

Patrones biológicos

Los patrones biológicos internacionales se remontan a los últimos años del siglo pasado. Su historia comenzó con la labor precursora de Ehrlich, autor de los principios de la estandarización biológica y preparador, en 1897, de un patrón de antitoxina diftérica. La unidad de actividad definida entonces por Ehrlich fue adoptada en 1922 como primera unidad internacional para una sustancia biológica.

Se ha sabido siempre que muchas sustancias con importantes propiedades terapéuticas y profilácticas no pueden evaluarse sólo por pruebas químicas y físicas por tratarse de mezclas impuras de complejos principios activos y de material inerte. La actividad de drogas de tan complicada estructura — entre las que figuran muchos productos de microorganismos vivientes — sólo puede valorarse por pruebas realizadas en animales (como sucede con la digital, la insulina y las vacunas) o en microorganismos (como ocurre con los antibióticos).

Esta valoración de actividad, si se realiza en comparación con una muestra conocida de la misma sustancia (el « patrón »), toma el nombre de ensayo biológico. Algunos biólogos de diversos países comenzaron a introducir los ensayos biológicos a últimos del siglo pasado; pero este trabajo independiente, no obstante su utilidad, tenía la desventaja de poder conducir al establecimiento de diferentes « patrones » en países distintos y, acaso, incluso en diferentes laboratorios de un mismo país, con el consiguiente aumento de la confusión.

El Comité de Higiene de la Sociedad de las Naciones convocó una serie de conferencias técnicas para establecer patrones internacionales y unidades internacionales de actividad: Londres, 1921; París, 1922; Edimburgo, 1923; Ginebra, 1924 y 1925; París, 1930; Londres, 1931, 1932, 1934 y 1935. En 1935 se celebró también una conferencia internacional en Ginebra bajo los auspicios de la Sociedad de las Naciones.

Con el fin de proporcionar un servicio permanente de coordinación internacional, se estableció en 1924 una comisión de estandarización biológica. Esta comisión se reunió en 1924 en París, en 1926 en Ginebra, en 1928 en Francfort del Meno, en 1930 en Ginebra, en 1931 en Londres, en 1934 en Copenhague y en 1935 en Ginebra. En 1938 se celebró en París una reunión de especialistas en serología,

pero la Segunda Guerra Mundial redujo considerablemente el alcance de este trabajo, aunque no llegó a detenerse por completo ni siquiera durante la guerra, lo que constituye una indicación de su importancia.

En 1945 se habían establecido no menos de treinta y cuatro patrones internacionales para sustancias tan diferentes como hormonas sexuales, vitaminas, antitoxinas y antisueros, digital y tuberculina. Se habían encontrado asimismo métodos satisfactorios de colaboración internacional; tomando en cuenta numerosos procedimientos y técnicas diferentes se habían resuelto no pocas dificultades. Con paciencia, discreción e incesantes esfuerzos se habían superado poco a poco los obstáculos, y la Secretaría de la Comisión Permanente de Estandarización Biológica comunicó que las recomendaciones de la Comisión eran seguidas por la gran mayoría de los laboratorios.

La actividad de una sustancia biológica puede ensayarse directamente mediante la determinación de la cantidad necesaria para producir un efecto dado en un animal de ensayo. Las variaciones de efecto entre diferentes animales de la misma especie pueden superarse obteniendo el promedio de un número suficiente de pruebas. En este trabajo experimental se utilizan animales de diferentes especies. La actividad de la digital, por ejemplo, solía expresarse en unidades « gato » y en unidades « rana ». Pero esas unidades no tienen validez universal, dado que la susceptibilidad de los animales varía en diferentes partes del mundo e incluso en el mismo laboratorio en distintas ocasiones. Resultó necesario, por consiguiente, introducir el concepto de « actividad relativa » por medición del efecto de una sustancia dada en comparación con una preparación patrón de la misma sustancia. Si el efecto de una sustancia de ensayo se compara entonces con el efecto del patrón biológico, la actividad relativa de la primera en relación con la del patrón biológico será la misma con cualquier método de ensayo, siempre que se emplee simultáneamente el mismo método para las dos sustancias. Si la actividad de la preparación patrón se fija en x unidades internacionales por milígramo puede calcularse con facilidad la actividad en unidades internacionales de la sustancia de ensayo, partiendo de las cantidades relativas que producen el mismo efecto por el mismo método. Por medio de tales ensayos comparativos la actividad de las preparaciones patrones en los laboratorios nacionales puede expresarse en unidades internacionales y estas sustancias pueden, a su vez, usarse como patrones nacionales para medir la actividad de los productos nacionales. Este es, en principio, el mismo procedimiento que se emplea para comparar, mediante patrones intermedios, la cadena del agrimensor o el micrómetro del ingeniero con el metro patrón o la yarda patrón.

Asumida con éxito por la Organización de Higiene de la Sociedad de las Naciones, esta labor ha sido continuada por la OMS. La Primera Asamblea Mundial de la Salud, celebrada en 1948, decidió proseguir la tarea que había here-

dado y definió sus objetivos de la siguiente manera: proporcionar al médico en ejercicio productos biológicos de eficacia comprobada; suministrar a las autoridades sanitarias patrones para medir el valor de los remedios biológicos destinados a la venta y simplificar la tarea de los fabricantes permitiéndoles expresar la actividad de los productos destinados a la exportación en unidades internacionales aceptadas.

Los principios científicos en que se basó la estandarización biológica durante más de treinta años han demostrado su eficacia. No obstante, los procedimientos para establecer patrones biológicos requerían algunas modificaciones para ponerlos en concordancia con las normas y métodos de trabajo de la OMS.

La labor que antes correspondía a la Comisión Permanente de Estandarización Biológica incumbió ahora a los miembros del Cuadro de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos, algunos de los cuales se reúnen cada año constituidos en comité de expertos. Diversas personalidades e instituciones, y asimismo otros comités de expertos convocados por la OMS, presentan a la consideración de este comité diversos problemas y sugerencias.

Cuando un comité examina la posibilidad de establecer un nuevo patrón debe tener en cuenta diversos requisitos importantes.

En primer lugar, la sustancia debe ser de tal naturaleza que permita lograr una preparación patrón estable, o sea, una preparación que almacenada en buenas condiciones no pierda su actividad. En segundo lugar, es indispensable contar con métodos de laboratorio que permitan a laboratorios diferentes obtener resultados comparables cuando, para valorar otras muestras de la sustancia, se sirvan de la preparación patrón internacional.

Cada sustancia presenta sus problemas de estandarización propios y esto obliga a investigar muchas cuestiones antes de que pueda prepararse el patrón, labor científica considerable y sólo posible gracias a la cooperación de muchos laboratorios situados en diferentes partes del mundo. Más de un centenar de laboratorios han realizado numerosos ensayos biológicos a instancias de la OMS, como parte de esta obra de cooperación internacional.

La rapidez es necesaria en ciertos aspectos de este trabajo, como por ejemplo la estandarización internacional de antibióticos. Siempre que una nueva preparación encuentra rápida aceptación para fines terapéuticos y su actividad no puede evaluarse por métodos químicos o físicos, los preparadores o usuarios desean poseer un medio conveniente para expresar su actividad, y si no existe entonces un patrón internacional se ven obligados a establecer sus propios patrones y unidades. La consiguiente multiplicidad de patrones para la nueva preparación retrasará el establecimiento de un patrón internacional, ya que la sustitución de varios patrones internacionales o de laboratorio existentes por un patrón internacional único es un problema complejo y difícil. Por consiguiente, la acción inter-

nacional debe emprenderse lo antes posible y ajustar su paso a los avances de la terapéutica y de la medicina profiláctica.

Teniendo en cuenta esta y otras consideraciones aún más técnicas, el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos estudia cuáles son las sustancias que garantizan el establecimiento de patrones internacionales y, en cada caso, dispone lo necesario para obtener lotes suficientemente importantes de una preparación que pueda convertirse en patrón internacional. Los ensayos propiamente dichos con muestras de esta preparación se confían a laboratorios de diversos países y los resultados se centralizan y analizan después en el Statens Seruminstitut de Copenhague, principalmente interesado en antitoxinas, antisueros, vacunas y antígenos, o en el National Institute for Medical Research de Londres, que trabaja en antibióticos, hormonas, vitaminas y algunas otras sustancias. Si los resultados son satisfactorios, el patrón es adoptado por el Comité de Expertos y se somete al Consejo Ejecutivo de la OMS el correspondiente informe. Uno de los dos institutos conserva las existencias del patrón internacional en cuestión y despacha muestras, con instrucciones para el uso, a una red de centros de preparación de patrones biológicos distribuida por cincuenta países.

Los patrones biológicos difieren de los patrones físicos fundamentales, como el kilogramo patrón. El kilogramo patrón es virtualmente indestructible, pero es necesario en cambio destruir una pequeña porción de un patrón biológico cada vez que se realiza un ensayo. Por consiguiente, los patrones biológicos se consumen gradualmente y deben reemplazarse con tiempo. Por esta razón, cuando un patrón internacional se agota, el proceso de establecimiento debe repetirse. Lo importante es que la nueva preparación patrón se calibre cuidadosamente con la antigua para dejar inalterada la unidad internacional de actividad.

Esta labor no ha cesado de desarrollarse y en la actualidad, treinta y cinco años después de establecido el primer patrón internacional, son más de setenta los patrones internacionales disponibles.

Algunos patrones son ya superfluos, puesto que los químicos conocen la constitución de las sustancias y la manera de purificarlas y es posible, por lo tanto, valorarlas por métodos físicos y químicos. Alrededor de una docena de sustancias para las que se habían establecido preparaciones internacionales patrones, entre ellas la mayoría de las vitaminas y diversas hormonas, pueden ahora valorarse satisfactoriamente por métodos químicos y su ensayo biológico ha dejado de ser necesario. Se ha interrumpido, por consiguiente, la distribución de estos patrones biológicos y los que pertenecen a la clase de las sustancias químicas puras se han transferido al Centro de Sustancias Químicas Auténticas, establecido, con asistencia de la OMS, en Estocolmo.¹

¹ Véase también el Capítulo 29.

Las diversas sustancias para las que se dispone ahora de patrones aparecen en la lista reproducida al final de este capítulo. Puede verse en dicha lista que desde 1948 se han establecido cincuenta nuevos patrones biológicos y que varios de los que existían en dicha fecha han sido reemplazados. Están en curso, y más o menos adelantados, los trabajos para establecer una nueva serie de patrones internacionales: neomicina, sulfato de destrano, vitamina B₁₂, pirógenos, antiestreptolisina O, sueros para la determinación del factor sanguíneo Rh, sueros antipoliomielíticos, suero de sífilíticos, suero inmune contra la fiebre amarilla, antivenenos de serpientes, y vacunas contra la fiebre tifoidea, la rabia, la viruela y la erisipela porcina.

Se ha hecho sentir cada vez más la necesidad de valorar la actividad de ciertas vacunas usadas hoy en gran escala contra diversas enfermedades transmisibles: cólera, fiebre tifoidea, rabia, viruela, fiebre amarilla, poliomiелitis, tos ferina, etc. Pero la estandarización de una vacuna tropieza con grandes dificultades, pues incluso cuando se dispone de preparaciones convenientes y estables no serán éstas útiles como patrones internacionales a menos de demostrarse que su efecto protector en los animales de laboratorio puede ser considerado como medida aceptable de su eficacia para proteger al hombre. Esta demostración se ha verificado recientemente para la vacuna contra la tos ferina. Los resultados de extensos ensayos prácticos en niños revelaron una estrecha concordancia con las pruebas de laboratorio en ratones y, por consiguiente, fue posible establecer una preparación de vacuna contra la tos ferina como patrón internacional. Por otra parte, los ensayos prácticos realizados con diversas vacunas contra la fiebre tifoidea no han mostrado una correlación satisfactoria con los resultados de laboratorio; la vacuna que se mostró superior en los ensayos prácticos no pudo distinguirse mediante las pruebas de laboratorio de una vacuna que no tenía efecto demostrable en la práctica. Es necesario, por lo tanto, realizar nuevas investigaciones para obtener una prueba de laboratorio que permita evaluar la eficacia protectora de las vacunas contra la fiebre tifoidea. También para la mayoría de las demás vacunas los trabajos prácticos y de laboratorio todavía necesarios son considerables.

La colaboración internacional en lo que respecta a los ensayos biológicos estaba limitada originalmente al establecimiento de patrones internacionales. El desarrollo de los programas de salud pública cuya ejecución depende, total o parcialmente, del empleo de sustancias que han de ensayarse biológicamente ha dado mayor amplitud al campo de acción. Sirva de ejemplo el hecho de que muchas autoridades nacionales fiscalizadoras hayan pedido a la OMS que publique recomendaciones sobre métodos de ensayo biológico y sobre requisitos para las sustancias biológicas. En 1957 la Organización constituyó un Grupo de Estudio sobre Requisitos Recomendados para Sustancias Biológicas y le confió el examen de la cuestión. El Grupo opinó que la uniformidad de estos requisitos facilitaría

considerablemente el intercambio de importantes preparaciones biológicas entre los diferentes países y que para muchos laboratorios de control serían de suma utilidad las orientaciones que pudieran dárseles sobre detalles técnicos de los mejores métodos de ensayo disponibles. Sugirió que debían compilarse recomendaciones detalladas de alcance internacional sobre métodos de ensayo y requisitos para sustancias biológicas internacionales importantes. Esa tarea será larga y complicada. Una vez terminadas y finalmente aprobadas, las recomendaciones internacionales estarán a la disposición de todos los países.

Puede citarse también, por vía de ejemplo, la labor de la Organización en lo que atañe a la vacuna y a la vacunación contra la fiebre amarilla. El Reglamento Sanitario Internacional estipula que las personas que posean un certificado válido de vacunación contra la fiebre amarilla no deben ser sometidas a medidas restrictivas de cuarentena. Un certificado es sólo válido si la vacuna empleada ha sido aprobada por la OMS y si el centro vacunador ha sido designado por la administración sanitaria del país respectivo. En 1945 la UNRRA estableció para la vacuna contra la fiebre amarilla requisitos que fueron adoptados subsiguientemente por la OMS. En 1957 se consideró que, a pesar de la utilidad demostrada de dichos requisitos, convenía revisarlos teniendo en cuenta los nuevos adelantos. Como consecuencia, se reunió un comité de expertos y además de fijar nuevos requisitos para la vacuna contra la fiebre amarilla recomendó métodos de fabricación revisados. Estas recomendaciones están ahora en estudio y es de esperar que dichos requisitos revisados se pongan en práctica en 1958.

Ciertos problemas relacionados con la vacuna BCG pueden ofrecerse también a título de ejemplo. En 1949 el Comité de Expertos en Patrones Biológicos reconoció que no se debía considerar la vacuna BCG dentro del marco de los patrones biológicos clásicos y redactó una lista de requisitos para los laboratorios que preparan vacuna BCG destinada a las campañas de vacunación asistidas conjuntamente por el UNICEF y la OMS. La Organización, por su parte, aceptó la responsabilidad de autorizar a los laboratorios que cumplieran con estos requisitos. En cinco regiones de la OMS existen en la actualidad esos laboratorios autorizados con carácter internacional.

**PATRONES BIOLÓGICOS INTERNACIONALES Y PREPARACIONES
INTERNACIONALES DE REFERENCIA**

Depositados por encargo de la OMS en el Laboratorio Internacional de Patrones Biológicos, Statens Seruminstitut, Copenhague, y en el Laboratorio Internacional de Patrones Biológicos, National Institute for Medical Research, Londres

Sustancia	Unidad internacional del patrón actual (mg)	Fecha de adopción	Fecha de sustitución	Depositado en
1. Suero antidiftérico	0,0628	1922	—	Copenhague
2. Insulina	0,04082	1925	1935, 1952	Londres
3. Sustancias oxitóxicas, vasopresoras y antidiuréticas	0,5	1925	1942, 1957	Londres
4. Arsfenamina	—	1925	—	Suspendido en 1935
5. Neofarsfenamina	—	1925	1935, 1940	Londres
6. Sulfarsfenamina	—	1925	1936, 1951	Londres
7. Digital	76,0	1926	1936, 1949	Londres
8. Uabaina	—	1928	—	Suspendido en 1954
9. Suero antitetánico	0,3094	1928	—	Copenhague
10. Suero antidisentérico (Shiga)	0,05	1928	—	Copenhague
11. Suero contra la gangrena gaseosa (perfringens)	0,1132	1931	1935, 1943, 1953	Copenhague
12. Tuberculina antigua	0,0100	1931	1935	Copenhague
13. Provitamina A	—	1931	1934, 1949	Suspendido en 1956
14. Vitamina B ₁	—	1931	1938	Suspendido en 1956
15. Vitamina D ₃	0,000025	1931	1949	Londres
16. Estrona	—	1932	—	Suspendido en 1949
17. Suero antiestafilocócico α	0,2376	1934	1938	Copenhague
18. Suero antineumocócico (tipo 1)	0,0886	1934	—	Copenhague
19. Suero antineumocócico (tipo 2)	0,0894	1934	—	Copenhague
20. Suero contra la gangrena gaseosa (vibrión séptico)	0,118	1934	1947, 1957	Copenhague
21. Suero contra la gangrena gaseosa (edematiens)	0,1135	1934	1952	Copenhague
22. Vitamina C	—	1934	—	Suspendido en 1956
23. Monobenzoato de estradiol	—	1935	—	Suspendido en 1949
24. Androsterona	—	1935	—	Suspendido en 1950
25. Progesterona	—	1935	—	Suspendido en 1955
26. Suero contra la gangrena gaseosa (hystolyticus)	0,2	1935	1951	Copenhague
27. Suero antidiftérico para la prueba de floculación	—	1935	1938, 1945, 1956	Copenhague
28. Suero contra la gangrena gaseosa (Sordelli)	0,1334	1938	—	Copenhague
29. Gonadotropina coriónica	0,1	1939	—	Londres
30. Gonadotropina sérica	0,25	1939	—	Londres

Sustancia	Unidad internacional del patrón actual (mg)	Fecha de adopción	Fecha de sustitución	Depositado en
31. Prolactina	0,1	1939	—	Londres
32. Vitamina E	—	1941	—	Suspendido en 1956
33. Heparina	0,0077	1942	—	Londres
34. Penicilina	0,0005988	1944	1952	Londres
35. Vitamina A	—	1949	—	Suspendido en 1954
36. Estreptomicina	0,001282	1950	—	Londres
37. Suero anti-A para la determinación de grupos sanguíneos	0,3465	1950	—	Copenhague
38. Suero anti-B para la determinación de grupos sanguíneos	0,3520	1950	—	Copenhague
39. Corticotrofina	0,88	1950	1955	Londres
40. Tubocurarina	—	1951	—	Suspendido en 1955
41. Penicilina K ¹	—	1951	—	Londres
42. Tuberculina de mamífero (derivado proteínico purificado)	0,0000280	1951	—	Copenhague
43. Anatoxina tetánica	0,03	1951	—	Copenhague
44. Anatoxina diftérica simple	0,50	1951	—	Copenhague
45. Cardiolipina	—	1951	1953	Copenhague
46. Lecitina de corazón de buey	—	1951	1953	Copenhague
47. Lecitina de huevo	—	1951	1953	Copenhague
48. Oxofenarsina	—	1951	—	Londres
49. Dimercaprol	—	1952	—	Londres
50. Suero antiestreptocócico de la escarlatina	0,049	1952	—	Copenhague
51. Suero anti- <i>Brucella abortus</i>	0,091	1952	—	Copenhague
52. Suero antitífico (provisional)	—	1952	—	Copenhague
53. Suero antiestafilocócico β	—	1952	—	Suspendido en 1956
54. Cloranfenicol	—	1953	—	Suspendido en 1956
55. Antígeno del cólera (Inaba)	—	1953	—	Copenhague
56. Antígeno del cólera (Ogawa)	—	1953	—	Copenhague
57. Vacuna anticolérica (Inaba)	—	1953	—	Copenhague
58. Vacuna anticolérica (Ogawa)	—	1953	—	Copenhague
59. Suero anticolérico aglutinante (Inaba)	—	1953	—	Copenhague
60. Suero anticolérico aglutinante (Ogawa)	—	1953	—	Copenhague
61. Suero antifebre Q	0,1017	1953	—	Copenhague
62. Preparación de referencia de opacidad	—	1953	—	Copenhague
63. Dihidroestreptomicina	0,001316	1953	—	Londres
64. Bacitracina	0,0182	1953	—	Londres
65. Clorotetraciclina	0,001	1953	—	Londres
66. Tuberculina aviar (derivado proteínico purificado)	0,0000726	1954	—	Copenhague
67. Toxina diftérica para la reacción de Shick	0,0042	1954	—	Copenhague

Sustancia	Unidad internacional del patrón actual (mg)	Fecha de adopción	Fecha de sustitución	Depositado en
68. Suero anti- <i>Clostridium welchii</i> (perfringens) antitoxina tipo B	0,0137	1954	—	Copenhague
69. Suero anti- <i>Clostridium welchii</i> (perfringens) antitoxina tipo D	0,0657	1954	—	Copenhague
70. Suero anti-N contra la erisipela porcina (mal rojo)	0,14	1954	—	Copenhague
71. Tirotrofina	13,5	1954	—	Londres
72. Mel B	—	1954	—	Londres
73. MSb	—	1954	—	Londres
74. Protamina	—	1954	—	Londres
75. Antitoxina diftérica preparada por adsorción	0,75	1955	—	Copenhague
76. Suero antirrábico	1,0	1955	—	Copenhague
77. Oxitetraciclina	0,00111	1955	—	Londres
78. Polimixina B	0,000127	1955	—	Londres
79. Hormona del crecimiento	1,0	1955	—	Londres
80. Hialuronidasa	0,1	1955	—	Londres
81. Tetraciclina	0,00101	1957	—	Londres
82. Eritromicina	0,001053	1957	—	Londres
83. Fenoximetilpenicilina	0,00059	1957	—	Londres
84. Vacuna antipertussis	1,5	1957	—	Copenhague