

ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS DE LA RED LATINOAMERICANA DE DOSIMETRÍA BIOLÓGICA (LBDNet)

¹O. García, ²M. Di Giorgio, ²M. B. Vallergera, ²A. Radl, ²M. R. Taja, ³M. Stuck Oliveira, ⁴P. Valdivia, ¹A.I. Lamadrid, ¹J.E. González, ¹I. Romero, ¹T. Mandina, ⁵C. Guerrero-Carvajal, ⁵C. Arceo Maldonado, ⁵G.E. Cortina, ⁶M. Espinoza, ⁷W. Martínez-López, ⁷M. Di Tomasso.

¹Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones (CPHR), Cuba

²Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN), Argentina

³Instituto de Radioprotección y Dosimetría (IRD), Brasil

⁴Comisión Chilena de Energía Nuclear (CHEN), Chile

⁵Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), México.

⁶Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN), Perú.

⁷Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Uruguay

RESUMEN

La LBDNet fue fundada oficialmente en el año 2007, en el marco del Proyecto de cooperación técnica del OIEA RLA/9/54 "Fortalecimiento de los sistemas nacionales para la preparación y la respuesta ante emergencia radiológicas y nucleares". La organización y las actividades dentro de la LBDNet se han realizado siguiendo los lineamientos de la norma ISO 21243. La integración de la Red está basada en una participación voluntaria y consensuada de laboratorios calificados en Dosimetría Biológica (DB) de Argentina, Brasil, Chile, Cuba, México, Perú y Uruguay. Actualmente, laboratorios de Bolivia, Costa Rica, Paraguay y Venezuela, con posibilidades de desarrollar la DB, se han unido a las actividades técnicas que realiza la red. La misión de la LBDNet es ofrecer asistencia mutua en caso de emergencia radiológica y prestar servicio a los países de América Latina que no tengan laboratorios de DB. Además, la LBDNet organiza ejercicios de intercomparación para mantener los estándares de calidad, y desarrolla actividades para extender el alcance de las técnicas de DB disponibles en la región. En este trabajo se presenta una revisión de las tareas que ha desarrollado la red hasta este momento. También se detallan las tareas técnicas que se encuentran en desarrollo y los resultados esperados en un futuro cercano. Asimismo, se exponen los mecanismos de activación y funcionamiento de la red, elementos que contribuyen a una mejor comprensión del papel de la LBDNet en situaciones de emergencia que así lo requieran.

1. INTRODUCCIÓN

Las víctimas de sobreexposiciones accidentales tienen mayor probabilidad de sobrevivencia cuando reciben tratamiento médico inmediato. El incremento del riesgo en los escenarios que involucran accidentes masivos ha estimulado a la comunidad científica a desarrollar herramientas que puedan ayudar a los médicos en el tratamiento de las víctimas. La Dosimetría Biológica ha desarrollado ensayos citogenéticos para estimar la dosis absorbida en personas presunta o comprobadamente expuestas a las radiaciones ionizantes (RI), complementando las dosimetrías física y clínica. Una de las estrategias para enfrentar los accidentes masivos es el uso de redes de dosimetría biológica que permiten ampliar las capacidades operativas para la clasificación rápida y estimación de las dosis absorbidas al involucrar las capacidades de análisis de los laboratorios que las conforman.

La LBDNet fue fundada en el año 2007, en el marco del Proyecto de cooperación técnica del OIEA RLA/9/54 denominado “Fortalecimiento de los sistemas nacionales para la preparación y la respuesta ante emergencia radiológicas y nucleares”, y su documentación oficial fue aprobada en 2008. La organización y las actividades dentro de la LBDNet se han realizado siguiendo los lineamientos de la norma ISO 21243. La misión de la LBDNet es ofrecer asistencia mutua en caso de emergencias radiológicas/nucleares y prestar servicio a los países de América Latina que no tengan laboratorios de biodosimetría. Para su cumplimiento, los objetivos de la red son: 1) fortalecer las capacidades de servicio de los laboratorios de DB ya existentes en la Región para proveer una respuesta biodosimétrica temprana, integrada a los Planes Nacionales de Emergencias Radiológicas y tendiente a trabajar articulada y cooperativamente entre sí y con RANET-OIEA; BioDose Net-OMS; 2) proveer soporte a otros países de la Región que no posean laboratorios de DB y 3) consolidar la organización de la Red Latinoamericana de DB con fines de asistencia mutua.

Además, la LBDNet realiza y participa en ejercicios de intercomparación para mantener los estándares de calidad en la Dosimetría Biológica, preparando y enviando muestras de sangre procesada para su análisis citogenético y/o compartiendo y discutiendo resultados obtenidos por cualquiera de los laboratorios de la Red en un sitio creado en Internet.

2. INTEGRACION Y DISEÑO DE LA LBDNet

La integración de la Red está basada en una participación voluntaria y consensuada de laboratorios calificados en Dosimetría Biológica. La representación de los laboratorios es institucional y no personal.

La LBDNet está compuesta desde sus inicios por siete laboratorios de referencia responsables para la dosimetría biológica (Figura 1):

- 1) Argentina – Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN).
- 2) Brasil - Instituto de Radioprotección y Dosimetría (IRD)
- 3) Chile - Comisión Chilena de Energía Nuclear (CCHEN)
- 4) Cuba - Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones (CPHR)
- 5) México - Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ)
- 6) Perú - Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN)
- 7) Uruguay- Autoridad Reguladora Nuclear en Radioprotección. Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE).



Figura 1: La Red Latinoamericana de Dosimetría Biológica (ININ: Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares; CPHR: Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones; IPEN: Instituto Peruano de Energía Nuclear; IRD: Instituto de Radioprotección y Dosimetría; CCHEN: Comisión Chilena de Energía Nuclear; IIBCE: Autoridad Reguladora Nuclear en Radioprotección-Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable; ARN: Autoridad Reguladora Nuclear)

A nivel nacional los laboratorios de la Red trabajan en coordinación con los Sistemas Nacionales de Respuesta en Emergencias. A nivel internacional la Red coopera con el Centro de Respuesta en Incidentes y Emergencias (IEC) del OIEA, en el marco de la Convención sobre la pronta notificación de accidentes nucleares y la convención sobre asistencia en caso de accidente nuclear o emergencia radiológica (convenciones sobre emergencias), y con otros sistemas de asistencia como la Red Global de Laboratorios de Biodosimetría REMPAN/OMS.

La Red está abierta a la colaboración con laboratorios en otros países de la región y de otras regiones, tanto como a la colaboración con otras redes nacionales, regionales e internacionales. Actualmente, laboratorios de Bolivia, Costa Rica, Venezuela y Paraguay se están incorporando a las actividades de la LBDNet, realizando un proceso de capacitación y armonización para su integración.

3. ACTIVACIÓN DE LA LBDNet Y ORGANIZACIÓN EN EMERGENCIAS

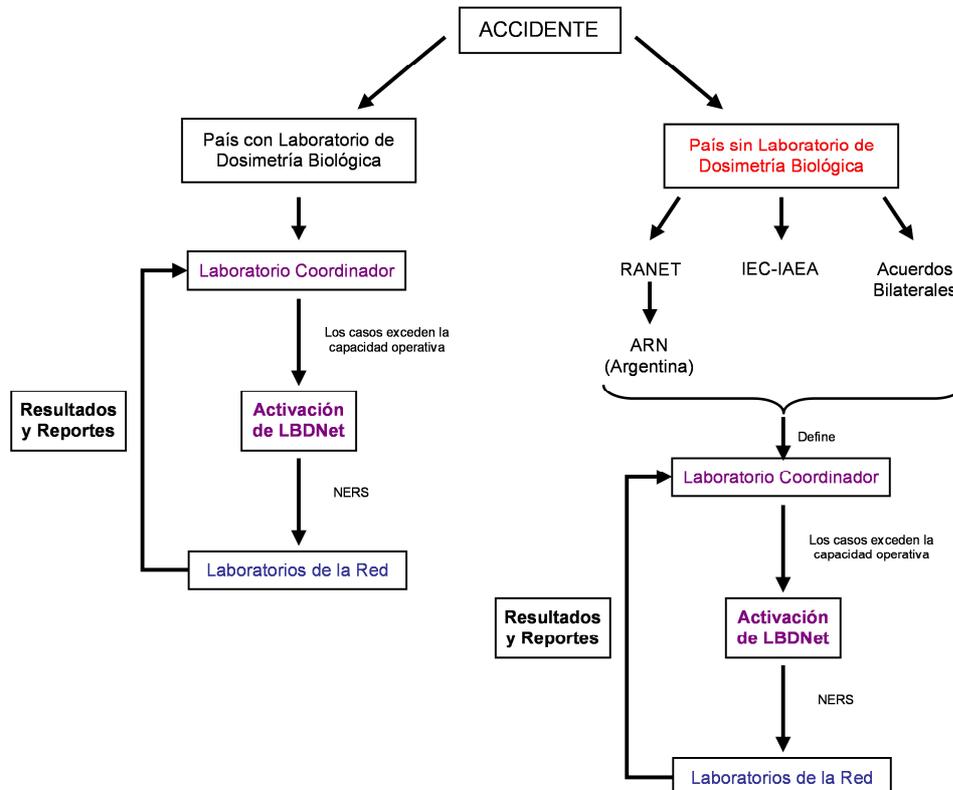
La LBDNet utiliza los mecanismos de activación y comunicación de los Sistemas Nacionales de Respuesta a Emergencias y se apoya en la infraestructura y las Autoridades Competentes designadas en cada país según lo establecido en la Convención sobre Emergencias.

La activación de la LBDNet puede ser iniciada:

- Notificación al IEC-OIEA que activa el Sistema RANET, en el marco de la Convención de Pronta Notificación de un Accidente Nuclear y la Convención de Asistencia en Caso de un Accidente Nuclear o Emergencia Radiológica
- Notificación a la OMS que activa la WHO-Global BioDoseNet, en el mismo marco
- Convenios/acuerdos bilaterales entre los países de la Región

La organización de la LBDNet en la emergencia incluye dos situaciones como puede verse en la Figura 2.

Figura 2: Activación y organización de la LBDNet en Caso de Emergencia (RANET: Red de Respuesta a Emergencias, IEC-OIEA: Centro de Respuesta a Incidentes y Emergencias de la Organización Internacional de Energía Atómica, ARN: Autoridad Reguladora Nuclear, NERS: Sistema Nacional de Respuesta a Emergencias, LBDNet: Red Latinoamericana de Dosimetría Biológica)



En todas esas situaciones, el laboratorio dentro de la LBDNet es responsable de la activación a través de sus mecanismos nacionales de respuesta en emergencias y solicita la colaboración

de los laboratorios de la Red cuando el número de casos a examinar excede su capacidad operativa.

El Laboratorio de Dosimetría Biológica de la ARN Argentina es el laboratorio registrado bajo el sistema IAE-RANET desde el año 2008.

4. HERRAMIENTAS BIODOSIMÉTRICAS DISPONIBLES EN LA LBDNET

Al momento, la respuesta de la LBDNet en una situación de emergencia se basa en el ensayo del dicéntricos, técnica que constituye el “gold standard” de la DB. El estado del arte de esta metodología en la región fue evaluado y determinada su conformidad con la Norma ISO 19238 y el documento del OIEA Biodosimetry 2011.

La mayor parte de los laboratorios tienen implementadas otras técnicas establecidas para la biodosimetría tales como: el ensayo de micronúcleos con bloqueo de la citocinesis, el ensayo FISH, el ensayo de inducción de anillos PCC y el ensayo de focos gamma H2AX.

Respecto al Sistema de Gestión de la Calidad, uno de los laboratorios de la Región se encuentra acreditado bajo las Normas ISO17025:2008 e ISO19238:2014, y otro laboratorio tiene implementado un Sistema de Calidad.

5. PRINCIPALES ACTIVIDADES REALIZADAS POR LA LBDNet

5.1 Ejercicio de Intercomparación internacional: Métodos Robustos

Se realizó una intercomparación internacional en dosimetría biológica en el que participaron los 7 países de la LBDNet y 6 países europeos (Finlandia, Francia, Alemania, España, Turquía y Reino Unido) en el período 2007-2008, en el marco del Proyecto Regional OIEA-RLA/9/054. Los objetivos de la intercomparación fueron: 1) evaluar los resultados derivados de los criterios de recuento de aberraciones cromosómicas modo convencional y de triage, 2) evaluar la reproducibilidad interlaboratorio y la repetibilidad intralaboratorio, 3) aplicar un enfoque estadístico para el análisis de los datos y una evaluación del desempeño basada en las normas ISO 43-1:1997, ISO 5725-2 y 5725-5:1998 e ISO 13528:2005 y 4) identificar dificultades y proporcionar las modificaciones necesarias para las tareas de colaboración con el fin de mejorar la calidad técnica y la competencia de los laboratorios. En general, el desempeño de los laboratorios fue satisfactorio para los propósitos de cooperación mutua [1].

5.2 Ejercicio de recuento de dicéntricos en imágenes transmitidas electrónicamente

En el año 2009, en el marco del Proyecto Regional OIEA- RLA/9/054, se realizaron dos intercomparaciones del ensayo de cromosomas dicéntricos utilizando imágenes transmitidas electrónicamente donde participaron los laboratorios de la LBDNet, dos laboratorios asociados y dos laboratorios europeos (Francia y España). Los principales objetivos fueron evaluar la factibilidad de estimar dosis absorbida a partir del recuento de dicéntricos utilizando imágenes transmitidas electrónicamente y evaluar el tiempo de respuesta simulando el recuento de aberraciones modo triage seguido por un recuento convencional. El análisis estadístico de los datos se realizó aplicando métodos robustos. Los resultados

obtenidos sustentan la aplicabilidad del trabajo cooperativo en redes utilizando imágenes transmitidas electrónicamente, pudiendo ser considerada como una metodología promisoría para el triage biodosimétrico de poblaciones en accidentes a gran escala [2].

5.3 Envío de muestras de sangre para su evaluación por dosimetría biológica (ShipEx-1)

En el año 2009 se realizó un ejercicio conjunto OIEA, OPS, OMS, denominado ShipEx-1. El ejercicio probó las capacidades para el transporte internacional, de forma segura y expedita, de muestras de sangre para ser evaluadas por dosimetría biológica. Las muestras de sangre fueron enviadas desde Perú (Laboratorio de Dosimetría Biológica del Instituto Peruano de Energía Nuclear) a los laboratorios de 13 países dentro de la LBDNet, la RANET-OIEA o la BioDoseNet. Los países fueron Alemania, Argentina, Brasil, Chile, España, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Hungría, Japón, Méjico, Turquía y Uruguay.

Los parámetros aplicados para evaluar el éxito en el envío de las muestras fueron: a) capacidad de enviar/recibir las muestras en el tiempo apropiado, b) conformidad o no con las condiciones de la muestra, al momento de su recepción, para determinar su aptitud para realizar cultivos celulares con fines de la dosimetría biológica y c) índice mitótico después de 48 horas de cultivo. Adicionalmente, se usaron dosímetros termoluminiscentes y registradores de temperatura (provistos por el IEC del OIEA) para determinar las condiciones adecuadas del transporte durante los envíos. Las conclusiones del ejercicio permitirían contribuir a fortalecer la capacidad de los países para el correcto envío/recepción de muestras biológicas en las misiones de asistencia internacional [3].

5.4 Calidad en la adquisición de imágenes

La LBDNet realiza la mayor parte de los ejercicios sobre imágenes transmitidas electrónicamente, por ello ha realizado ejercicios para garantizar la calidad de las imágenes utilizadas. Los resultados de este ejercicio y el método mejorado se encuentran disponibles en los laboratorios de la red para la adquisición y almacenamiento, y fueron discutidos en un Taller Regional.

5.5 Talleres, cursos y entrenamientos

Desde el establecimiento de la LBDNet se han realizado las siguientes reuniones y cursos financiadas por los Proyectos de Cooperación Técnica RLA/9/054, RLA/9/061 y RLA/9/074 “Fortalecimiento de los sistemas nacionales para la preparación y la respuesta ante emergencia radiológicas y nucleares”:

- Reunión de fundación de la LBDNet: “Taller Regional sobre los Reportes técnicos 260 y 405, la ISO19238:2004 y el método IAEA EPR-METHOD 2003” La Habana, Cuba (2007). RLA/9/054.
- Reunión Regional sobre el Ejercicio de Intercomparación realizado en el marco de la Red latinoamericana de Dosimetría Biológica”, en Buenos Aires, Argentina (2008) RLA9/054.

- Reunión Regional sobre los resultados de la Intercomparación en Biodosimetría en Lima, Perú. (2009) RLA/9/061.
- Curso Regional sobre la técnica de condensación prematura de los cromosomas (PCC). Herramientas bioestadísticas para la Dosimetría Biológica incluyendo una introducción a la estadística Bayesiana y comentarios sobre la nueva versión del Manual Técnico, en Buenos Aires, Argentina (2010) RLA/9/061.
- Reunión Regional sobre los procedimientos de laboratorio, ejercicios de intercomparación y estándares aplicables a la Red Latinoamericana de laboratorios de Biodosimetría (LBDNet), Santiago de Chile, Chile (2012). RLA/9/061
- Curso Regional sobre "micronúcleos y bases radiobiológicas para la Protección Radiológica", Buenos Aires, Argentina (2013) RLA/9/074.
- Reunión de expertos sobre estandarización de metodologías en biodosimetría y su diseminación regional como soporte de la respuesta médica en emergencias radiológicas Buenos Aires, Argentina (2014) RLA/9/074

6. ACTIVIDADES ACTUALES Y TAREAS PARA EL FUTURO.

6.1 Ensayo PCC-R para la estimación de dosis en casos de exposiciones a altas dosis.

La LBDNet está trabajando en la implementación del ensayo PCC-ring; los laboratorios de la Red han realizado ejercicios de armonización e intercomparación con esta técnica que se encuentran en proceso de publicación. Los resultados obtenidos indican que los laboratorios de la región tiene las competencias para contribuir de forma colaborativa para realizar estimaciones dosimétricas en escenarios con víctimas múltiples que involucran altas dosis de exposición a las RI. Actualmente se trabaja en una curva de calibración conjunta sobre imágenes obtenidas después de la irradiación de linfocitos humanos con dosis hasta 20 Gy, que será validada mediante una intercomparación con dosis desconocidas.

6.2 Micronúcleos para la clasificación de personas en eventos accidentales masivos.

Una curva de calibración conjunta usando láminas con preparaciones citogenéticas obtenidas aplicando la técnica de micronúcleos con bloqueo de la citocinesis está actualmente en elaboración. Para ello se han distribuido dos set de láminas a cada país con distintas dosis de radiación. Los resultados se discutirán a fines del año 2015. A continuación está programado un ejercicio de intercomparación usando imágenes tomadas de láminas repartidas para esta curva conjunta. Todas estas actividades han estado precedidas de ejercicios para armonizar los criterios de lectura.

6.3 Intercomparaciones periódicas utilizando el ensayo del dicéntricos

Las Intercomparaciones periódicas utilizando imágenes/láminas obtenidas a partir del ensayo del dicéntricos se iniciarán en el año 2016. El propósito es crear un programa de Intercomparaciones en la región con rotación del liderazgo como metodología para apoyar el aseguramiento de la calidad del ensayo en los sistemas de calidad de los laboratorios de la región. Se prevé la discusión de los resultados al finalizar el primer ejercicio en el marco de un taller regional.

6.4 Intercomparación con la red europea “Realizing the European Network of Biodosimetry (RENEB)”

Con el fin de evaluar el desempeño de los laboratorios de la LBDNet en su articulación con otras redes internacionales, la red ha participado en el "Segundo ejercicio de intercomparación RENEB " iniciado en octubre de 2014, mediante la aplicación del ensayo dicéntricos con metodología de recuento de aberraciones en modo triage. Socios de RENEB, laboratorios europeos con la intención de unirse a RENEB y redes fuera de la Unión Europea participaron en el ejercicio. Esta intercomparación, con la participación de la LBDNet, se realizó a comienzos del año 2015. Para ello se enviaron desde Alemania muestras de sangre irradiadas hasta el laboratorio de dosimetría biológica del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable del Uruguay. El plan de trabajo consensuado incluyó: la recepción de las muestras de sangre, la realización de los cultivos celulares y la preparación de las láminas para su distribución a los laboratorios de la red (tareas realizadas por el laboratorio de Uruguay) y las evaluaciones en los laboratorios de la red. Los resultados fueron enviados al laboratorio de dosimetría biológica de la Autoridad Regulatoria Nuclear de Argentina que realizó un análisis estadístico de los resultados aplicando métodos robustos y remitió esa información al laboratorio de Uruguay, el cual envió dichos resultados a los coordinadores del ejercicio, a fin de mostrar una respuesta coordinada y unificada, aplicable a situaciones de respuesta biodosimétrica en emergencias donde los laboratorios de la red remiten los resultados al laboratorio coordinador. Los resultados de la LBDNet fueron satisfactorios, de acuerdo a la evaluación realizada en la región. Se encuentran en proceso los resultados de la evaluación global.

7. CONCLUSIONES

El sistema internacional de preparación y respuesta en emergencias se basa en varios aspectos, incluyendo las actividades para mantener la capacidad de responder en emergencias radiológicas/nucleares. Las actividades LBDNet en la planificación y preparación, a través de intercomparaciones, actividades de formación, cursos y reuniones, permitió que la región desarrollara herramientas para una respuesta eficaz y coordinada en casos de emergencias radiológicas/nucleares. Sin embargo, las mejoras en los criterios de recuento de aberraciones cromosómicas, la integración sostenible de las actividades de investigación, la introducción de otras técnicas para la interpretación de los diferentes escenarios sobreexposición, la continuidad de los programas de formación y ensayos de aptitud periódicos para asegurar la calidad de los laboratorios, son necesarias para mantener la capacidad operativa de la red. Es crucial para LBDNet mantener fuertes vínculos con los sistemas nacionales e internacionales

de respuesta a emergencias. En situaciones de emergencia radiológica, la LBDNet se encuentra en condiciones de ofrecer, usando el ensayo dicéntricos, asistencia coordinada a sus países integrantes y prestar este servicio a los países de América Latina que no tengan laboratorios de biodosimetría. La red permanece en constante proceso de desarrollo por lo que se prevé incorporar nuevas técnicas de dosimetría biológica e integrar a otros laboratorios de la región que desarrollen capacidades para la estimación de dosis mediante el ensayo dicéntricos.

8. REFERENCIAS

1. Di Giorgio, M., Barquinero, J. F., Vallergera, M. B., Radl, A. Taja, M. R., Seoane, A., De Luca, J., Stuck Oliveira, M., Valdivia, P., García Lima O., Lamadrid, A., González Mesa, J. E., Romero Aguilera, I., Mandina Cardoso, T., Guerrero- Carvajal, Y. C., Arceo Maldonado, C., Espinoza, M. E., Martínez-López, W., Méndez-Acuña, L., Di Tomaso, M. V., Roy, L., Lindholm, C., Romm, H., Guclu , I. and Lloyd, D. C. “Biological Dosimetry Intercomparison Exercise: AnEvaluation of Triage and RoutineModeResultsbyRobustMethods” . RadiationResearch, 175, 638–649, (2011).
2. García O., Di Giorgio M., Vallergera M. B., Radl A., Taja M. R., Seoane A., De Luca J., Stuck Oliveira M., Valdivia P., Lamadrid A.I., González J.E., Romero I., Mandina T., Pantelias G., Terzoudi G., Guerrero-Carbajal C., Arceo Maldonado C., Espinoza M., Oliveros N., Martinez-Lopez W., Di Tomaso M. V., Méndez-Acuña L., Puig R., Roy L. and Barquinero J.F. “Interlaboratory comparison of dicentric Chromosome assay using electronically Transmitted images” . Radiation Protection Dosimetry, 154, 18-25, (2013).
3. (<http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Newsletters/NSU-13.pdf>.)