un adelanto reciente en sí mismo, se convierte en actividad realista inmediata.

Las hormonas que segrega la tiroides fueron seleccionadas para los proyectos regionales como primer ejemplo. Los coordinadores nacionales han pedido insistentemente que se organicen proyectos regionales análogos en esferas que se ocupan de otros problemas de salud importantes. La infraestructura actual, incluido el personal capacitado que trabaja en laboratorios debidamente equipados que ya cooperan entre sí, puede de ese modo emplearse con óptimos resultados. Se están estudiando propuestas concretas.

En general, se prevé una larga vida para el RIA en los países en desarrollo que necesiten tecnología apropiada y práctica para la atención de la salud y las investigaciones. Las técnicas se simplifican cada vez más y se aplican a nuevos campos, por lo que los horizontes del RIA podrían ampliarse. El impulso que el OIEA da al RIA, con sus antecedentes positivos en los países en desarrollo, será muy necesario en los tiempos difíciles que se avecinan.

