



Diseño óptimo de experimentos aplicado a bioensayos múltiples

Guillermo Sánchez¹ (Universidad de Salamanca y ENUSA). España.
Juan M. Rodríguez-Díaz (Universidad de Salamanca). España



(1) <http://diarium.usal.es/guillermo>

A los trabajadores y personas del público que han estado expuestos a la incorporación de isótopos radiactivos en algunas circunstancias puede ser necesario someterlos a bioensayos (por ejemplo: medidas de los isótopos en la orina y/o en el cuerpo entero o en los pulmones). El objeto es calcular, a partir de los resultados de los bioensayos, las actividades isotópicas incorporadas y estimar otros parámetros asociados a la metabolización. Hemos estudiado varios casos prácticos donde hemos visto la conveniencia de realizar a un mismo individuo más de un tipo de bioensayo (multi-respuesta). Por ejemplo: excreción urinaria y fecal (kBqU/día) en trabajadores expuestos a aerosoles de UO₂. La cuestión que abordamos es cómo diseñar el programa de muestreo para tomar las medidas en los momentos más adecuados, para ello hemos aplicado criterios de diseño óptimo de experimento en modelos multi-respuesta. La metodología requiere resolver los modelos de distribución de isótopos en el organismo. En nuestro caso hemos utilizado los modelos de la ICRP para la inhalación de aerosoles e ingestión de partículas. Las conclusiones serían extensibles también para ensayos clínicas o de laboratorio (por ejemplo: determinación de coeficientes de transferencia en modelos farmacocinéticos compartimentales)

La Fig. 1 representa la retención/excreción estimada para un trabajador de referencia (estándar) expuesto desde hace años a la incorporación de aerosoles de UO₂ (AMAD 5 µm). Para calcular estas curvas se parte de modelos de la ICRP que asume parámetros por defecto. Los datos experimentales a veces no se ajustan a los valores estándares. Una forma de mejorar el modelo sería estimar algunos parámetros del modelo a partir de datos experimentales. Para ello hemos utilizado técnicas de ajustes no lineales a modelos multi-respuesta, como se muestra en las figs. 2 y 3.

Cálculos realizados con BIOKMOD:

<http://oed.usal.es/webMathematica/Biokmod/index.html>

BiokmodWeb (Bioassay data evaluation)

To report bugs and comments send an e-mail to [author](#)

This function gives the estimated intake (assumed acute) using the bioassay data determinations. If you wish evaluate wound use Injection. More complex evaluation can be made using BIOKMOD including non linear fitting by JI2 minimization

Look at the [Help](#). Fill the bioassay data ((t1, m1, s1), (t2, m2, s2), ...) being t the time after the intake where the measure m_i with standard deviation s_i is taken. If one kind of bioassay they are not data write Not Applicable. Select first the element following with steps shown in the screen. For a new evaluation you must reselect all parameters. To define your own input for t/μm and AMAD just select the checkbox and introduce the input.

A detailed description of the methods applied can be found in: Fitting bioassay data and performing uncertainty analysis with BIOKMOD. Health Physics 92(1)pg 64-72. 2007. ISSN/ISBN: 0017-9078

Lung counter in Bq (only for inhalation intakes):

| | |
|--|-------------------|
| ((12, 845, 5), (7, 796, 5), (18, 736, 5), (50, 586, 5), (90, 510, 5), (120, 475, 5), (180, 427, 5), (300, 381, 5), excretion in Bq/day: (12, 0.63, 0.02), (14, 0.18, 0.02), (24, 0.14, 0.02), (80, 0.06, 0.02), (130, 0.07, 0.02), (320, 0.03, 0.02), (560, 0.03, 0.02)) | Urine |
| ((12, 1537, 2), (5, 189, 2), (9, 11, 2), (14, 7, 2), (30, 5, 1.2), (60, 3, 1.1), (120, 1, 0.7)) | Fecal |
| body measures in Bq: | Whole |
| Not Applicable | |
| Select ELEMENT: - | λ (in days^-1): 0 |
| Select Intake Way: <input checked="" type="radio"/> Inhalation <input type="radio"/> Ingestion <input type="radio"/> Injection | |
| Select AMAD (only for inhalation): 5 <input checked="" type="checkbox"/> (By default) Or [A1, bbfastseq, bbslow, BBfastseq, BBslow, ET2, ET1] | |
| Select Type: - <input checked="" type="radio"/> (By default) Or [sp, spt, st] <input type="checkbox"/> ft 0.002 Method: Automatic | |

Biokmod Help [?](#)

Evaluate

results

(Mean → 13490.5, s → 15.7241, JI2 → 20.9858)

La realización de experimentos conlleva limitaciones de distintos tipos. Por ejemplo los resultados de algunos bioensayos dan resultados inferiores a la Actividad Mínima Detectable que impiden ajustar los parámetros, en este caso lo que puede hacerse es acotar los valores de algunos de ellos. Además en condiciones de incorporación constante el modelo tiene matemáticamente más de una solución. Sin embargo la respuesta debería ser distinguible si un trabajador deja de estar expuesto durante un tiempo. Un parámetro a los que el modelo es particularmente sensible es el tipo de metabolización (se puede simular con BIOKMOD, ver ilustración de abajo). En el caso de exposición a aerosoles de UO₂ por defecto se toma metabolización S, pero podría ser una metabolización mixta S y M ponderada con un factor w. Una estrategia que se está estudiando para estimar w es aprovechar los períodos vacacionales de los individuos realizando medidas inmediatamente antes y después de las vacaciones (Fig. 4). Un trabajo en curso es comprobar si este criterio es al que se llegaría utilizando Diseño Óptimo de Experimentos <http://oed.usal.es/webMathematica/OED/index.html>

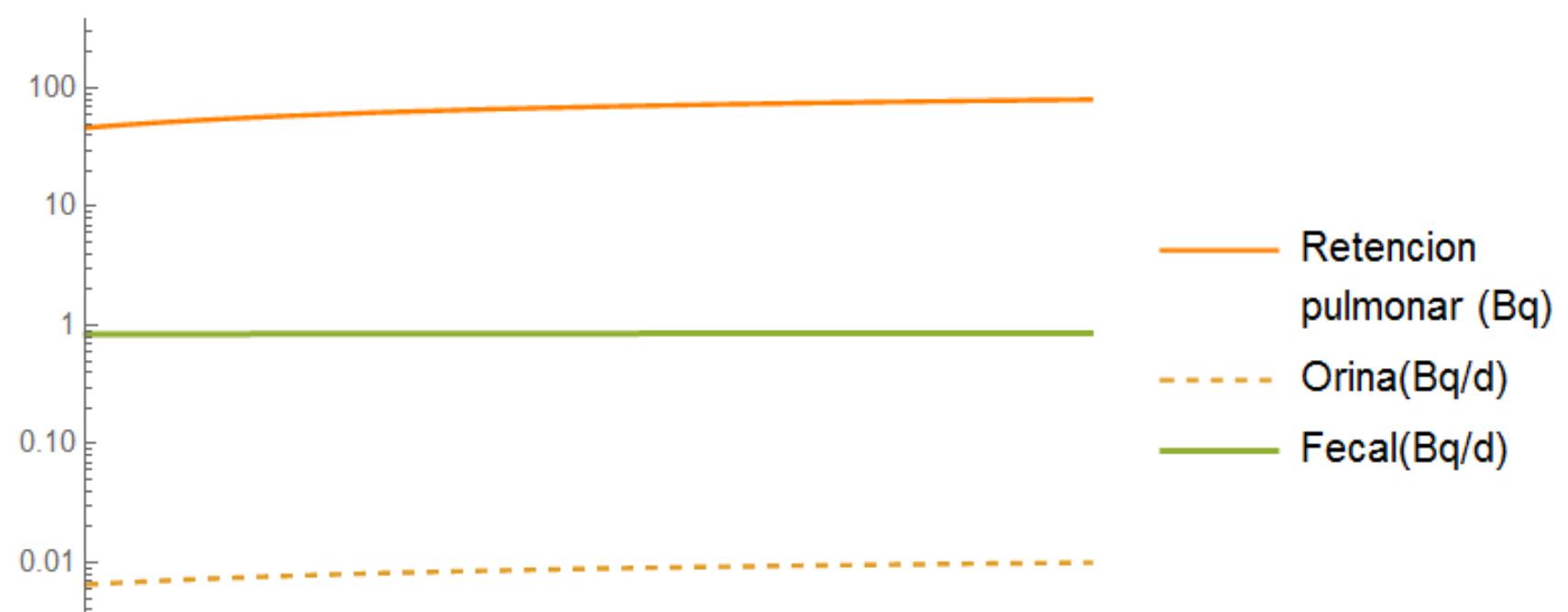
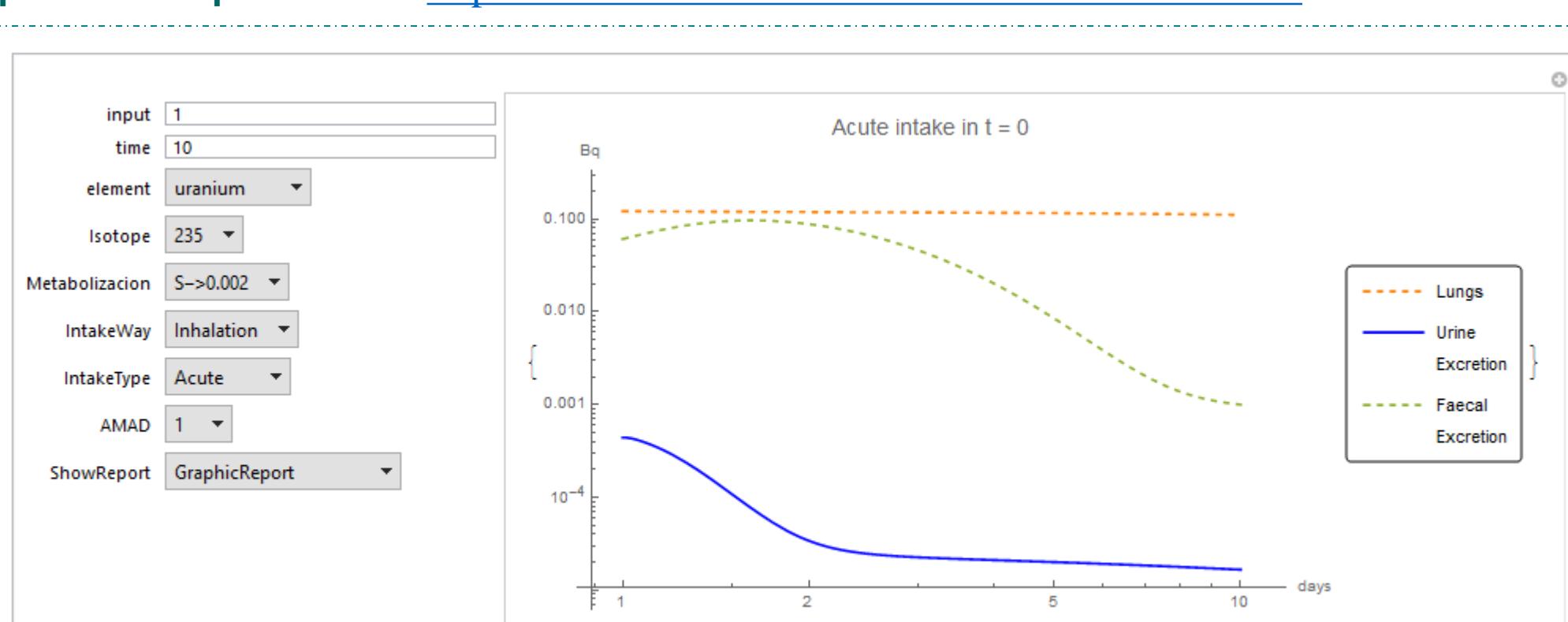


Fig.1.- Evolución de retención excreción para un trabajador expuesto a de forma constante a la inhalación de aerosoles de UO₂

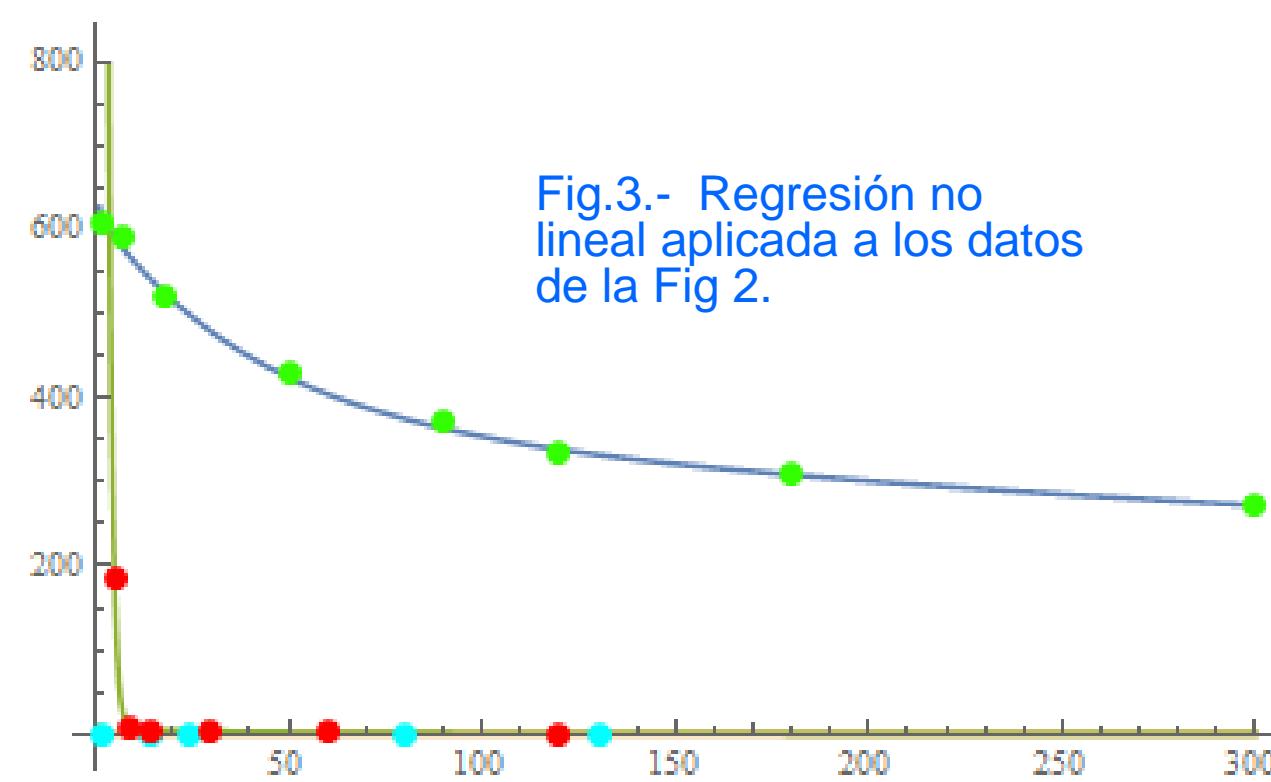


Fig.3.- Regresión no lineal aplicada a los datos de la Fig 2.

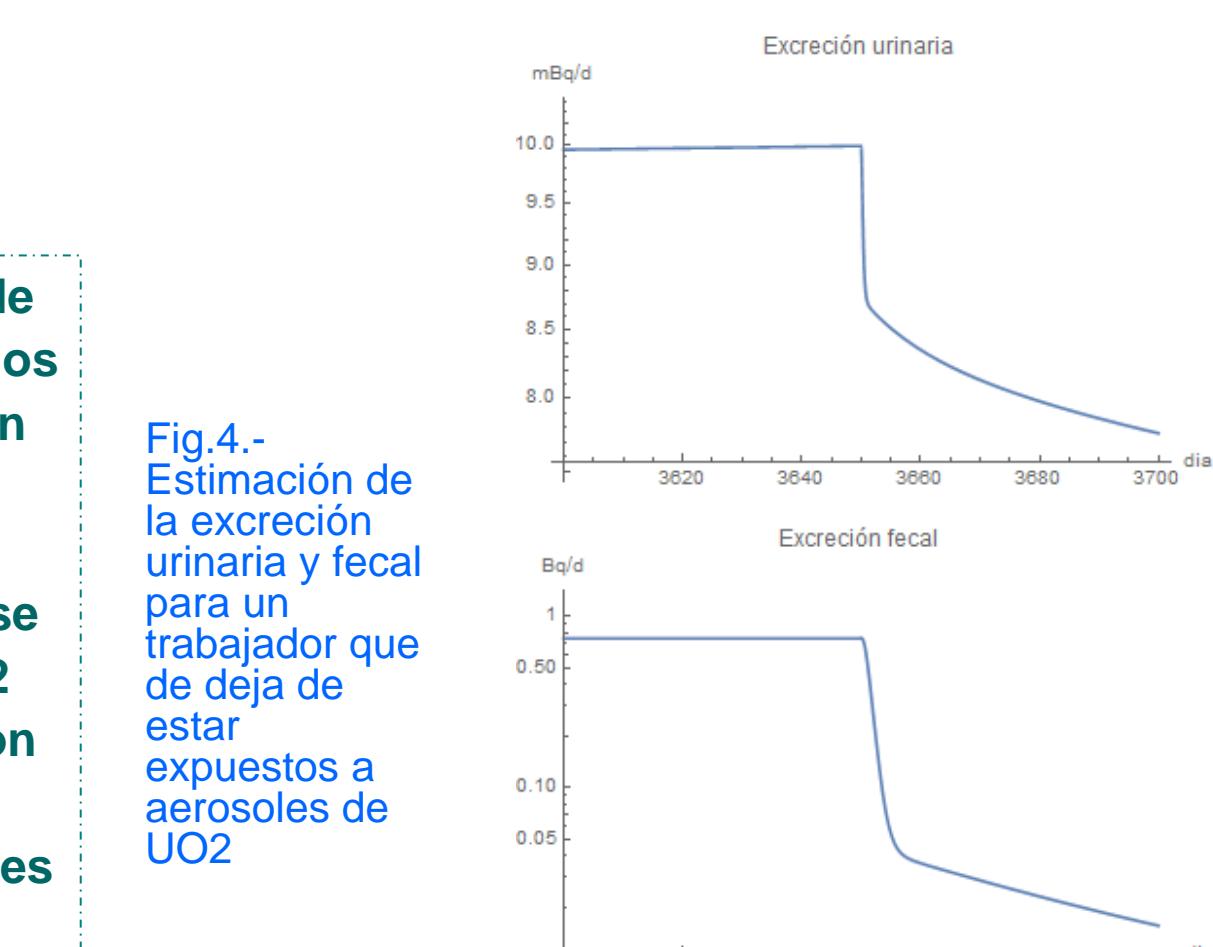


Fig.4.- Estimación de la excreción urinaria y fecal para un trabajador que deje de estar expuesto a aerosoles de UO₂

Acknowledgments: Investigación apoyada por el Ministerio de Economía y Competitividad y la Junta de Castilla y León (Proyectos 'MTM 2013-47879-C2-2-P' y 'SA130U14' respectivamente).

References

- Rodríguez-Díaz J.M., Sánchez-León G. (2014). Design optimality for models defined by a system of ordinary differential equations. Biometrical Journal 56 (5), 886-900.
- Sánchez-León G. (2007). Fitting bioassay data and performing uncertainty analysis with BIOKMOD. Health Physics. 92(1), 64-72.
- Sánchez-León G., Rodríguez-Díaz J.M. (2007). Optimal design and mathematical model applied to establish bioassay programs. Radiation Protection Dosimetry 123(4), 457-463.