Curso de dosimetria interna

MODELOS BIOCINÉTICOS EN DOSIMETRÍA INTERNA

Guillermo Sánchez
http://diarium.usal.es/guillermo

Abril 2017

MODELOS BIOCINÉTICOS EN DOSIMETRÍA INTERNA

Modelización compartimental. Conceptos generales. Casos específicos. Ecuación general. Resolución. Modelos catenarios. Interconectividad de sistemas. Aplicaciones

Modelos ICRP.

- Modelo GI (ICRP 130). HATM (ICRP100).
- Modelos sistémicos: ICRP 78 (integra ICRP-56, 67,69 y 71).
- ICRP 130. Nuevos Modelos OIR.
- Tracto Respiratorio (ICRP 66).
- Integración con los modelos sistémicos
- Cálculo de dosis efectiva

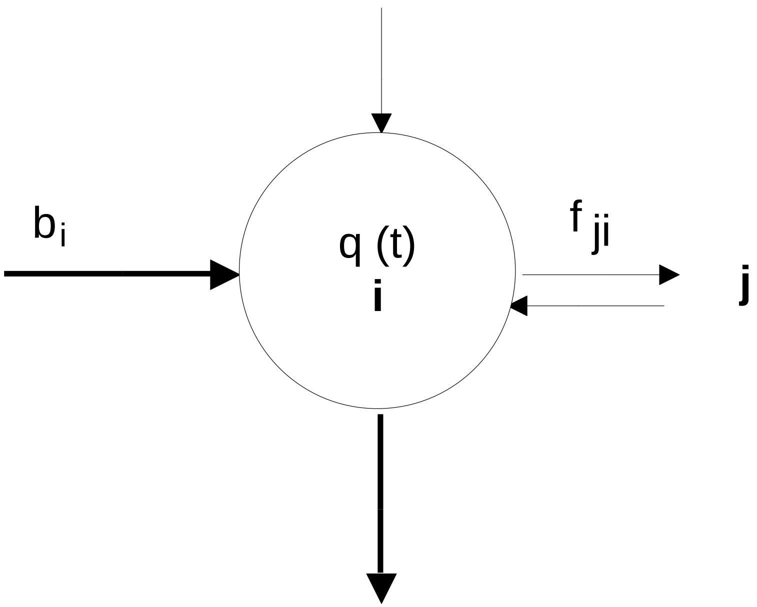
MODELOS BIOCINÉTICOS EN DOSIMETRÍA INTERNA. Usos

Cálculo de dosis comprometida

Bioensayos

Biocinética-farmacocinética

Modelización Compartimental



Sistema físico o biológico que se descompone en un número finito de componentes llamados compartimentos que intercambian materia (partículas o flujo) entre ellos y/o con el exterior

Ejemplos:
Modelización del metabolismo de la incorporación de partículas inhaladas o ingeridas.

Modelización de la incorporación por ingestión o inyección de compuestos a personas y otros seres vivos en Medicina y en Farmacia

Transporte de partículas en estudios medioambientales

Ejemplo 1.- La desintegración radiactiva

$$A \rightarrow B$$

Sea N_0 la cantidad de isótopos A en t = 0. $N(t)$ variará como:

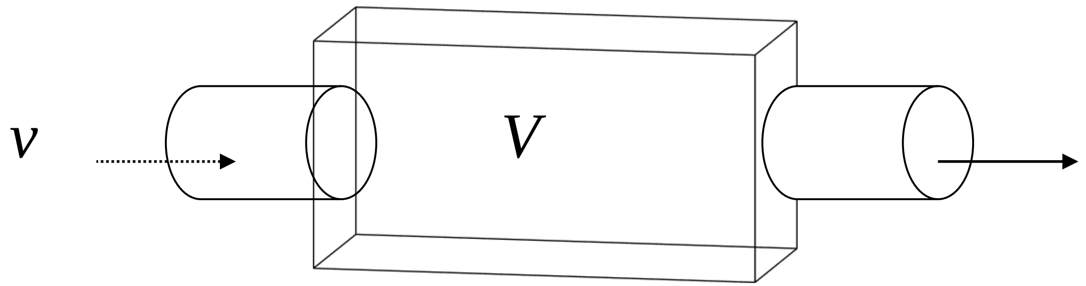
$$dN(t)/dt = -\mathrm{k}\, N(t)$$

Ecuación diferencial lineal de primer orden con coeficientes constantes

cuya solución es

$$N = N_0\, \mathrm{Exp}(-\mathrm{k}\, t).$$

Ejemplo 2.- Recipiente de volumen V lleno de agua con sal con un concentración q_0 en t = 0. Hay una entrada agua salada, con caudal *v* y concentración *c,* constantes*.* Se va produciendo instantáneamente una mezcla de concentración *q*(*t*) que va saliendo también a un caudal *v*.

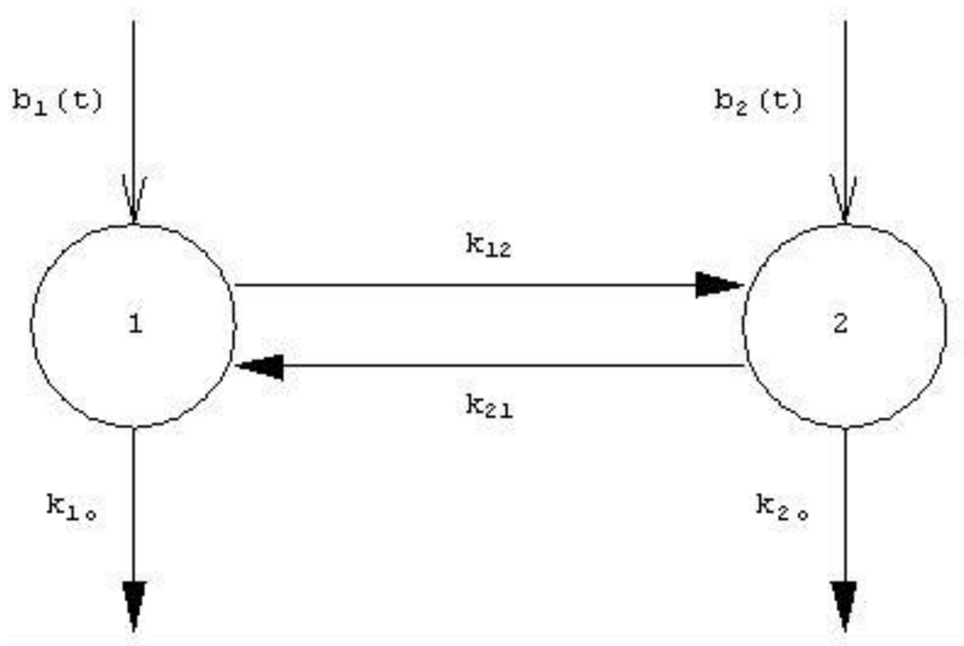


La variación de la concentración *q* en *t*, en un instante posterior *dt* será:

$$q + dq = \frac{\overbrace{V\,q}^{\text{Sal que habia}} + \overbrace{c\,v\,dt}^{\text{Sal que entra}} - \overbrace{q\,v\,dt}^{\text{sal que sale}}}{V} \Rightarrow \frac{dq}{dt} = \frac{v\left(c-q\right)}{V}$$

Solución: $q(t) = q_0\,\mathrm{Exp}(-v\,t/\mathrm{V}) - c[1-\mathrm{Exp}(-v\,t/\mathrm{V})]$

$$\text{si } c = f(t) \rightarrow \frac{dq}{dt} = \frac{v\left(f\left(t\right)-q\right)}{V}$$



$$(1)\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = -\text{ trasferencia hacia } 2 - \text{salidas hacia el exterior } + \\ + \text{ entrada desde } 2 + \text{entrada desde el exterior} \end{cases} = \left\{ -k_{12}x_1 - k_{10}x_1 + k_{21}x_2 + b_1(t) \right.$$

$$(2)\begin{cases} \dfrac{dx_2}{dt} = -\text{ trasferencia hacia } 1 - \text{salidas hacia el exterior } + \\ + \text{ entrada desde } 1 + \text{entrada desde el exterior} \end{cases} = \left\{ -k_{21}x_2 - k_{20}x_2 + k_{12}x_1 + b_2(t) \right.$$

$$\frac{dx_1}{dt} = -\overbrace{(k_{12}+k_{10})}^{K_{12}}x_1 + k_{21}x_2 + b_1(t)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_{12}x_1 - \overbrace{(k_{21}+k_{20})}^{K_{21}}x_2 + b_2(t)$$

$$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{A}\,\mathbf{x}(t) + \mathbf{b}(t)$$

$$\mathbf{x}'(t) = \begin{pmatrix} x'_1(t) \\ x'_2(t) \end{pmatrix} \qquad \mathbf{A} = \begin{pmatrix} -K_{12} & k_{21} \\ k_{12} & -K_{21} \end{pmatrix} \qquad \mathbf{x}(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix} \qquad \mathbf{b}(t) = \begin{pmatrix} b_1(t) \\ b_2(t) \end{pmatrix}$$

Si la sustancia trasferida se trata de un isótopo radiactivo debemos incluir la constante de desintegración k_R, entonces $K_{12} = k_{12} + k_{10} + k_R$ y $K_{21} = k_{21} + k_{20} + k_R$

Estas ecuaciones junto con las condiciones iniciales: $x_1(0)$, $x_{2(}0)$, que representan la cantidad existente en cada compartimento en $t = 0$, constituyen el modelo compartimental.

Ecuación general compartimental

$$\frac{dx_i}{dt} = \text{tasa de flujo que entra - tasa de flujo que sale} \qquad i = 1, 2, \ldots, n$$

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_h k_{h,i} x_h(t) - \sum_r k_{i,r} x_i(t) + b_i(t) = \sum_h k_{h,i} x_i(t) - K_i x_i(t) + b_i(t)$$

$$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{A}\,\mathbf{x}(t) + \mathbf{b}(t)$$

$\mathbf{x}'(t) = [x'_1(t), x'_2(t), \ldots, x'_n(t)]^T$

$\mathbf{x}(t) = [x_1(t), x_2(t), \ldots, x_n(t)]^T$

$\mathbf{b}(t) = [b_1(t), b_2(t), \ldots, b_n(t)]^T$

$\mathbf{x0} = [x_1(0), x_2(0), \ldots, x_n(0)]^T$

(T indica matriz traspuesta)

Solución a la EGC

$$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{A}\,\mathbf{x}(t) + \mathbf{b}(t)$$

Caso general

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0\, e^{t\mathbf{A}} + \int_0^t \mathbf{b}(\tau)\, e^{(t-\tau)\mathbf{A}}\, d\tau$$

Input puntual: $\mathbf{x}_0$

$$\mathbf{x}_u(t) = \mathbf{x}_0\, e^{t\mathbf{A}}$$

Input constante **b**, con CI: x_0

$$\mathbf{x}_c(t) = \mathbf{x}_0\, e^{t\mathbf{A}} - \int_0^t \mathbf{b}\, e^{-t\mathbf{A}}\, dt$$

$$\mathbf{x}_c(t) = \mathbf{x}_0\, e^{t\mathbf{A}} + \mathbf{A}^{-1}\left(e^{t\mathbf{A}} - \mathbf{I}\right)\mathbf{b}$$

Teorema de la convolución

$$\mathbf{x}(t) = \int_0^t \mathbf{x}_u(t-\tau)\,\mathbf{b}(\tau)\,d\tau$$

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0\, e^{t\mathbf{A}} + \int_0^t \mathbf{b}(\tau)\, e^{(t-\tau)\mathbf{A}}\, d\tau$$

Ejercicio: Formular la ecuación general compartimental I-131

$b_1(t) = a\,\mathrm{Exp}(-c\,t)$

Condiciones iniciales:

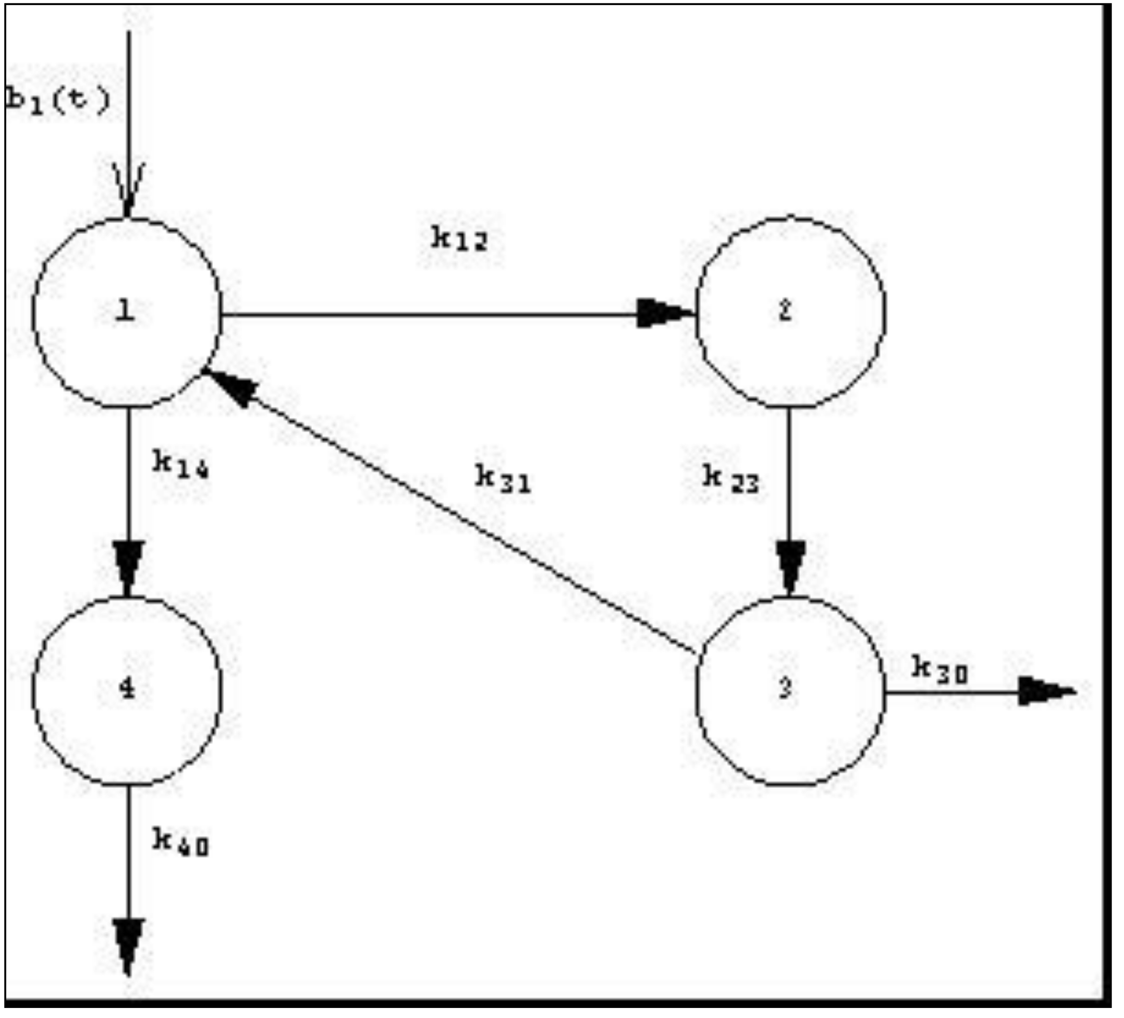
$x_1(0) = C_1$

$x_2(0) = C_2$

$x_3(0) = x_4(0) = 0$

$T_{1/2} = 8$ h

Los coef. en d^{-1}



Resolución: Ejemplo Iodo

http://oed.usal.es/webMathematica/Biokmod/biokmod1.jsp

- Los valores de los coeficientes de transferencia, en días^{-1}, del yodo ICRP 78 (ICRP, 1997) son k_{14} = 1.9404, k_{12} = 0.8316, k_{23} = 0.0086625, k_{30}= 0.01155 , k_{31}= 0.0462, k_{40}= 12.
- Suponemos que se produce una incorporación 1, en el compartimento 1, en t = 0. Esto equivale a tomar como condición inicial: **x**0= {1, 0, 0, 0}. Para generalizar el resultado no nos referimos a ningún isótopo específico y por ello no consideramos la desintegración radiactiva.

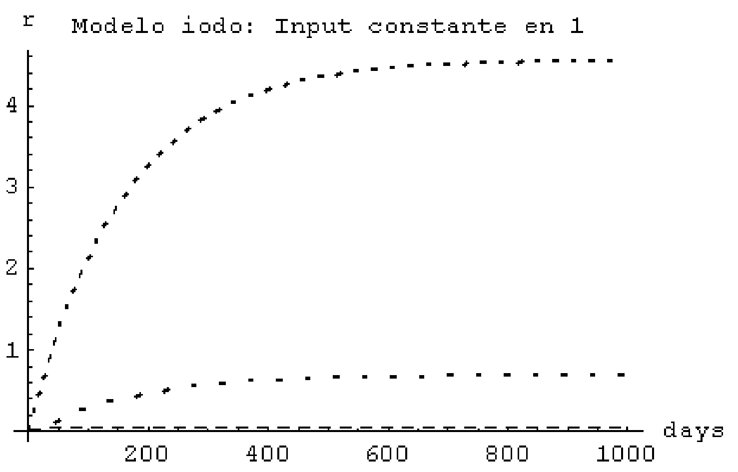
La solución

Caso puntual

$$\{x_1[t] \to 0.0474672 - 0.0360768\, e^{-2.77196\, t} + 0.00139853\, e^{-0.0601343\, t} - 0.0127889\, e^{-0.00632257\, t},$$
$$x_2[t] \to 4.55685 + 0.0108571\, e^{-2.77196\, t} - 0.0225952\, e^{-0.0601343\, t} - 4.54511\, e^{-0.00632257\, t},$$
$$x_3[t] \to 0.683527 - 0.000034651\, e^{-2.77196\, t} + 0.0820913\, e^{-0.0601343\, t} - 0.765584\, e^{-0.00632257\, t}\}$$

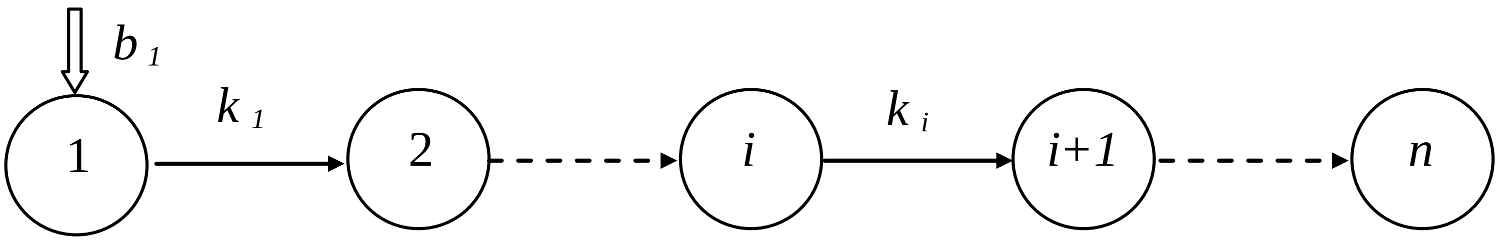
Caso constante

$$\{x_1[t] \to 1.00003\, e^{-2.77196\, t} - 0.000840995\, e^{-0.0601343\, t} + 0.000808587\, e^{-0.00632257\, t},$$
$$x_2[t] \to -0.300955\, e^{-2.77196\, t} + 0.0135875\, e^{-0.0601343\, t} + 0.287368\, e^{-0.00632257\, t},$$
$$x_3[t] \to 0.00096051\, e^{-2.77196\, t} - 0.0493651\, e^{-0.0601343\, t} + 0.0484045\, e^{-0.00632257\, t}\}$$



Sistemas catenarios

Rama catenaria aislada con entrada en el primer compartimento

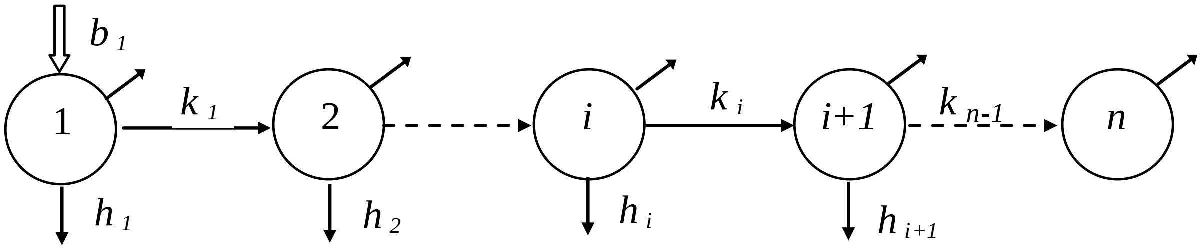


$q_1'(t) = b_1(t) - k_1\, q_1(t)$
$q_r'(t) = k_{r-1}\, q_{r-1}\,(t) - k_r\, q_r(t)$, con $r = 2, \ldots, n-1$
$q_n'(t) = k_{n-1}\, q_{n-1}\,(t)$
Condiciones iniciales: $\{q_1(0), \ldots, q_n(0)\}$

$$q_i(t) = b_1\left(\prod_{p=1}^{i-1} k_p\right)\sum_{j=0}^{i}\left(\frac{e^{-k_j t}}{\prod_{\substack{p=1\\ p\neq j}}^{i}(k_p - k_j)}\right) \quad i = 1, 2, \ldots, n.$$

Sistemas catenarios

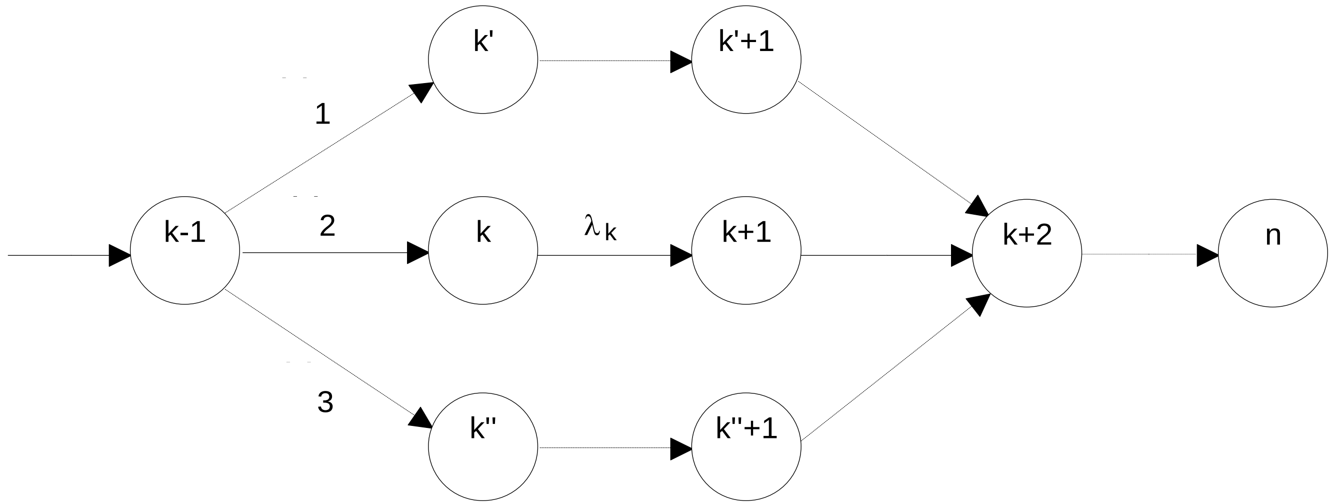
Rama catenaria unidireccional con entrada en el primer compartimento y transferencias fuera de la rama



$q_1'(t) = b_1(t) – (K1 + \lambda R)\ q1(t)$
$q_r'(t) = k_{r–1}\ q_{r–1}\ (t)– (K_r + \lambda_R)\ q_r(t)$, con $r = 2, ..., n – 1$
$q_n'(t) = k_{n–1}\ q_{n–1}\ (t) – \lambda_R\ q_n(t)$
Condiciones iniciales: $\{q_1(0), \ldots, q_n(0)\}$

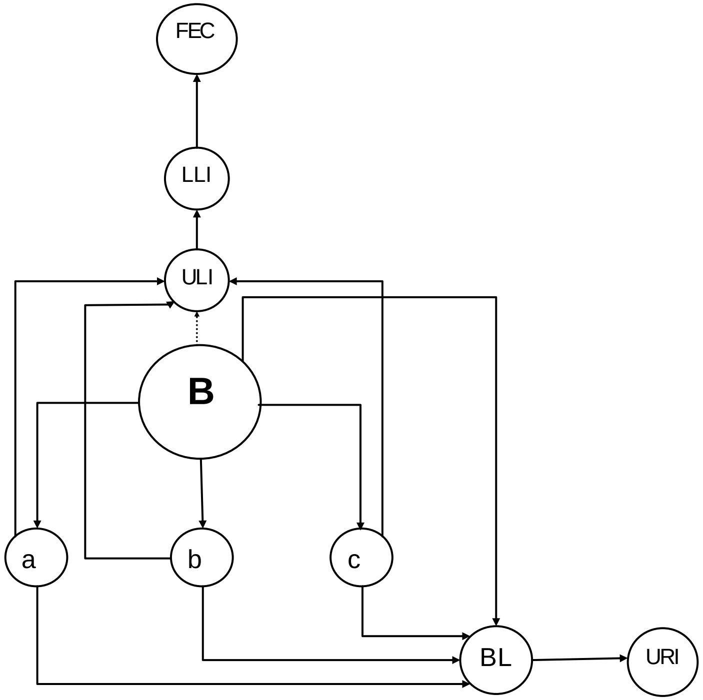
$$q_i(t) = b_1\ e^{-\lambda_R t}\left(\prod_{p=1}^{i-1} k_p\right)\sum_{j=1}^{i}\left(\frac{e^{-K_j t}}{\prod_{\substack{p=1\\ p\neq j}}^{i}\left(K_p - K_j\right)}\right) \quad i = 1, 2, \ldots, n$$

Multiples ramas catenarias



$$r_i(t) = e^{-\lambda_R t} \sum_C F_C \left(\prod_{p=1}^{i-1} k_p \right) \sum_{j=1}^{i} \left(\frac{e^{-K_j t}}{\prod_{\substack{p=1 \\ p \neq j}}^{i} \left(K_p - K_j \right)} \right) \quad i = 1, 2, \ldots, n$$

Ejemplo MC: Cesio, Cobalto y otros (ICRP 78)



From	to	Tranfer Rates (days $^{-1}$)
1	2	0.415888
1	3	0.138629
1	4	0.138629
1	5	0.594126
1	7	0.099021
2	5	$\frac{\mathrm{Log}[2]}{7}$
3	5	$\frac{\mathrm{Log}[2]}{70}$
4	5	$\frac{3\,\mathrm{Log}[2]}{2800}$
2	7	$\frac{\mathrm{Log}[2]}{42}$
3	7	$\frac{\mathrm{Log}[2]}{420}$
4	7	$\frac{\mathrm{Log}[2]}{5600}$
5	6	12
7	8	k_{ULI}
8	9	k_{LLI}

El modelo puede resolverse descomponiéndolo en ramas catenarias, utilizando las fórmulas antes descritas, o construyendo la matriz compartimental y aplicando (eq catenaria). Si queremos estimar la excreción urinaria para una incorporación puntual en el modelo del cobalto (representado en la Figura anterior, considerando los compartimentos a, b y c), procedemos como sigue:

- Se descompone el modelo en ramas catenarias que empiezan en B y finalizan en URI (compartimento que representa lo acumulado por orina) y calculamos inicialmente las siguientes ramas:

  Rama 1.- B→a→BL (vejiga)→URI

  Rama 2.- B→b→BL (vejiga)→URI

  Rama 3.- B→c→BL (vejiga)→URI

  Rama 4.- B→BL (vejiga)→URI

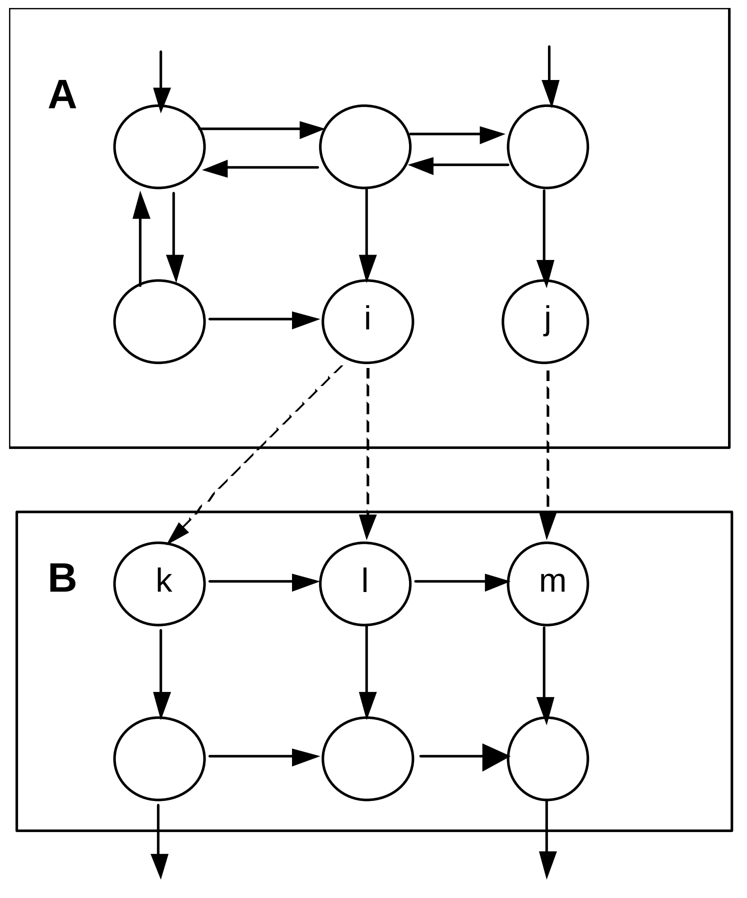
- Se aplica sucesivamente la ecuación (catenaria) a cada una de las ramas, teniendo en cuenta los coeficientes de transferencia que son los de la Tabla 1 (en este ejemplo sólo se necesitan los coeficientes de los compartimentos 1 a 6).

- El procedimiento anterior nos da la cantidad acumulada en el compartimento URI hasta el día t, que indicamos por $q_{URI}(t)$ Normalmente estamos interesados en la excreción acumulada durante 24 h, que llamamos $T_{\mathrm{URI}}(24\ \mathrm{h})$, que se calcula haciendo: $T_{\mathrm{URI}}(24\ \mathrm{h}) = q_{URI}(t) - q_{URI}(t–1)$.

- El resultado anterior podemos aplicarlo a un isótopo concreto de constante de desintegración λR, usando $T_{\mathrm{URI}}(24\ \mathrm{h}) = (q_{URI}(t) - q_{URI}(t–1)\ \mathrm{Exp}[– t\ \lambda\mathrm{R}]$. El mismo procedimiento podemos aplicarlo para calcular la excreción fecal.

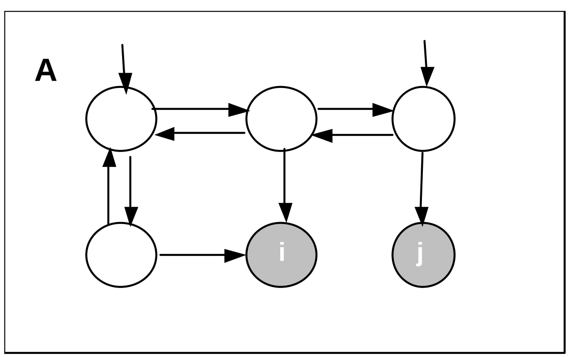
Interconectabilidad de sistemas (1)

Sistema
inicial

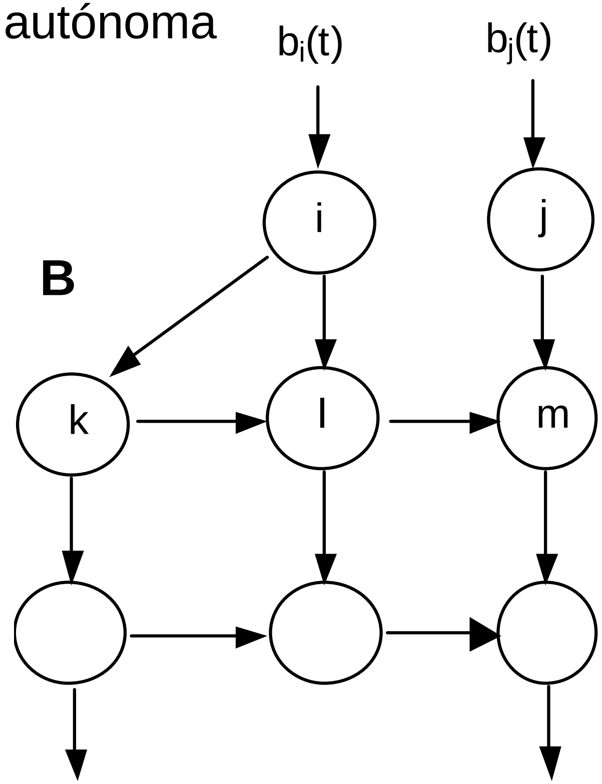


Interconectabilidad de sistemas (2)

En el sistema A elegimos aquellos compartimentos que reciben aportes desde otros compartimentos o desde el exterior y no tienen transferencias hacia otros compartimentos de su sistema. Se calcula $q_i(t)$ y $q_j(t)$ como compartimentos de acumulación (trap)



Al sistema B se han añadido los compartimentos *i* y *j* con sus entradas. La tasa del flujo es equivalente a considerar una entrada desde el exterior $b_i(t)$ en i dada por $b_i(t) = q'Ac_i(t)$. El sistema resultante se resuelve de forma autónoma



REFERENCIAS

Sánchez G. Modelización Compartimental. Modelos compartimentales lineales
http://diarium.usal.es/guillermo/files/2014/02/ModelosCompartimentalesLineales.pdf

Sánchez G; Lopez-Fidalgo J "Mathematical Techniques for Solving Analytically Large Compartmental Systems" Health Physics..: 85 (2): 2003. ISSN/ISBN: 0017-9078
http://diarium.usal.es/guillermo/files/2014/02/HPJ85_2.pdf

Sánchez G; Biokmod: A Mathematica toolbox for modeling Biokinetic Systems". Mathematica in Education and Research: 10 (2) 2005. ISSN/ISBN: 1096-3324