

Tema 5.- MODELOS COMPARTIMENTALES

Aplicación a la resolución del modelo del tracto respiratorio (ICRP 66)

Autor: Guillermo Sánchez. gsl@fab.enusa.es;
ENUSA Industrias Avanzadas S.A.

<http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html>

Octubre 2004

Tema 5.- MODELOS COMPARTIMENTALES

Aplicación a la resolución del modelo del tracto respiratorio (ICRP 66)

Autor: Guillermo Sánchez. gsl@fab.enusa.es;

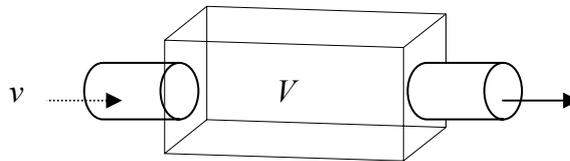
MODELOS COMPARTIMENTALES LINEALES.....	3
INTRODUCCIÓN.....	3
Modelos lineales con coeficientes constantes	4
Ecuación general compartimental	6
Sistemas catenarios.....	10
Rama catenaria aislada con entrada en el primer compartimento	10
Rama catenaria unidireccional con entrada en el primer compartimento y transferencias fuera de la rama	11
Sistemas reducibles a catenarios	12
Sistemas catenarios con entrada multiexponencial	14
Interconectabilidad de sistemas	16
MODELO BIOCINÉTICO DEL TRACTO RESPIRATORIO (ICRP 66).....	19
Descripción del modelo	19
Deposición.....	24
Procesos de Remoción del Material Depositado en los Pulmones.....	25
Modelo biocinético	26
Absorción de Partículas	27
Tasas de Absorción Típicas de nucleidos tipo “F”, “M” y “S”	29
Resolución	30
Interconexión del TR con el tracto GI y los compartimentos sistémicos.....	33
Dosimetría del tracto respiratorio	34
REFERENCIAS	38
ANEXO A.- SysModel un programa para resolver modelos compartimentales.....	39
ANEXO B.- RespTract un programa para resolver el modelo del tracto respiratorio (ICRP 66).....	42
ANEXO C.- BiokmodWeb un programa que permite resolver los modelos de la ICRP44	

MODELOS COMPARTIMENTALES LINEALES

INTRODUCCIÓN

Muchos procesos físicos y químicos pueden ser analizados matemáticamente a través de lo que se denomina *Análisis compartimental*. Este se basa en la descomposición de un proceso o fenómeno en un número finito de partes llamadas compartimentos que interactúan entre sí a través de intercambio de flujo. El flujo puede consistir en transmisión de partículas, sustancias químicas, individuos de una población, etc. El análisis compartimental tiene numerosas aplicaciones en dosimetría interna, medicina nuclear, ecología, reacciones químicas, etc. En este capítulo se introducen los modelos compartimentales (Anderson 1983, Godfrey 1983, Jazquez 1985, Sánchez y López-Fidalgo 2003) y se describen varios criterios propios que facilitan la resolución analítica de modelos compartimentales con coeficientes de transferencia constantes.

Un ejemplo muy simple que puede tratarse como un sistema compartimental es la desintegración radiactiva: Consideremos un radionúclido A que se desintegra en otro B. Podemos representar el fenómeno por dos compartimentos $A \rightarrow B$. Sea N_0 la cantidad de átomos del radionúclido A presentes en una muestra en un tiempo $t = 0$, en un instante de tiempo $t > 0$ la cantidad N de radionúclidos de tipo A de la muestra irá disminuyendo con una tasa de decrecimiento dN/dt proporcional a N siendo λ_R la constante de proporcionalidad (habitualmente llamada constante de desintegración). De aquí resulta la ecuación diferencial $dN/dt = -\lambda_R N$ cuya solución, con la condición inicial $N(0) = N_0$, es $N = N_0 \text{Exp}(-\lambda_R t)$. Estamos en un caso simple de *ecuación diferencial lineal de primer orden con coeficientes constantes* pues el orden más alto de la derivada es uno, además el grado es también 1, y los coeficientes son constantes. Otro ejemplo simple de modelo monocompartimental es el de la figura adjunta. Representa un recipiente de volumen fijo, V , inicialmente lleno de agua con sal a una concentración q_0 . Una tubería empieza a verter en él con un caudal v agua salada de concentración c . En el recipiente se va produciendo instantáneamente una mezcla de concentración $q(t)$ que va saliendo por otra tubería también a un caudal v .



Vamos a describir matemáticamente el proceso: Sea $q(t)$ la concentración en t , en un instante posterior dt la variación de la concentración será: Sal que había ($q V$) + sal que

entra ($c v dt$) – sal que sale ($q v dt$). Por tanto: $q + dq = (V q + c v dt - q v dt)/V$ y de aquí $V \frac{dq}{dt} = v(c - q)$ cuya solución es $q(t) = q_0 \text{Exp}(-v t/V) - c[1 - \text{Exp}(-v t/V)]$

El proceso anterior podemos generalizarlo para cualquier sustancia y fluido, asimismo podemos extenderlo para considerar que la concentración entrante c es variable, $c = f(t)$. Entonces

$$V \frac{dq}{dt} = v(f(t) - q)$$

Los modelos compartimentales lineales con coeficientes constantes vienen siendo habitualmente utilizados por la ICRP en temas relacionados con incorporación de isótopos en el organismo y con la distribución de isótopos en el medio ambiente.

MODELOS LINEALES CON COEFICIENTES CONSTANTES

Un modelo compartimental es usualmente representado (véase Figura 1) por un diagrama de bloques, donde los compartimentos se representan por circunferencias, o cuadriláteros, y por flechas los intercambios de compartimentos entre sí y entre los compartimentos y el exterior.

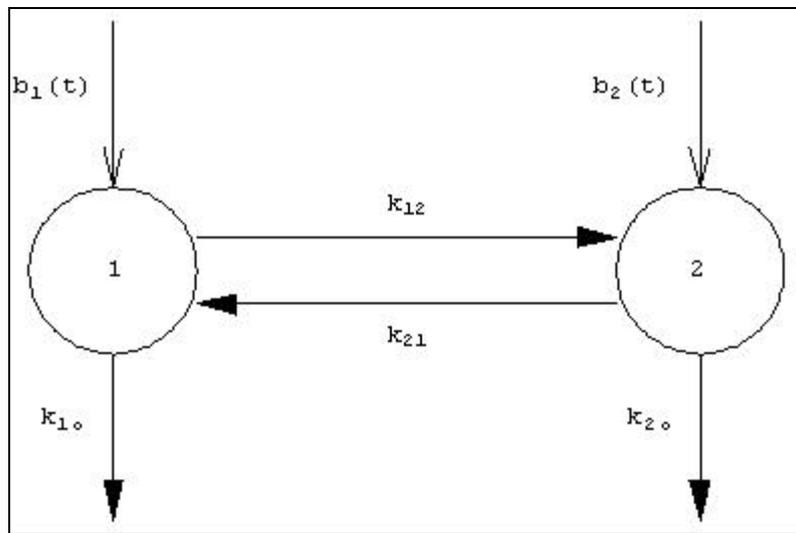


Figura 1 Modelo general bicompartimental

Vamos a poner como ejemplo un caso muy simple que se muestra en la Figura 1: Sea un modelo formado por los compartimentos 1 y 2, con entrada en ambos compartimentos representadas por las funciones, $b_1(t)$ y $b_2(t)$ con $t \geq 0$. Suponemos que

hay transferencias desde 1 a 2 y desde 2 a 1, con coeficientes de transferencia, respectivos, k_{12} y k_{21} . Asimismo suponemos que desde 1 y 2 hay eliminación hacia el exterior dada por el coeficiente de eliminación k_{10} y k_{20} . La variación de x_1 y x_2 (por simplicidad eliminaremos de la notación la dependencia de t) podemos describirla como sigue:

$$\begin{aligned} \text{En el compartimento 1: } & \left\{ \begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} = & - \text{transferencia hacia 2} - \text{salidas hacia el exterior} + \\ & + \text{entrada desde 2} + \text{entrada desde el exterior} \end{aligned} \right. \\ \text{En el compartimento 2: } & \left\{ \begin{aligned} \frac{dx_2}{dt} = & - \text{transferencia hacia 1} - \text{salidas hacia el exterior} + \\ & + \text{entrada desde 1} + \text{entrada desde el exterior} \end{aligned} \right. \end{aligned}$$

La tasa de transferencia de 1 a 2 en el instante t viene dada por $k_{12} x_1(t)$, y la salidas de 1 al exterior viene dada por $k_{10} x_1(t)$, ambas con signo negativo por tratarse de salidas del sistema. Las dos entradas al compartimento 1 son: una desde el compartimento 2 dada por $k_{21} x_2(t)$ y otra desde el exterior del sistema dada por $b_1(t)$, por tanto:

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

De igual modo, la cantidad presente, x_2 , en el compartimento 2, está dada por

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

En ambas ecuaciones del sistema anterior reagrupamos los términos como sigue:

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

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

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.

En notación matricial se puede escribir por

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

con

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

siendo $K_{12} = k_{12} + k_{10}$ y $K_{21} = k_{21} + k_{20}$. Obsérvese que K_{12} y K_{21} representan el coeficiente de transferencia total desde los compartimentos 1 y 2, respectivamente. Si la sustancia trasferida se trata de un isótopo radiactivo debemos incluir la constante de desintegración λ_R , entonces $K_{12} = k_{12} + k_{10} + \lambda_R$ y $K_{21} = k_{21} + k_{20} + \lambda_R$.

El mismo proceso podemos extenderlo para representar matemáticamente un sistema de n compartimentos, que es objeto de la próxima sección.

ECUACIÓN GENERAL COMPARTIMENTAL

En general para cualquier compartimento i , de un sistema que contenga n , puede existir flujo entrante hacia i procedente desde otros compartimentos del sistema y desde el exterior. Asimismo puede existir flujo saliente por transferencias desde i hacia otros compartimentos del sistema, así como por eliminaciones desde i hacia el exterior. Por tanto la dinámica de intercambio de material en este i -ésimo compartimento está dada por la conocida como **ecuación de balance de masa**:

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

donde $x_i(t)$ es la cantidad presente en el compartimento i en cualquier instante $t \geq 0$.

Al coeficiente de transferencia desde el compartimento i al compartimento j lo denominamos $k_{i,j}$, (también puede usarse k_{ij} si el $n < 10$), con $i \neq j$ y $k_{ij} > 0$ (algunos autores denotan con k_{ij} el flujo de j a i). A veces, cuando no hay ambigüedad respecto al compartimento destino, k_{ij} se escribe k_i . La tasa de transferencia desde i a j en el instante t viene dada por $k_{ij} x_i(t)$. El exterior del sistema compartimental se representa por "0", y por consiguiente el coeficiente de transferencia desde i al exterior es k_{i0} , entonces la eliminación desde i al exterior en el instante t está dada por $k_{i0} x_i(t)$ [Nota: La desintegración radiactiva se puede interpretar como una transferencia al exterior. Así, para un isótopo de constante de desintegración radiactiva λ_R , la eliminación desde i al exterior en el instante t está dada por $(k_{i0} + \lambda_R) x_i(t)$]. Como las transferencias pueden realizarse desde i a r compartimentos del sistema ($0 < r \leq n - 1$) y desde i al exterior ($r = 0$) la tasa total de flujo saliente será: $-\sum_r k_{i,r} x_i(t)$, pudiendo tomar r los valores: $\{0, 1, \dots, n-1$ excepto $r=i\}$ (Obviamente r no tiene que corresponder a valores correlativos: 0, 1, 2, 3, ...; por ejemplo: Si en un sistema de 8 compartimentos la transferencia desde el 3 se realiza a los compartimentos 2, 4, 7 y al exterior entonces $r = \{0, 2, 4, 7\}$. Si se

prefiere puede interpretarse que $k_{i,r} = 0$ para valores de $r \neq \{0, 2, 4, 7\}$. A $K_i = \sum_r k_{i,r}$, se le denomina coeficiente de transferencia total, que corresponde a la suma de cada uno de los coeficientes individuales, incluida la transferencia al exterior.

En cuanto al flujo entrante puede proceder de otros h compartimentos del sistema ($0 < h \leq n-1$), con una tasa $\sum_h k_{h,i} x_h(t)$, con $h \neq i$. También puede proceder por entrada desde el exterior hacia el compartimento i , que la denotamos por $b_i(t)$. Entonces, la ecuación de balance de masas es,

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

La extendemos a los n compartimentos del sistema y obtenemos la *ecuación general para sistemas compartimentales lineales con coeficientes de transferencia constantes*, que escrita en notación matricial es

$$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{A} \mathbf{x}(t) + \mathbf{b}(t), \text{ con } t \geq 0 \text{ y con condición inicial } \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0 \quad (1)$$

donde \mathbf{A} es la matriz compartimental cuadrada ($n \times n$) formada por los términos $\{a_{ij}\}$, que supondremos constantes, y tienen las siguientes propiedades (Anderson 1983):

- (a) Los elementos no diagonales son no negativos.
- (b) Los elementos diagonales son no positivos.
- (c) La suma de cualquier columna, sea la j -ésima, es el número no positivo $-a_{j0}$.

Cualquier matriz con las propiedades anteriores es conocida como **matriz compartimental**

$$\begin{aligned} \mathbf{x}'(t) &= [x'_1(t), x'_2(t), \dots, x'_n(t)]^T \\ \mathbf{x}(t) &= [x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)]^T \\ \mathbf{b}(t) &= [b_1(t), b_2(t), \dots, b_n(t)]^T \\ \mathbf{x}_0 &= [x_1(0), x_2(0), \dots, x_n(0)]^T \end{aligned}$$

(T indica matriz traspuesta)

Sea $\mathbf{\Lambda} = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)$ la matriz diagonal de los autovalores y \mathbf{S} la matriz de los autovectores $\mathbf{e}_1, \dots, \mathbf{e}_n$ puestos como columnas de \mathbf{S} , entonces $e^{t\mathbf{A}} = \mathbf{S} e^{t\mathbf{\Lambda}} \mathbf{S}^{-1}$.

La solución de la ecuación homogénea $\mathbf{x}'(t) = \mathbf{A} \mathbf{x}(t)$ es $\mathbf{x}(t) = \sum_{i=1}^{n+1} \gamma_i \mathbf{e}_i e^{\lambda_i t}$, donde $\boldsymbol{\gamma} = \mathbf{S}^{-1} \mathbf{x}_0$, y la solución de la ecuación general es,

$$\mathbf{x}(t) = \sum_{i=1}^n \gamma_i \mathbf{e}_i e^{\lambda_i t} + \mathbf{S} \int_0^t e^{(t-\tau)\mathbf{\Lambda}} \mathbf{S}^{-1} \mathbf{b}(\tau) d\tau. \quad (2)$$

La retención en el compartimento i en el instante t puede ser representada por $x_i(t) = \sum_j a_{i,j} e^{\lambda_j t} + \beta_i(t)$, donde $\beta_i(t)$ depende de la forma de $\mathbf{b}(t)$, que se asume conocida.

La ecuación (2), teniendo en cuenta que $e^{t\mathbf{A}} = \mathbf{S} e^{t\mathbf{\Lambda}} \mathbf{S}^{-1}$, podemos expresarla usando la matriz de coeficientes \mathbf{A} , como sigue

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0 e^{t\mathbf{A}} + \int_0^t \mathbf{b}(\tau) e^{(t-\tau)\mathbf{A}} d\tau \quad (3)$$

Tres casos particulares (Sánchez y López-Fidalgo 2003, Polig 2001) importantes de la ec. (3) relacionados con la forma de la función de entrada $\mathbf{b}(t)$ son los siguientes:

1. Incorporación única en $t = 0$. En este caso:

$$\mathbf{x}_u(t) = \mathbf{x}_0 e^{t\mathbf{A}} \quad (3a)$$

2. Incorporación (crónica) a tasa constante para $t \geq 0$. Corresponde al caso en que los términos de $\mathbf{b} : \{b_1, \dots, b_n\}$ sean constantes. Se puede aplicar (3b) o (3c). Si se desea construir un programa de cálculo creemos que es preferible usar (3b), ya que puede ocurrir que la matriz \mathbf{A}^{-1} no sea invertible.

$$\mathbf{x}_c(t) = \mathbf{x}_0 e^{t\mathbf{A}} - \int_0^t \mathbf{b} e^{-t\mathbf{A}} dt \quad (3b)$$

$$\mathbf{x}_c(t) = \mathbf{x}_0 e^{t\mathbf{A}} + \mathbf{A}^{-1}(e^{t\mathbf{A}} - \mathbf{I}) \mathbf{b} \quad (3c)$$

3. Incorporación exponencial para $t \geq 0$. Corresponde a aquellos casos en los que los términos de $\mathbf{b}(t)$ son suma de exponenciales. Esta situación es importante para la resolución de sistemas con gran número de compartimentos. Cada término dentro de la parte integral de (3) puede ser integrado separadamente aplicando (3d).

$$a \int_0^t e^{bt+(c-b)\tau} d\tau = \frac{a}{b-c} (e^{bt} - e^{ct}) \quad \text{con } b \neq c \quad (3d)$$

Por comparación de la ecuación (3) y (3a), donde $\mathbf{x}_u(t)$ es la solución para el caso de incorporación puntual unidad, esto es $\mathbf{b}(0) = 1$ en $t = 0$, y con $\mathbf{x}_0=0$, se obtiene la ecuación (4), que es conocida como teorema de convolución. Puede aplicarse para obtener una solución general, $\mathbf{x}(t)$, para cualquier $\mathbf{b}(t)$, cuando se conoce $\mathbf{x}_u(t)$.

$$\mathbf{x}(t) = \int_0^t \mathbf{x}_u(t-\tau) \mathbf{b}(\tau) d\tau \quad (4)$$

Si se desea implementar en un programa informático los casos descritos, hemos comprobado que para calcular la matriz exponencial es bastante útil el empleo de $e^{t\mathbf{A}} = \mathbf{S} e^{t\mathbf{\Lambda}} \mathbf{S}^{-1}$.

El programa *Biokmod* (Sánchez G, 2004) dispone de una utilidad que se describe en el ANEXO A, destinada a la resolución de modelos compartimentales, el ejemplo que sigue se ha realizado con dicho programa.

Ejemplo.- La Figura 2 representa el modelo biocinético del yodo, donde el compartimento 1 representa la sangre, el compartimento 2 es el tiroides, y el compartimento 3 es el resto del cuerpo.

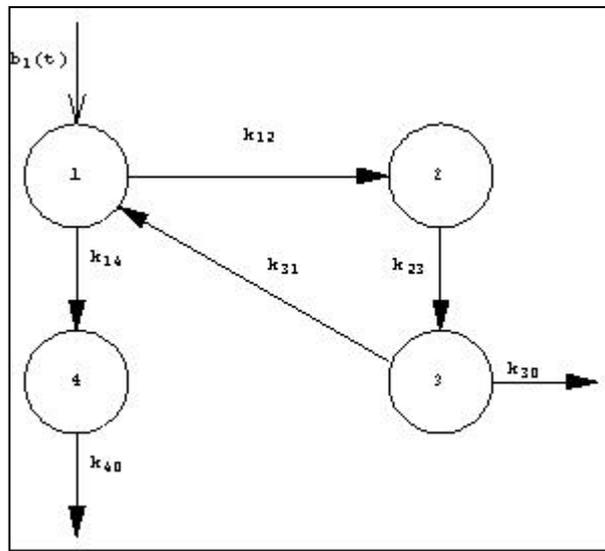


Figura 2 Modelo del yodo

La matriz compartimental es

$$A = \begin{pmatrix} -k_{12} - k_{14} & 0 & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{23} & 0 & 0 \\ 0 & k_{23} & -k_{30} - k_{31} & 0 \\ k_{14} & 0 & 0 & -k_{40} \end{pmatrix}$$

Los valores de los coeficientes de transferencia, en días⁻¹, tomados de la 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.

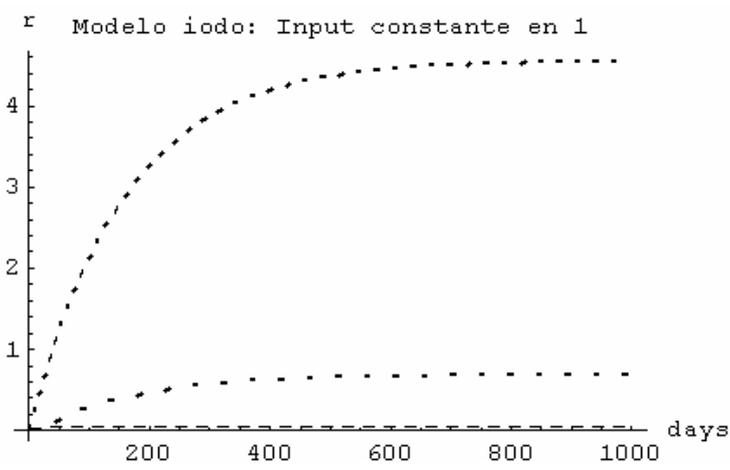
Aplicamos la ec. (3.a) y obtenemos la retención en los compartimentos 1, 2 y 3 (no estamos interesados en la retención en 4).

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

Este resultado puede utilizarse para calcular el caso de una incorporación constante, por ejemplo de 1 mg iodo/día a través de 1 lo que puede hacerse utilizando (3c) o (3b) en combinación con (3.d).

$$\begin{aligned} x_1 [t] &\rightarrow 0.0474672 - 0.0360768 e^{-2.77196t} + 0.00139853 e^{-0.0601343t} - 0.0127889 e^{-0.00632257t}, \\ x_2 [t] &\rightarrow 4.55685 + 0.0108571 e^{-2.77196t} - 0.0225952 e^{-0.0601343t} - 4.54511 e^{-0.00632257t}, \\ x_3 [t] &\rightarrow 0.683527 - 0.000034651 e^{-2.77196t} + 0.0020913 e^{-0.0601343t} - 0.765584 e^{-0.00632257t} \end{aligned}$$

En los casos de *inputs* constante llega un momento a partir del cual las cantidades retenidas tienden a ser constantes (asintóticos), como se muestra en la figura que sigue para el mismo ejemplo.



SISTEMAS CATENARIOS

Un caso especial de sistemas compartimentales son los sistemas catenarios. Tienen la ventaja de que puede darse solución general aplicable a este tipo de modelos, sin necesidad de plantear el sistema de ecuaciones diferenciales que lo representa. Muchos de los modelos de las ICRP pueden tratarse como sistemas catenarios (Skrable y otros, 1974). Vamos a considerar distintos casos, en todos ellos suponemos que los coeficientes de transferencia son todos distintos.

Rama catenaria aislada con entrada en el primer compartimento

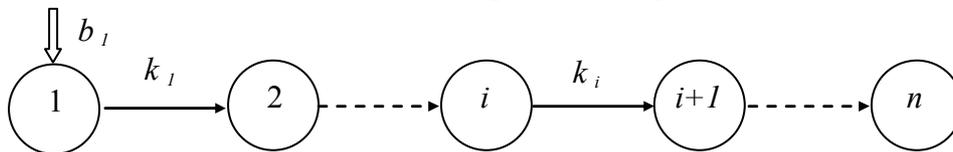


Figura 3.- Rama catenaria con entrada en el primer compartimento y salida por el último.

La definimos como un conjunto de compartimentos, $i = 1, \dots, n$, conectados secuencialmente en serie (véase Figura 3) tal que:

- El compartimento 1 recibe un flujo desde el exterior, dado por la función $b_1(t)$, y lo transfiere al siguiente con una tasa k_1 .
- Cada compartimento r , con $r = \{2, \dots, n-1\}$, recibe flujo del compartimento anterior $r-1$, con una tasa k_{r-1} , y transfiere al siguiente $r+1$, con una tasa k_r .
- En el último compartimento, n , no hay transferencia a ningún otro, esto es $k_n = 0$.
- Todos los coeficientes de transferencia k_i se consideran distintos entre sí.

El Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (SEDO) que describe el sistema, con sus correspondientes condiciones iniciales, es el siguiente:

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

El sistema anterior para el caso de entrada puntual $b_1 = 0$ en $t = 0$ es equivalente a tomar $b_1(t) = 0$ y como condición inicial $q_1(0) = b_1$, y en el resto de los compartimentos $q_2(0) = \dots = q_n(0) = 0$. El contenido en cualquier compartimento i , para $t \geq 0$, puede obtenerse aplicando la siguiente ecuación que se obtiene aplicando (3a):

$$q_i(t) = b_1 \left(\prod_{p=1}^{i-1} k_p \right) \sum_{j=0}^i \left(\frac{e^{-k_j t}}{\prod_{p=1, p \neq j}^i (k_p - k_j)} \right) \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (5)$$

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

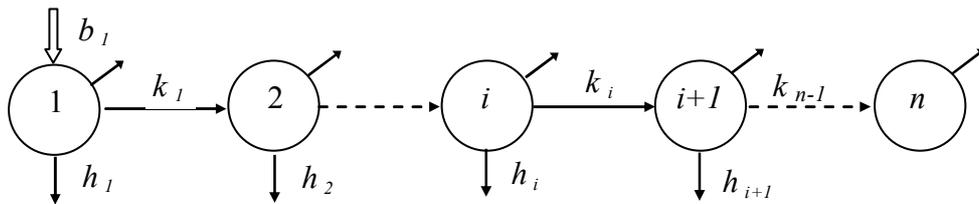


Figura 4.- Rama catenaria con entrada en el primer compartimento y salidas múltiples.

La definimos como un conjunto de compartimentos, $i = 1, \dots, n$, conectados secuencialmente en serie (véase figura 4) tal que:

- El compartimento 1 recibe un flujo desde el exterior, dado por la función $b_1(t)$, y lo transfiere al siguiente con una tasa k_1 y hacia fuera de la rama con una tasa h_1 .

- Cada compartimento r , con $r = \{ 2, \dots, n - 1 \}$, recibe flujo del compartimento anterior $r-1$, con una tasa k_{r-1} , y trasfiere al siguiente $r + 1$, con una tasa k_r , y hacia fuera de la rama con una tasa h_r .
- En el último compartimento, n , no hay transferencia a ningún otro, ésto es $k_n = 0$ y $h_n = 0$.
- En el caso que la sustancia trasferida sea un isótopo radiactivo determinado R, la constante de desintegración radiactiva λ_R podemos interpretarla como un coeficiente de transferencia hacia fuera del sistema, con la particularidad de que este coeficiente de transferencia es el mismo en todos los compartimentos, incluido n .
- Llamaremos K_i al coeficiente de transferencia total de i , que será $K_i = k_i + h_i$, y suponemos todos los coeficientes de transferencia K_i distintos entre sí.

El SEDO que describe el sistema, con sus correspondientes condiciones iniciales, es el siguiente:

$$\begin{aligned}
 q_1'(t) &= b_1(t) - (K_1 + \lambda_R) q_1(t) \\
 q_r'(t) &= k_{r-1} q_{r-1}(t) - (K_r + \lambda_R) q_r(t), \text{ con } r = 2, \dots, n - 1 \\
 q_n'(t) &= k_{n-1} q_{n-1}(t) - \lambda_R q_n(t) \\
 \text{Condiciones Iniciales: } &\{q_1(0), \dots, q_n(0)\}
 \end{aligned}$$

Al igual que en el caso anterior la solución en el caso de una entrada única en el compartimento 1 en $t = 0$ es equivalente a tomar como condición inicial $q_1(0) = b_1$, y en el resto de los compartimentos $q_2(0) = \dots = q_n(0) = 0$, además $b_1(t) = 0$.

El contenido en cualquier compartimento i , para $t \geq 0$, puede obtenerse aplicando la siguiente ecuación:

$$q_i(t) = b_1 e^{-\lambda_R t} \left(\prod_{p=1}^{i-1} k_p \right) \sum_{j=1}^i \left(\frac{e^{-K_j t}}{\prod_{\substack{p=1 \\ p \neq j}}^i (K_p - K_j)} \right) \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (6)$$

Sistemas reducibles a catenarios

Consideremos un modelo como el de la figura 5, en el que varias ramas catenarias se agrupan a partir de un compartimento $k+1$ en una sola. Aplicando el principio de superposición, la solución para cualquier compartimento de $k+1$ a n será la suma de cada una de las ramas consideradas separadamente.

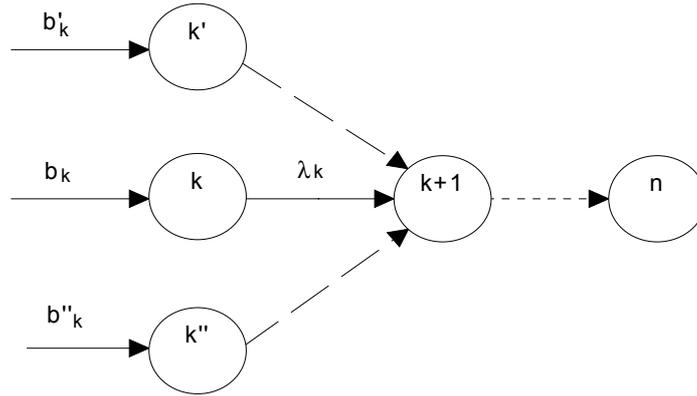


Figura 5.- Ramas independientes convergentes en un compartimento

El criterio anterior nos lleva a un modelo más general en el que se puedan suponer distintas cadenas que, consideradas aisladamente, podamos considerar catenarias, como el de la figura. 6

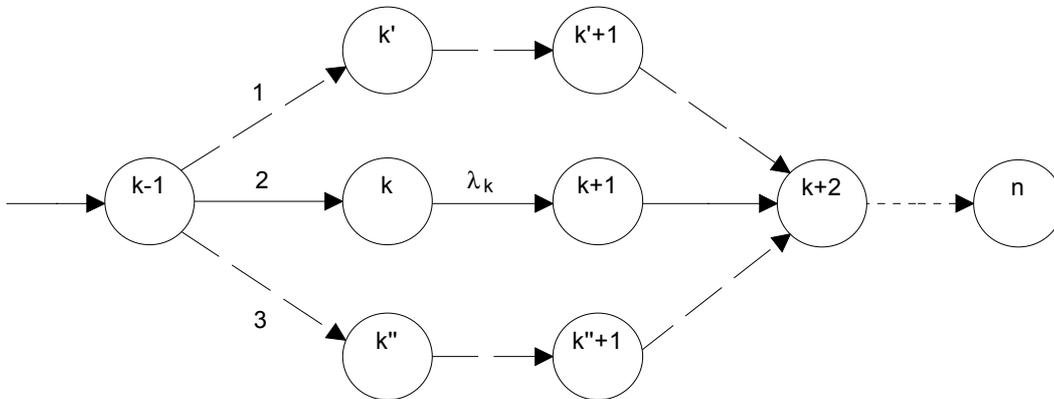


Figura 6.- Ramas individualmente reducibles a catenarias

La solución (Skrable y otros, 1988) para el caso de incorporación puntual b_1 en $t = 0$, con las condiciones iniciales siguientes: $q_1(0) = b_1$, $q_2(0) = \dots = q_n(0) = 0$ podemos expresarla por:

$$r_i(t) = e^{-\lambda_R t} \sum_C F_C \left(\prod_{p=1}^{i-1} k_p \right) \sum_{j=1}^i \left(\frac{e^{-K_j t}}{\prod_{\substack{p=1 \\ p \neq j}}^i (K_p - K_j)} \right) \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (7)$$

Donde:

$r_i(t)$ $\langle q_i(t) / b_1 \rangle$ que representa la fracción entre la cantidad $q_i(t)$ retenida en el instante t en el compartimento i y la cantidad b_1 total incorporada en $t = 0$ debida a la contribución procedente de todas las cadenas C .

C Una de las cadenas que conducen a n .

F_C Fracción de la cantidad total, b_1 , que se deposita en el primer compartimento de la cadena C .

Sistemas catenarios con entrada multiexponencial

Una propiedad muy útil de las ramas catenarias es la que sigue (Sánchez, 2003): Sea i un compartimento inicio de una o varias cadenas catenarias, formada por $n - 1$ compartimentos. Consideremos que hacia i hay una entrada de la forma $b_i(t) = \sum_{l=1}^m a_l c_l \text{Exp}[-a_l t]$. La retención en los compartimentos de cada cadena con inicio en i puede calcularse suponiendo que inmediatamente antes de i hay m pseudo compartimentos, una por cada término exponencial l , no conectados entre sí y todos con transferencia hacia i . En cada pseudo compartimento l se supondrá que ocurre una entrada puntual c_l en $t=0$ y que tiene una constante de transferencia hacia i a_l (c_l y a_l pueden ser positivos o negativos). Con este criterio se puede aplicar (6) m veces, obteniéndose (8).

$$q_n(t) = \sum_{l=1}^m c_l \left(\prod_{p=1}^{n-1} k_p \right) \sum_{j=1}^n \left(\frac{e^{-K_j t}}{\prod_{\substack{p=i \\ p \neq j}} (K_p - K_j)} \right), \text{ con } k_1 = a_l \quad (8)$$

El criterio anterior se puede utilizar por ejemplo: Si en un sistema una o varias ramas, catenarias o no, confluyen en un compartimento i a partir del cual el flujo puede descomponerse en una o varias ramas catenarias. En estos casos frecuentemente la retención en el compartimento i , que debe ser conocida, es de la forma multiexponencial pudiendo utilizarse la propiedad descrita.

Ejemplo.- La Figura 7 muestra el modelo biocinético típico aún vigente para gran número de elementos. La entrada se realiza a través de B (sangre o compartimento de transferencia) directamente (por ejemplo, por inyección) o por aportaciones procedentes desde el tracto gastrointestinal y/o del tracto respiratorio. Los compartimentos a, b y c son usualmente llamados sistémicos. Según el elemento puede aplicar sólo un compartimento (a), ej.: F, dos (a y b), Cs, o tres (a, b y c), ej.:Co.

El modelo puede resolverse descomponiéndolo en ramas catenarias, utilizando las fórmulas antes descritas, o construyendo la matriz compartimental y aplicando (3).

Por ejemplo: Si queremos estimar la excreción urinaria para una incorporación puntual en el modelo del cobalto (representado en la Figura 7, considerando los compartimentos a, b y c), procedemos como sigue:

a) 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

b) Se aplica sucesivamente la ecuación (7) 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).

c) 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 $T_{URI}(24 \text{ h})$, que se calcula haciendo: $T_{URI}(24 \text{ h}) = q_{URI}(t) - q_{URI}(t-1)$. Utilizando Biokmod obtenemos:

$$T_{URI}(24 \text{ h}) = -9055.49 e^{-12. t} + 1.37173 e^{-1.36629 t} + 0.0346869 e^{-0.115525 t} + 0.00100529 e^{-0.0115525 t} + 0.0000743498 e^{-0.000866424 t}$$

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

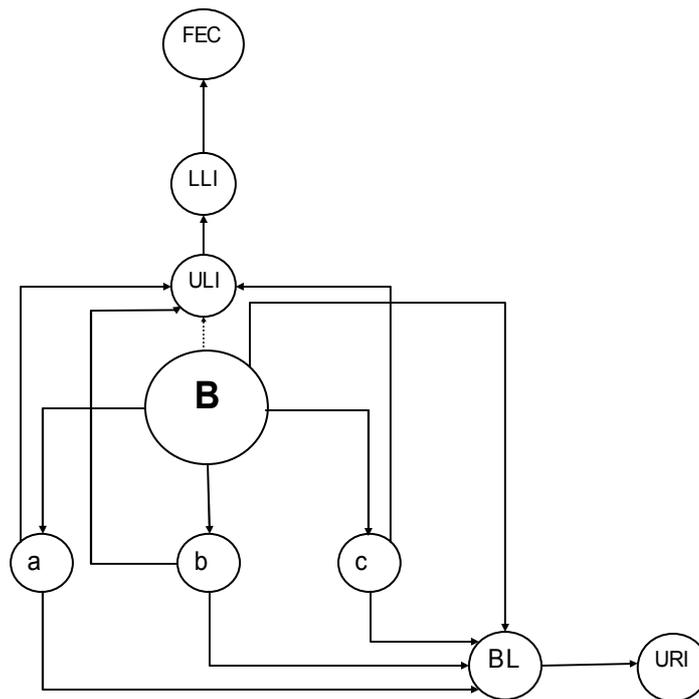


Figura 7.- Modelo biocinético aplicable a varios elementos de la ICRP 30.

Tabla 1.- Coeficientes de transferencia del cobalto (*).

From	to	Transfer 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	$\frac{\text{Log}[2]}{7}$
3	5	$\frac{\text{Log}[2]}{70}$
4	5	$\frac{2 \text{Log}[2]}{2800}$
2	7	$\frac{\text{Log}[2]}{42}$
3	7	$\frac{\text{Log}[2]}{420}$
4	7	$\frac{\text{Log}[2]}{5600}$
5	6	12
7	8	k _{ULI}
8	9	k _{LLI}

(*)La numeración de los compartimentos se indica entre parentesis: B (1), a (2), b (3), c(4), BL (5), URI (6), ULI(7), LLI(8), FEC (9).

INTERCONECTABILIDAD DE SISTEMAS

La solución dada por (3) es aplicable a cualquier sistema compartimental lineal con coeficientes constantes. Su utilización práctica es problemática cuando el número de compartimentos es grande. Una forma de abordar el problema consiste en subdividir el modelo compartimental completo en bloques, formados por distintos compartimentos a los que se les denomina *sistemas*. Cada *sistema*, desde el punto de vista matemático, puede tratarse de forma independiente del resto del modelo, la conexión con los compartimentos del modelo no incluidos en el sistema es representada por entradas y salidas al exterior del sistema. En esta línea hemos obtenido (Sánchez y López-Fidalgo 2003) el criterio, descrito a continuación, que permite subdividir modelos formados por gran número de compartimentos.

Sea un modelo compartimental, como el de la Figura 8 dividido en dos sistemas A y B. 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. Los compartimentos que cumplen estos requisitos los denominamos compartimentos de acumulación (En el modelo del ejemplo, este requisito lo cumplen los compartimentos i y j , véase Figura 8 y Figura 9). Se denota por $q_{Ac i}(t)$ la retención, sin considerar las transferencias hacia B, en cualquier compartimento i que cumpla estas características. La tasa del flujo entrante en i corresponde a la derivada $q'_{Ac i}(t)$ que es equivalente a considerar una entrada desde el exterior $b_i(t)$ en i dada por $b_i(t) = q'_{Ac i}(t)$. Esto nos permite sustituir todas las aportaciones del sistema A hacia B considerando como parte de B sólo los

compartimentos i de acumulación de A con sus respectivas entradas dadas por $b_i(t)$ (Figura 10). Este sistema B ampliado con los compartimentos de acumulación, puede resolverse de forma independiente. Este criterio que hemos descrito para dos sistemas, puede extenderse a N sistemas, lo que es muy adecuado cuando el sistema completo lo forman un número muy grande de compartimentos

La función de retención, para los casos de incorporación puntual, constante o exponencial, en los compartimentos que no son de acumulación está dada por una suma de términos exponenciales. En estos casos la retención en los compartimentos de acumulación es de la forma $q_{Ac\ i}(t) = d_i - \sum a_j \text{Exp}[-c_j t]$. Usando el anterior se obtiene que $b_i(t) = q'_{Ac\ i}(t) = \sum a_j c_j \text{Exp}[-c_j t]$. Esto es de gran utilidad pues permite utilizar (3d) en la resolución de (3).

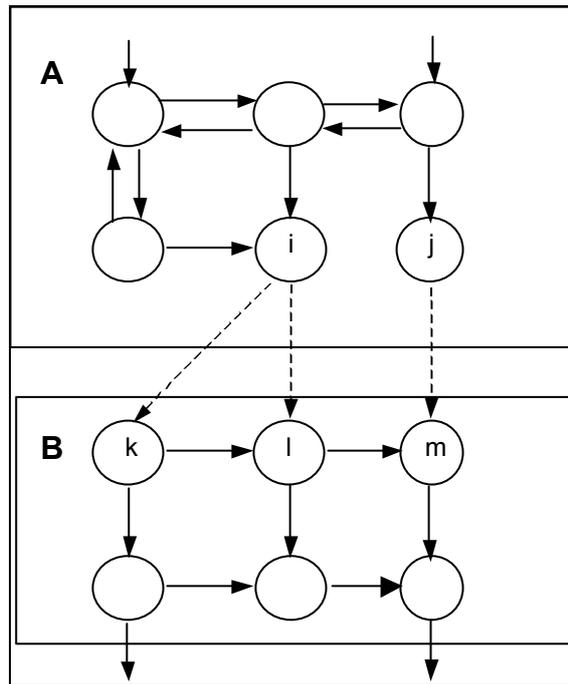


Figura 8 División de un modelo en dos sistemas

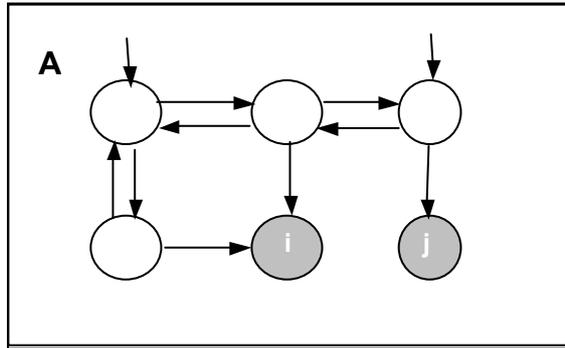


Figura 9 En el modelo de la figura anterior se eligen los compartimentos de acumulación (aquí representados en fondo gris)

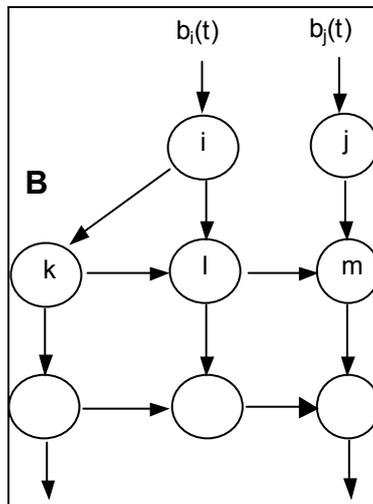


Figura 10 Al sistema B se han añadido los compartimentos i y j con sus entradas. El sistema resultante se resuelve de forma autónoma.

MODELO BIOCINÉTICO DEL TRACTO RESPIRATORIO (ICRP 66)

Agradecimientos.- En la elaboración de la parte descriptiva de esta sección se ha utilizado la documentación del curso "Dosimetría Interna. Aplicación INDAC 2001. Iberinco ", incluso en algunos casos se ha realizado una transcripción literal. Quiero agradecer a los autores el haberme facilitado el correspondiente fichero informático.

DESCRIPCIÓN DEL MODELO

El tracto respiratorio es una importante vía para la incorporación de radionucleidos en suspensión o en forma de gas, en especial para trabajadores de instalaciones nucleares y radiactivas. El problema puede darse también para individuos de la población en general (o "miembros del público", en la terminología de ICRP), como en casos de inhalación de radón o una descarga (bien rutinaria o accidental) de radionucleidos a la atmósfera desde instalaciones industriales o de investigación. Los radionucleidos inhalados irradian no sólo los órganos del tracto respiratorio, sino el resto de tejidos y células del organismo. El gran problema radica en determinar la importancia de una inhalación, puesto que en el momento de estar inmerso en un aire contaminado intervienen una gran cantidad de variables físicas, químicas y biológicas. Si el radionucleido está en forma de partículas en suspensión, su tamaño, densidad y posible carácter higroscópico del mismo determinará hasta que punto el material es inhalable. Una vez inhalado, las propiedades físicas y químicas del aerosol determinarán la penetración del aerosol en las vías respiratorias, los lugares en los que se depositará preferentemente, los períodos durante los que permanecerán en cada órgano, su absorción en la sangre y las tasas a las que se transferirán a otros compartimentos. Otros factores importantes son los fisiológicos, incluyendo las características de la respiración en el momento de la inhalación (p.e. tasa de ventilación, volumen inhalado, respiración a través de la nariz o de la boca, etc.). Todos estos factores, junto con las características radiológicas del contaminante y la radiosensibilidad de los órganos afectados determinarán las dosis a cada tejido u órgano.

Los factores anteriores son específicos de cada individuo y circunstancia, por ello desde el punto de vista práctico es necesario definir un conjunto de valores por defecto que puedan aproximarse a las condiciones y características de las exposiciones más comunes encontradas en poblaciones de referencia. Con el fin de normalizar esta situación de forma que sea posible una valoración del riesgo radiológico, la ICRP ha emitido guías que modelizan el tracto respiratorio.

El modelo biocinético del tracto respiratorio (TR), aplicable a la inhalación de partículas radiactivas o gases, está recogido en la ICRP 66. El modelo pulmonar de ICRP-66 fue publicado en 1994, y supuso una actualización del anterior modelo de ICRP-30, publicado en 1979. Los cambios introducidos afectaron, en especial, al tratamiento matemático de la deposición del material inhalado dentro de las vías respiratorias y al modelo del propio tracto respiratorio, con mayor número de

compartimentos. Estos cambios se realizaron con el objetivo de paliar algunos de los puntos débiles que se observaron en la aplicación del modelo antiguo.

La revisión de la ICRP-30 se produjo por mejoras en el conocimiento del efecto de las radiaciones en el tracto respiratorio.

Es de destacar las siguientes deficiencias encontradas en el modelo de la ICRP 30:

a) Se vio la incorrección de suponer que la radiosensibilidad era uniforme para todos los órganos del aparato respiratorio. Por ejemplo, en estudios de inhalación de radón, la dosis por radiación se estimó más alta en el epitelio bronquial, pues es precisamente aquí donde se originan la mayoría de los cánceres en mineros expuestos al gas. Sin embargo, experimentos con animales de laboratorio mostraron que tras la inhalación de compuestos insolubles de radionucleidos de período muy largo (tales como el plutonio y diferentes productos de fisión), el tejido parenquimal pulmonar recibe mayores dosis que el epitelio bronquial, siendo en aquella región donde se originan mayoritariamente los cánceres. Otros experimentos diferentes con animales en los que se provocaron inhalaciones de radionucleidos, incluyendo inhalaciones crónicas de radón, permitieron observar un número significativo de casos de cánceres en los pasajes nasales. La no inclusión en el anterior modelo de ICRP-30 de la zona nasal como órgano no permitía cuantificar el impacto de cáncer de nariz en seres humanos. Todas estas razones llevaron a un aumento de compartimentos, y en especial a la separación de los órganos del aparato respiratorio en zona torácica y zona extratorácica, con diferentes factores de ponderación del tejido u órgano (valor que mide la radiosensibilidad relativa).

b) La clasificación de los nucleidos en categorías Y, W y D, debía ser mejorada, pues mediante la experimentación en animales se comprobó que las tasas de eliminación del material depositado en las vías respiratorias diferían sustancialmente de los valores asignados. Por ejemplo, los compuestos altamente insolubles, se eliminan de los pulmones mucho más lentamente de lo previsto para la categoría Y de nucleidos. Incluso se evidenció que existe una fracción de partículas que permanecen indefinidamente incrustadas en las vías respiratorias. Mientras, otros materiales no se podían encuadrar en ninguna de las categorías definidas.

c) Se observó una tendencia general de las partículas depositadas a disolverse en la sangre con una tasa no constante con el tiempo.

Todo esto y la mayor disponibilidad de información experimental contribuyeron a la creación del modelo descrito en la ICRP 66, que es el actualmente vigente. El nuevo modelo incluye un mayor número de compartimentos que la ICRP 30, con el que se pretende modelizar más fielmente el comportamiento real de los contaminantes depositados en las vías respiratorias. Además se incluyen determinados parámetros asociados a las particularidades de diferentes grupos de población y las características de la exposición.

La Figura 11 representa los órganos considerados por la ICRP 66 para el tracto respiratorio. Se agrupan en dos regiones:

a) REGIÓN EXTRATORÁCICA:

ET₁: nariz y pasajes nasales anteriores.

ET₂: pasajes nasales posteriores, faringe y laringe.

b) REGIÓN TORÁCICA (corresponde a los pulmones.)

BB: tráquea, bronquios principales (primera bifurcación de las vías respiratorias, o generación 1^a del árbol pulmonar) y bronquios (hasta la generación 8^a del árbol pulmonar).

bb: bronquiolos (aprox. de la generación 9^a a la 15^a del árbol pulmonar).

AI: alvéolos (de la generación 16^a hasta la última, que suele ser la 18-20^a generación del árbol pulmonar).

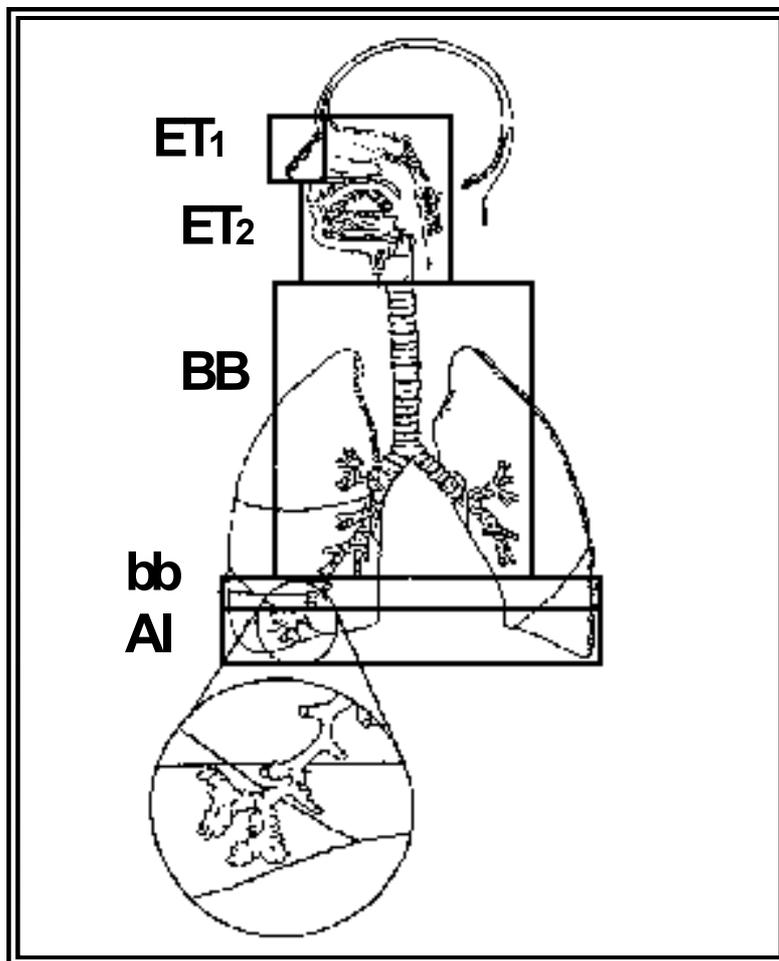


Figura 11 Órganos del tracto respiratorio (ICRP-66).

A su vez los órganos descritos se subdividen en varios compartimentos hasta alcanzar el modelo teórico final del tracto respiratorio, que se puede observar en la Figura 12.

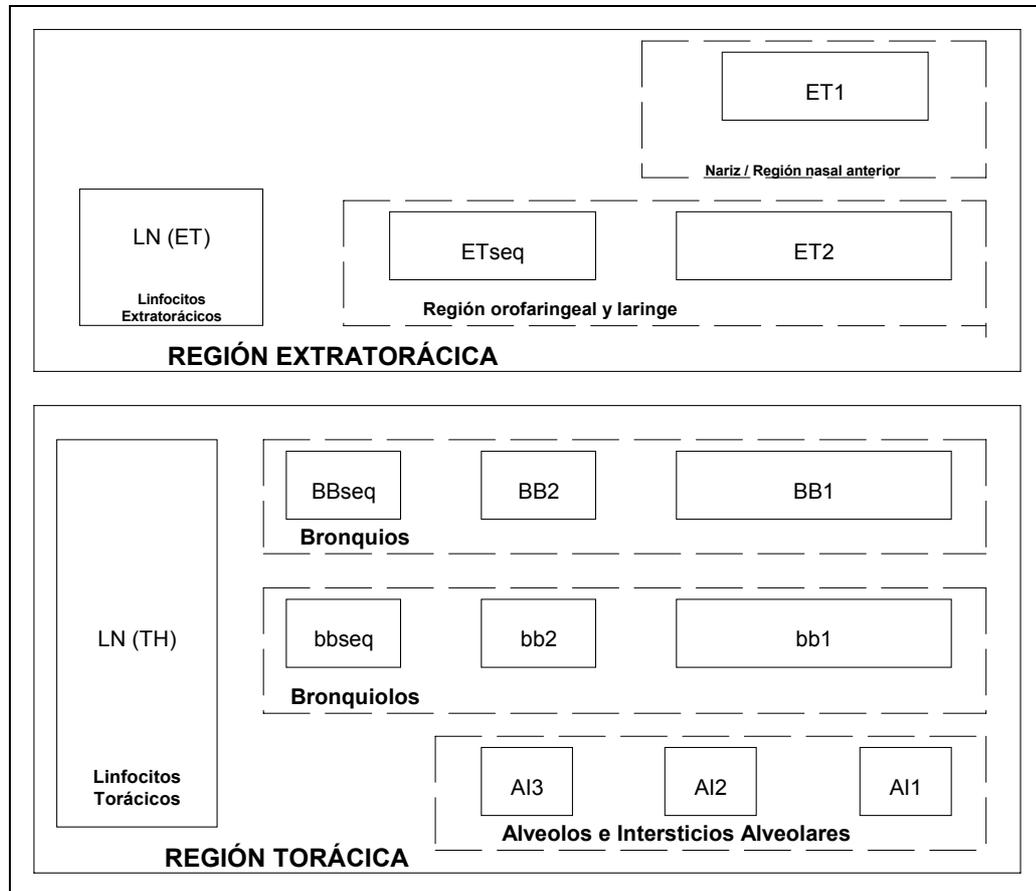


Figura 12 División del tracto respiratorio en 14 compartimentos, según ICRP

Por otra parte, por razones que se explican más adelante, se considera que cada uno de los compartimentos representados en la Figura 12, con la excepción de ET1, tiene un compartimento espejo idéntico con el que está interconectado, resultando finalmente el modelo completo que se representa en la Figura 13, obsérvese que se ha incluido la interconexión del tracto respiratorio con la sangre, representado por B, y con el tracto intestinal representado por GI (La transferencia desde TR se realiza realmente hasta el primer compartimento de GI que es el estómago, ST). La numeración para los compartimentos, que a partir de ahora adoptaremos, es la misma que se ha utilizado en la Figura 13.

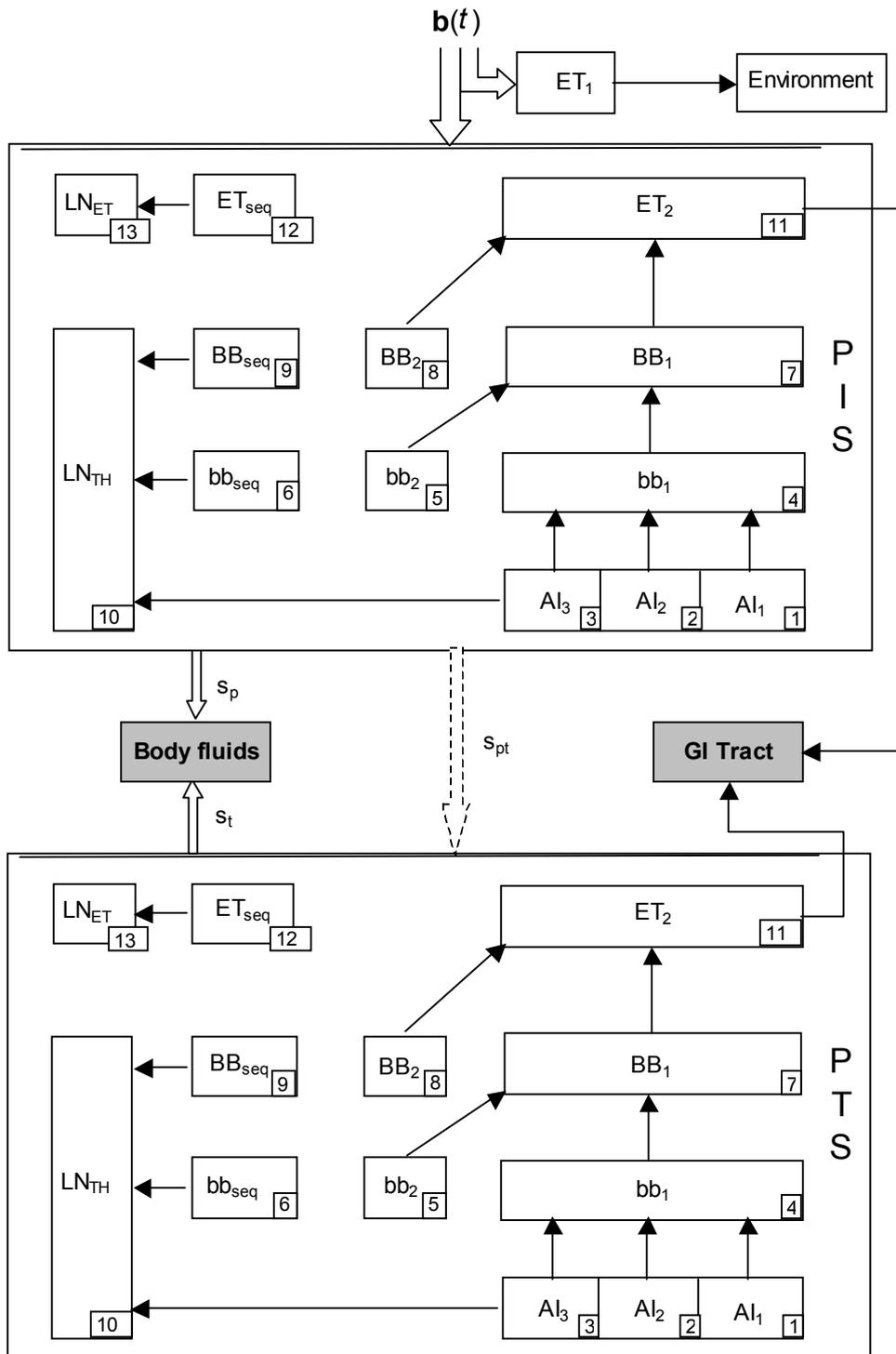


Figura 13.- Modelo respiratorio (ICRP 66). La deposición inicial se produce en los compartimentos de PIS, excepto el 10 y el 13. La flecha hueca de trazos, \dashrightarrow , significa que hay un flujo desde cada compartimento en PIS hacia el compartimento con igual número en PTS. La flecha hueca, \Rightarrow , significa que hay un flujo desde cada compartimento en el subsistema PIS o PTS hacia B (Fluidos extracelulares, usualmente la sangre). Una flecha sencilla, \rightarrow , indica flujo desde un compartimento a otro.

DEPOSICIÓN

El modelo debe servir para valorar la cantidad retenida en cada compartimento en función del tiempo y para estimar las dosis. Esto requiere previamente conocer el proceso de deposición, o más concretamente qué fracción de la total respirada se deposita en los diferentes compartimentos del modelo. Para ello se definen lo que denominaremos **fracciones de deposición inicial (IDF)**, en sus iniciales en inglés), que corresponden a la fracción que se deposita, por cada unidad inhalada (usualmente expresada en Bq) en los **compartimentos de deposición inicial** (son los que se muestran en figura 13, en el recuadro identificado como PIS, excepto el 10 y el 13). Los IDF dependen: a) Características aerodinámicas de los aerosoles -relacionadas con su tamaño y forma-, normalmente se utiliza como parámetro de esta característica el AMAD que se expresa en μm , b) Parámetros fisiológicos del individuo -relacionados con el grupo de edad del individuo, su sexo, incluso con sus características étnicas- y c) Tasa de inhalación, esta depende de las características del individuo y del tipo de actividad que está realizando (dormido, sentado, realizando un trabajo pesado, etc.) .

La forma de calcular los IDF se describe en la ICRP 66. El método es laborioso (una descripción detallada puede encontrarse en SD-INDAC/01/02) y raramente será necesario emplearlo. Para la mayoría de los casos de interés los **IDF** están tabulados, por ejemplo, la ICRP 66 en su ANEXO F, los incluye para la práctica totalidad de los casos que puedan presentarse en la práctica. Dicho anexo, no incluye separadamente los valores para cada uno de los compartimentos sino que establece agrupaciones de compartimentos. En concreto, para un AMAD determinado el ANEXO F da los factores de deposición inicial en AI, bb_{slow} , $bb_{\text{fast+sec}}$, BB_{slow} , $BB_{\text{fast+sec}}$, ET2 y ET1 que denominaremos respectivamente: IDF_{AI} , $IDF_{bb(\text{show})}$, $IDF_{bb(\text{fast+sec})}$, $IDF_{BB(\text{show})}$, $IDF_{BB(\text{fast+sec})}$, IDF_{ET1} , y $IDF_{ET2(\text{region})}$. Sin embargo necesitamos conocer: IDF_{AI1} , IDF_{AI2} , IDF_{AI3} , IDF_{bb1} , IDF_{bb2} , $IDF_{bb\text{seq}}$, IDF_{BB1} , IDF_{BB2} , $IDF_{BB\text{seq}}$, IDF_{ET1} , IDF_{ET2} , IDF_{ET2} y IDF_{ET1} . La relación entre unos y otros puede establecerse a través de las siguientes equivalencias deducidas de la información dada en la ICRP 66. En concreto, se basan en la tabla 17.B de la ICRP 66 que da las fracciones en las que se descompone la cantidad depositada en cada región (por ej.: de lo depositado en la región AI el 30% va al compartimento AI1, el 60% al compartimento AI2 y el 10% al compartimento AI3).

En lo que sigue denotaremos a las fracciones de deposición inicial: IDF_i , con $i = 1, \dots, 16$ donde los subíndices representa el número del compartimento correspondiente representado en la Figura 13. En nuestro modelo hemos identificado a la sangre (B) como compartimento 14 y al estomago (ST) como compartimento 15.

Región **AI**:

$$IDF_1 = IDF_{AI1} = 0.3 IDF_{AI}; IDF_2 = IDF_{AI2} = 0.6 IDF_{AI}; IDF_3 = IDF_{AI3} = 0.1 IDF_{AI};$$

Región **bb**:

$$IDF_4 = IDF_{bb1} = 0.993 IDF_{bb(\text{fast+sec})} - 0.007 IDF_{bb(\text{show})};$$

$$IDF_5 = IDF_{bb2} = IDF_{bb(\text{show})};$$

$$IDF_6 = IDF_{bbseq} = 0.007 IDF_{bb(fast+sec)} + IDF_{bb(show)};$$

Región **BB**:

$$IDF_7 = IDF_{BB1} = 0.993 IDF_{BB(fast+sec)} - 0.007 IDF_{BB(show)};$$

$$IDF_8 = IDF_{BB2} = IDF_{BB(show)};$$

$$IDF_9 = IDF_{BBseq} = 0.007 IDF_{BB(fast+sec)} + IDF_{BB(show)};$$

Región **ET2**:

$$IDF_{11} = IDF_{ET2} = 0.9995 IDF_{ET2(region)}$$

$$IDF_{12} = IDF_{ETseq} = 0.0005 IDF_{ET2(region)}$$

Compartimento **ET1**:

IDF_{ET1} (se obtiene directamente del ANEXO F). Nota en la ICRP 66 da a este compartimento el número 14, en nuestro caso preferimos no asignarle ningún número pues su tratamiento, como se verá mas adelante, es independiente del resto del tracto respiratorio

Matriz de deposición inicial

Con la información anterior elaboramos la matriz de deposición inicial, que es $IDF = (IDF_1, \dots, IDF_9, 0, IDF_{11}, IDF_{12}, 0, 0, 0)$, obsérvese que $IDF_i = 0$ para $i = \{10, 13, 14, 15\}$ (recuérdese que 14 corresponde a B y 15 a ST), pues en ellos no hay deposiciones desde el exterior. Si suponemos que se inhala una cantidad total In , la cantidad total depositada en cada compartimento en $t = 0$, será $\mathbf{x}_0 = In \mathbf{IDF}$. Donde \mathbf{x}_0 podemos interpretarlas como condiciones iniciales, y corresponde a \mathbf{x}_0 en la ecuación (3).

PROCESOS DE REMOCIÓN DEL MATERIAL DEPOSITADO EN LOS PULMONES.

Una vez conocidas las Fracciones de Deposición (**IDF**) iniciales en cada órgano, comienza el proceso de metabolización del material incorporado. Desde su deposición inicial en los compartimentos de deposición inicial el material experimenta dos procesos: un proceso de transporte hacia otros órganos y la absorción en la sangre. Los describimos a continuación:

a) El transporte de las partículas se produce cuando la partícula queda atrapada en la película líquida (mucus) que recubre todas las paredes internas del tracto respiratorio y por movimientos ciliares es arrastrada hacia el exterior del tracto respiratorio a través de sucesivos órganos. Existe un cierto número de partículas que quedan atrapadas o incrustadas (*sequestered* en la terminología de ICRP-66) en las primeras capas

epiteliales de las paredes respiratorias, y en este caso no sufren transporte. Otras partículas que no son transportadas son las retenidas en los pasajes anteriores de la nariz, para las cuales el modelo establece que la única forma en que se limpian de dicha zona es por procesos extrínsecos, esto es, por que el individuo contaminado se limpie la nariz o estornude.

b) La absorción tiene lugar cuando el material de la partícula pasa a formar parte del torrente sanguíneo. Todas las paredes de los órganos que componen el Tracto Respiratorio, excepto el llamado ET1 (nariz y pasajes nasales anteriores), están regadas por sangre que entra por millones de capilares hasta las células más superficiales. Una partícula adherida a las paredes de alguno de estos órganos puede llegar a una zona regada por capilares, entrando así en contacto con el plasma sanguíneo y disolviéndose en él. La asimilación en la sangre, también se puede producir cuando pequeñas partículas (generalmente de menor tamaño que algunos nm) son arrastradas en suspensión en el plasma sanguíneo. Cada nucleido tendrá una velocidad de absorción en sangre característica. ICRP-66 clasifica los nucleidos en tres grupos según esta velocidad:

- nucleidos de velocidad de absorción rápida o F (“fast”)
- nucleidos de velocidad de absorción moderada o M (“moderate”)
- nucleidos de velocidad de absorción lenta o S (“slow”)

Para comprender en su globalidad el proceso biológico se debe tener en cuenta que en todo momento se están produciendo a la vez los fenómenos de absorción y de transporte, y que también ciertas partículas de material están quedando atrapadas o aisladas, bien en las primeras capas de células de las paredes interiores, bien en los intersticios de las prolongaciones ciliares de las células más superficiales. Estas partículas posteriormente pasan a quedarse retenidas en los nódulos linfáticos y ya no sufren el proceso de transporte, por lo que, en los casos de metabolización lenta, permanecen un largo tiempo en algunos órganos hasta que son absorbidas por la sangre.

MODELO BIOCINÉTICO

El modelo biocinético corresponde al diagrama de flujo de la figura 13. Los coeficientes de transferencia se asumen constantes. La realidad es más compleja, pues, al menos en algunos casos estos coeficientes son variables. Por ejemplo, según ICRP-66 se ha observado que el UO_2 depositado en las paredes del tracto respiratorio de animales de laboratorio se transporta más rápidamente en las primeras horas tras la incorporación que en instantes posteriores como días o semanas. La ICRP 66 evita esta dificultad proponiendo una partición ficticia de los distintos órganos del tracto respiratorio, a fin de modelar todo el proceso creando una serie de compartimentos ficticios. En efecto, según se observa en la Figura 13, en este modelo existen dieciséis compartimentos, catorce de los cuales son propiamente los del tracto respiratorio. De estos catorce, cuatro de ellos pertenecen a la región extratorácica y diez más a la torácica. Tanto en la región extratorácica como en la torácica aparecen algunos órganos (en este caso

ficticios) con el subíndice “seq” (de sequestered). Estos compartimentos tratan de modelizar fielmente la fracción de actividad que se queda retenida indefinidamente en las primeras capas celulares de las paredes de las vías respiratorias.

Tabla 2 Tasas de transporte del material depositado de unos órganos a otros

Coef. Transferencia.	Desde	Hasta	Valor (d⁻¹)
$k_{1,4}$	AI ₁	bb ₁	0.02
$k_{2,4}$	AI ₂	bb ₁	0.001
$k_{3,4}$	AI ₃	bb ₁	0.0001
$k_{3,10}$	AI ₃	LN _{TH}	0.00002
$k_{4,7}$	bb ₁	BB ₁	2
$k_{5,7}$	bb ₂	BB ₁	0.03
$k_{6,10}$	bb _{seq}	LN _{TH}	0.01
$k_{7,11}$	BB ₁	ET ₂	10
$k_{8,11}$	BB ₂	ET ₂	0.03
$k_{9,10}$	BB _{seq}	LN _{TH}	0.01
$k_{11,15}$	ET ₂	Tracto GI	100
$k_{12,13}$	ET _{seq}	LN _{ET}	0.001
$K_{ET1,env}$	ET ₁	Exterior	1

Estas tasas de transporte son las que posteriormente se habrán de introducir en las ecuaciones diferenciales (junto con la tasa de absorción que se verá a continuación) para obtener las funciones de retención de actividad en cada órgano del tracto respiratorio.

Absorción de Partículas

Las partículas retenidas en los órganos van entrando en contacto con la corriente de sangre de los capilares que rodean las paredes del tracto respiratorio y van siendo absorbidas a una tasa determinada (también dada en d⁻¹ en ICRP-66). La velocidad de absorción de actividad en la sangre ocurre, para un compuesto determinado, a la misma tasa en todos los órganos del sistema (excepto en la región ET₁, en la cual no se considera la absorción). Durante el proceso de absorción en la sangre hay una parte del material que pasa directamente, pero hay otra pequeña fracción que puede llegar a formar un estado intermedio llamado “estado ligado” en el cual todavía no pasa al torrente sanguíneo. En este estado, la partícula ya no sufre transporte hacia otros órganos, y solamente desaparece por disolución en la sangre.

Independientemente de la velocidad a la que se produzca, la absorción en la sangre es esencialmente un proceso de dos etapas: (a) Las partículas se disocian en forma de un material que puede ser asimilado por la sangre, a esta fase se le llama disolución, aunque puede haber otros procesos implicados en ella., (b) Las partículas disociadas pasan al plasma sanguíneo, a esta fase se le llama asimilación.

La fase de disolución altera inevitablemente la forma fisicoquímica del material, lo cual explica que las tasas de absorción observadas en laboratorio tiendan a cambiar con el tiempo. Para tener en cuenta esta dependencia temporal de la disolución se asume que una fracción del material depositado se disuelve rápidamente y el resto lo hace de forma más lenta. Para representar este proceso la ICRP 66 usa el modelo representado en la Figura 14. En dicho modelo, el material depositado en el tracto respiratorio es asignado al compartimento llamado “Partículas en estado inicial” (PIS en inglés) que se disuelve con una constante s_p hacia el torrente sanguíneo. Simultáneamente existe a su vez una transferencia, con una tasa s_{pt} hacia el compartimento denominado “Partículas en estado transformado” (PTS en inglés), desde el que a su vez son trasferidas hacia la sangre con una tasa s_t . Esto aplica a cada uno de los compartimentos representados en la Figura 12, excepto al ET_1 . Podemos considerar que cada compartimento realmente está formado por dos compartimentos uno en el denominado estado inicial y otro en el estado transformado. La entrada desde el exterior se produce exclusivamente en los compartimentos en estado inicial. Los compartimentos en estado transformado podemos considerarlos compartimentos “espejo” de sus correspondientes en el estado inicial. Las tasas de transferencia k_{ij} aplicables a los compartimentos en estado transformado (tabla 1) son las mismas que las aplicables a los compartimentos en estado inicial. El modelo final resultante es el que se muestra en la Figura 13.

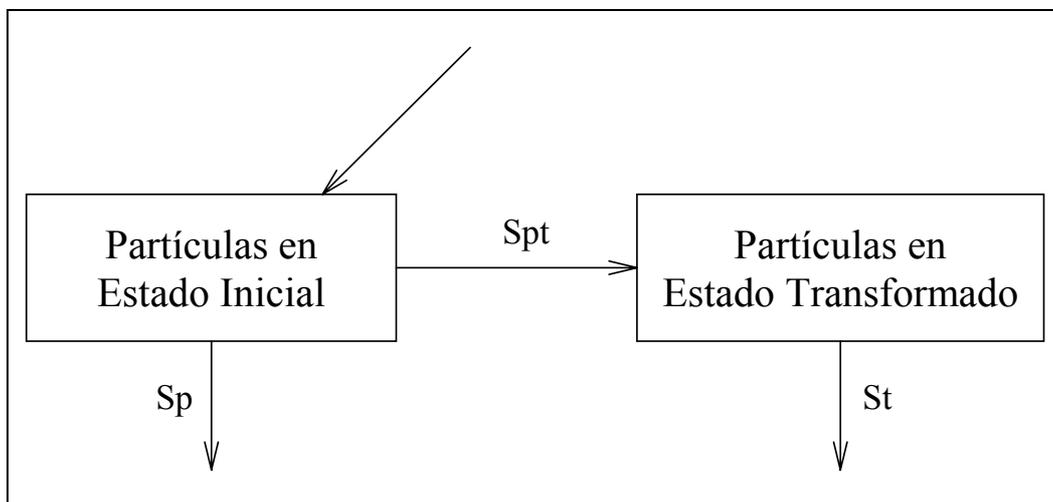


Figura 14 Modelización compartimental de la disolución temporal en el tracto respiratorio seguida por una transferencia hacia la sangre

Tasas de Absorción Típicas de nucleidos tipo “F”, “M” y “S”

El modelo de remoción del material depositado en las vías respiratorias que aparece en la Figura 13 es válido para cualquier tipo de nucleido. En este modelo, el material depositado sufre simultáneamente los procesos de transporte y absorción. El proceso de transporte es independiente del material de que se trate, pero no ocurre así con el proceso de absorción. En este último mecanismo de remoción, cada nucleido puede pasar a la sangre con una velocidad determinada según sea su forma química.

Las tasas de absorción para diferentes nucleidos muestran en la realidad experimental un gran rango de variación. En los estudios citados en el Anexo E de ICRP-66 se dan valores obtenidos en medidas in vitro de tejidos pulmonares de animales de laboratorio contaminados con diferentes compuestos. En dichos estudios se presenta un comportamiento muy diferente de unos materiales a otros. En un extremo, existen materiales que se absorben rápidamente y cuya tasa de absorción en sangre es al menos tan grande como la mayor tasa de transporte (100 d^{-1}), mientras que en el otro extremo, también hay materiales que se mantienen en el pulmón durante muchos años y que pueden llegar a tener tasas de absorción incluso menores de 0.0001 d^{-1} . Sin embargo, como se describió anteriormente, ICRP-66 simplifica tan amplio rango de variación y sólo considera tres velocidades típicas de absorción: rápida (F), moderada (M) y lenta (S). Las tasas de absorción F (fast), M (moderate) y S (slow) corresponden respectivamente con las denominadas D (days), W (weeks) y Y (years) que se definían en ICRP-30, aunque en el caso de ICRP-66 sólo se consideran para el proceso de absorción y no para todo el proceso de remoción considerado en su conjunto.

Es preciso resaltar que las categorías F, M y S son propias del compuesto que está formando el nucleido radiactivo, y no del propio nucleido en sí. Dicho de otro modo, un nucleido puede adoptar diferentes categorías de absorción dependiendo del tipo de compuesto que esté formando. Un ejemplo es el del Cobalto-60, que se comporta como un nucleido tipo S (velocidad de absorción lenta) cuando está formando óxidos o hidróxidos y tipo M (velocidad de absorción moderada) cuando forma otro tipo de compuesto. Otros nucleidos, por contra, forman normalmente compuestos de una categoría de absorción determinada, como por ejemplo el Cesio-137, que siempre se considera del tipo de absorción rápida en sangre.

Las categorías de absorción F, M y S corresponden en el modelo a unos parámetros s_p , s_{pt} y s_t . A estos parámetros se les asigna unos valores por defecto siempre y cuando no se tenga información específica de cada material. La Tabla 3 contiene los valores por defecto de estos parámetros que son los que se han de aplicar en el modelo general de la Figura 13.

En resumen, podemos considerar que la actividad retenida $x_i(t)$ en un compartimento i es función de la cantidad inhalada I_0 , del AMAD (mediana del diámetro aerodinámico de los aerosoles de la actividad incorporada por inhalación) y de la forma química M (normalmente clasificado en tres grupos según su metabolización: F –Fast-, M –Medium- o S –Slow-) en la que se presenta el isótopo inhalado y de su constante de desintegración.

$$x_i(t) = f_i(I_0, \text{AMAD}, M, \lambda_R, t) \quad (9)$$

Tabla 3 Valores por defecto de los parámetros de absorción para materiales tipo F, M y S

<u>Velocidad de absorción</u>	F	M	S
Fracción disuelta rápidamente, f_r	1	0.1	0.001
Tasa de disolución desde Estado Inicial (d^{-1}), s_p	100	10	0.1
Tasa de Transformación (d^{-1}), s_{pt}	0	90	100
Tasa de disolución desde Estado Transformado (d^{-1}), s_t	–	0.005	0.0001

RESOLUCIÓN

Los criterios descritos se han aplicado a la resolución del modelo de la ICRP 66 del tracto respiratorio. El sistema completo se ha dividido en dos sistemas: ET1 y P

1. **Sistema ET1.** Se resuelve de forma independiente como un sistema monocompartimental

2. **Sistema P.** (Corresponde a todo el tracto respiratorio excepto ET1). Está dividido en dos subsistemas (P1 y P2), ambos finalizan en los compartimentos B (sangre o fluidos extracelulares) y ST (estómago, que es el primer compartimento de GI) que son considerados como compartimentos de acumulación.

2.1 **Subsistema P1** (identificado como PIS-partículas en estado inicial- en Figura 13) cuya matriz compartimental se denomina **A1**. La retención en cada compartimento, supuesta una incorporación puntual, I_0 en $t = 0$ está dada por

$$\mathbf{q}_{A1}(t) = I_0 \mathbf{IDF} e^{tA1} \quad (10)$$

2.2 **Subsistema P2** (identificado como PTS, partículas en estado transformado, en la Figura 13). Su matriz compartimental se denomina **A2**. Desde cada compartimento en PIS hay transferencia hacia PTS con una tasa s_{pt} , similar para todos los compartimentos, lo que supone una entrada hacia i' desde i dada por $b_{i'}(t) = s_{pt} q_i(t)$, la retención en PIS es

$$\mathbf{q}_{A2}(t) = s_{pt} \int_0^t e^{(t-\tau)A2} \mathbf{q}_{A1}(\tau) d\tau \quad (11)$$

que puede ser resuelta aplicando la regla dada por (3d).

La división de un compartimento i en PIS y otro compartimento espejo i' en PTS es sólo a efectos matemáticos. Cada par $i-i'$ fisiológicamente debe ser considerado un solo compartimento. Por tanto, la retención en cada compartimento de P será $\mathbf{q}_A(t) = \mathbf{q}_{A1}(t) + \mathbf{q}_{A2}(t)$. La solución a esta expresión para el caso puntual, teniendo en cuenta además la desintegración radiactiva, tiene la forma:

$$x_i(t) = I_0 \sum_{j,k} (IDF_j(p) e^{-a_{jk}(m)t}) e^{\lambda_R t} \quad (12)$$

El valor I_0 representa la actividad inhalada en $t = 0$, λ_R es la constante de desintegración para el isótopo para el que se realiza el cálculo. Los coeficientes IDF_j son función de p , siendo p el AMAD, puesto que que el cálculo se hace para un AMAD concreto estos factores son constantes. Los factores $a_{jk}(m)$ son función del tipo de metabolización pero, al igual que antes, los cálculos habitualmente se realizan para un tipo de metabolización concreto y por tanto toman valores constantes.

Una forma alternativa de resolver el modelo del tracto respiratorio es descomponerlo en ramas catenarias y aplicar la ec. (7). El método es bastante tedioso (para los casos más complicados que son M y S, se requiere definir más de de 100 ramas catenarias). Sin embargo una vez desarrollado es muy eficiente desde el punto de vista computacional.

En el caso que se desee calcular la retención en un órgano o región determinada basta con sumar la retención calculada para cada uno de los compartimentos que lo constituyen. Por ejemplo, la retención pulmonar será la suma de la retención en los compartimentos 1 a 10.

Una denominación frecuentemente utilizado es la de **función de retención**, $r_i(t)$, ésta se obtiene simplemente haciendo $I_0 = 1$, es decir nos da la retención en un compartimento o región concreta asumiendo una incorporación unidad en $t = 0$. Las ICRP y otras publicaciones, dan habitualmente las **fracciones de retención**, que son los valores que toma la función de retención para determinados valores de t . La forma de la función de retención para un AMAD determinado y una solubilidad concreta es la siguiente:

$$r_i(t) = \sum_{j,k} (IDF_j e^{-a_{jk} t}) e^{\lambda_R t} \quad (13)$$

El programa **Biokmod** (Sánchez G, 2004) dispone de una utilidad, que se describe en el ANEXO B, destinada a la resolución del modelo del tracto respiratorio de la ICRP 66 que permite obtener tanto las funciones de retención como las fracciones de retención. En concreto, para el caso de AMAD 5 μm , metabolización S, utilizando los parámetros estándar del trabajador de referencia, da la siguiente función de retención:

$$r_{Lungs}[AMAD5, S, \lambda_R, t] = 0.0100881 e^{-10.0t} + 0.007959 e^{-2.00t} + 0.01031 e^{-0.0301t} + 0.01614 e^{-0.0201t} + 0.03191 e^{-0.0011t} + 0.00443 e^{-0.00022t} + 0.001087 e^{-0.0001t} \text{ Exp } (-t \text{ Ln } (2) / \lambda_R)$$

La ecuación anterior, entre otras aplicaciones prácticas, es útil para estimar la incorporación I (supuesta desconocida) por un individuo al que se le ha medido la retención pulmonar con un contador de radiactividad pulmonar (CRC).

Supongamos que el CRC nos da m Bq de un isótopo determinado un tiempo t , conocido, después de la incorporación. Entonces, la actividad incorporada podemos estimarla haciendo

$$I = \frac{m}{r_{Lungs}(t)} \quad (14)$$

Casos tan claros no son los más frecuentes. Por ejemplo, puede ser desconocido además de I , el AMAD p , en estos casos será necesario el empleo de técnicas de ajuste no lineal y será necesarias varias medidas con el CRC realizadas en t diferentes.

Ejemplo.- Supongamos que tras una inhalación accidental en $t = 0$ de UO_2 , enriquecido en U-235 al 4.4%, se han realizado con un CRC varias medidas de actividad pulmonar A_j . Los resultados son los siguientes: $\{\{10, 726\}, \{20, 666\}, \{30, 618\}, \{40, 579\}, \{50, 548\}, \{60, 522\}, \{70, 501\}, \{80, 484\}, \{90, 469\}, \{100, 457\}\}$, siendo $\{j, A_j\}$ donde j indica los días transcurridos desde la inhalación. Se desea estimar la actividad inhalada y el AMAD de los aerosoles. El resultado se muestra en la Figura 15.

```
Out[29]= {BestFitParameters → {inp → 17590.6, p → 7.2072},
          ParameterCITable → inp      Estimate   Asymptotic SE   CI
                             p        17590.6     299.836        {16899.2, 18282.} ,
                             p         7.2072     0.102089       {6.97178, 7.44261}
          EstimatedVariance → 0.0750336,
          ANOVATable → Error      DF      SumOfSq      MeanSq
          Model                2      3.17465 × 106  1.58733 × 106
          Error                 8      0.600269      0.0750336
          Uncorrected Total     10     3.17465 × 106
          Corrected Total       9      72162.
          AsymptoticCorrelationMatrix → { 1.      0.999959
          0.999959  1. },
          FitCurvatureTable → Max Intrinsic      Curvature
                             Max Parameter-Effects 0.00003245
                             95. % Confidence Region 2.66326
                             0.473568
```

Figura 15 Resultado obtenido con **Biokmod** supuesta una incorporación inp desconocida, con un AMAD p también desconocido. Se han utilizado, datos (simulados), de medidas de CRC.

INTERCONEXIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO CON EL TRACTO GI Y LOS COMPARTIMENTOS SISTÉMICOS

El tracto respiratorio, salvo en el valor de algunos parámetros, tiene un modelo biocinético común para todos los isótopos, lo mismo ocurre con el tracto gastrointestinal (GI) – en la actualidad aplica modelo de la ICRP 30 que se espera sea modificado en 2005-. Para el resto del cuerpo los modelos son específicos por grupos de elementos. En la publicación ICRP Database (ICRP, 2001) se recopila todos los modelos biocinéticos compartimentales aplicables en la actualidad. Conceptualmente podemos definir un modelo global, representado en la Figura 16, aplicable a cualquier elemento, consta de una parte común que incluye el tracto respiratorio (TR) y el gastrointestinal (GI) y una parte específica para cada tipo de elemento.

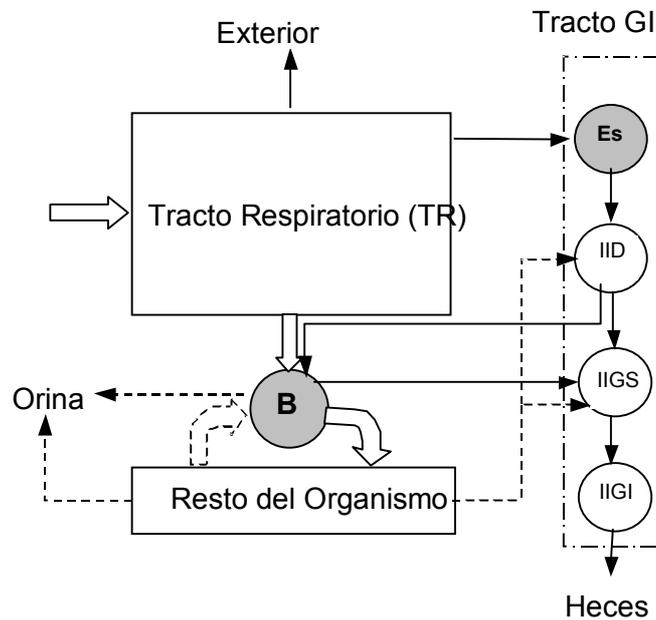


Figura 16.- Modelo global de la ICRP 66 y 78. Las flechas de trazos indican que el flujo en ese sentido se da sólo en algunos isótopos. El compartimentos B corresponde a los “Fluidos extracelulares” (usualmente la sangre) y el Es al estómago

La solución obtenida para el TR puede utilizarse directamente (sin necesidad de plantear un modelo compartimental que lo incluya). La técnica consiste en sustituir todo el tracto respiratorio por una entrada hacia el compartimento B y otra hacia ST. Para calcular éstas se parte de la retención en B y ST obtenida en el apartado anterior y que tiene la forma $q_B^{Ac}(t) = d_B - \sum_s d_s e^{-c_s t}$ y $q_{ST}^{Ac}(t) = d_{ST} - \sum_r d_r e^{-c_r t}$. Aplicando el criterio 1, se obtiene que la entrada hacia ST y B está dada por $b_{ST}(t) = \partial q_{RT,ST}(t) / \partial t = \sum_r c_r d_r e^{-c_r t}$ y $b_B(t) = \partial q_{RT,B}(t) / \partial t = \sum_s c_s d_s e^{-c_s t}$. En (3), numerando B como 1 y ST como n , se hace:

$\mathbf{b}(\tau) = \left(\sum_r c_r d_r e^{-c_r \tau}, 0, \dots, 0, \sum_r c_r d_r e^{-c_r \tau} \right)$ y $e^{(t-\tau)\mathbf{A}} \left(\sum_r c_r d_r e^{-c_r \tau}, 0, \dots, 0, \sum_r c_r d_r e^{-c_r \tau} \right)$, cuyo desarrollo es un vector en el que los elementos son suma de exponenciales o ceros y es posible aplicar la regla (3d) a la resolución de (3). La matriz \mathbf{A} en este caso corresponde al modelo del isótopo concreto que se modeliza.

Hasta aquí no se ha tenido en cuenta la desintegración radiactiva; ésta se incluirá en la solución final aplicando $\mathbf{q}_R(t) = \mathbf{q}(t) \text{Exp}(-\lambda_R t)$ donde λ_R es la constante de desintegración del isótopo.

El programa *Biokmod* (Sánchez G, 2004) dispone de una utilidad ANEXO C, destinada a la resolución de los modelos vigentes de la ICRP.

DOSIMETRÍA DEL TRACTO RESPIRATORIO

La dosis producida en el tracto respiratorio por la inhalación de una cantidad I_0 en el instante $t = 0$ debe tener en cuenta el efecto que dichas partículas tendrán en el cuerpo humano a lo largo de toda la vida de la persona. Para ello, se aplica la ecuación que usualmente se utiliza para calcular la dosis equivalente comprometida.

Se define dosis equivalente efectiva $H_T(\tau)$ a un órgano o tejido T como la integral en el tiempo de la tasa de dosis equivalente instantánea a lo largo de un periodo τ como consecuencia de una inhalación I_0 en $t = 0$. En definitiva lo que tendremos es la dosis equivalente total que se producirá en el órgano o tejido en el periodo τ , siendo $\tau = t_f - t_0$ donde t_0 es la edad del individuo en el momento de la incorporación y t_f es la esperanza media de vida. Normalmente se toma $\tau = 50$ años, para individuos adultos mayores de 18 años. La ecuación que calcula lo anterior es

$$H_T(\tau) = \int_0^\tau \sum_j x_j(t) SEE(T \leftarrow S; t)_j dt \quad (15)$$

donde:

$x_j(t)$ es la actividad, en Bq, del nucleido R presente en el compartimento j en el instante t . A partir de ella calculamos las desintegraciones $U_{s,j}(\tau)$ producidas en el compartimento j durante el periodo τ para lo que empleamos la ecuación

$$U_{s,i}(\tau) = \int_0^\tau x_i(t) dt \quad (16)$$

$SEE(T \leftarrow S)$ es la energía específica efectiva que se deposita en T como consecuencia por cada desintegración producida en los j órganos fuente S , donde representa los órganos o tejidos cuyas radiaciones llegan a T , incluido el propio T .

$SEE(T \leftarrow S)$ se expresa en Sv/(Bq s) y se calcula como sigue

$$SEE(T \leftarrow S) = 1.6 \cdot 10^{-13} \frac{1}{m_T} \sum_R Y_R E_R w_R AF(T \leftarrow S)_R \quad (17)$$

donde:

Y_R = Rendimiento de la radiación R por transformación nuclear, en $(\text{Bq s})^{-1}$.

E_R = Energía de la radiación R en MeV/Transformación

w_R = Factor de ponderación de la radiación tipo R (normalmente se aplica un factor 20 para emisiones alfa, y para gammas y electrones 1).

$AF(T \leftarrow S)_R$ = Fracción adsorbida en T por cada transformación en S para la radiación R .

m_T = Masa del órgano o tejido T , en kg (Para el tracto respiratorio estos factores, para alfa, beta y electrones, se pueden obtener del ANEXO H de la ICRP 66).

Los valores de los SEE pueden cambiar con el tiempo, especialmente durante los primeros años de la vida de una persona donde la masa y características de sus órganos van variando. No obstante para individuos adultos que es para la situación más frecuente para la que se realizan los cálculos los valores de SEE los podemos asumir constantes. Por tanto

$$H_T(\tau) = \sum_j U_{s,j}(\tau) SEE(T \leftarrow S)_j \quad (18)$$

La ICRP 66 establece para el tracto respiratorio los factores de ponderación de dosis w_T que se muestran en la Tabla 4 (Naturalmente, si después se desea calcular la dosis efectiva habrá que multiplicar a su vez por el factor de ponderación del órgano, que en el caso del pulmón es 0.12).

Tabla 4 Factores de ponderación a asignar a los diferentes tejidos del tracto respiratorio

Órgano o Tejido	Factor de ponderación del tejido w_T
Región extratorácica	
ET ₁ (nariz)	0.001
ET ₂ (pasajes nasales posteriores, laringe, faringe y boca)	0.999*
LN _{ET} (nódulos linfáticos)	0.001
Región torácica	
BB (bronquios)	0.333
bb (bronquiolos)	0.333
AI (alveolos e intersticios alveolares)	0.333
LN _{TH} (nódulos linfáticos)	0.001

* Debido al redondeo, el total para la región extratorácica no es exactamente 1, lo cual no es significativo para los propósitos de este Documento.

Ejemplo.- Mostramos como ejemplo el cálculo de las dosis equivalentes en el tracto respiratorio producidas en un individuo adulto por la inhalación de uranio 234 de AMAD $5\ \mu\text{m}$ en forma de UO_2 (metabolización S).

El ^{234}U es un emisor alfa (las emisiones gamma son despreciables), la práctica totalidad corresponde a una energía de 4.76 MeV. La desintegración del ^{234}U se realiza hacia el ^{230}Th con un periodo de $2.48 \cdot 10^5$ años que muy largo comparado con la vida de una persona, por lo que no es necesario tenerlo en cuenta en los cálculos. En resumen, consideramos que se trata de un emisor alfa puro, con una sola energía de 4.76 MeV.

La

Tabla 5 muestra los resultados parciales de los cálculos: La columna encabezada por “ Us ” corresponden a las desintegraciones totales producidas, en los distintos compartimentos, durante un periodo de 50 años. Se han calculado empleando la ec. (16) para cada uno de los compartimentos (si se desea puede usarse **Biokmod**). Los factores $AF(T\leftarrow S)$ se han obtenido del ANEXO H.1 de la ICRP 66, para la energía 4.76 MeV. La masa es la correspondiente a los distintos tejidos de un individuo adulto. La dosis equivalente, antes de ponderar, se calculan haciendo $Us \times AF(T\leftarrow S) \text{ MeV/dis} \times 1.6 \cdot 10^{-13} \times 20/m_T$ (el 20 corresponde al factor de ponderación de las partículas alfa). Los factores de peso w_T corresponden a los de la Tabla 4. El resultado obtenido nos da el factor de conversión de dosis aplicable al U-234 inhalado, con AMAD 5 y metabolismo S, o dicho de otra forma: es la la dosis equivalente producida por 1 Bq de U-234 inhalado por un adulto, con AMAD 5 y metabolismo S.

Aquí lo hemos realizado pasos a paso, en la práctica estos factores de conversión a dosis están tabulados para gran número de situaciones, sólo en situaciones no estándar será necesario aplicar el método aquí descrito.

Tabla 5 Calculo del factor de conversión dosis del U-234 (AMAD 5, tipo S)

<i>Blanco</i>	Fuente	Desint. (U _s)	AF(T←S)	Masa(kg)	Dosis equiv. (Sv)	w _T	Dosis equivalente ponderada, Sv
Extratorácica							
ET1	ET1	2.94E+04	0	2.00E-05	0.00E+00	0.001	0.00E+00
ET2	ET2	4.10E+02	0	0.00045	0.00E+00		
	ETseq	1.57E+04	0.142	0.00045	7.52E-05	1	7.52E-05
LNETH	LNETH	1.29E+05	1	0.015	1.31E-04	0.001	1.31E-07
<i>Total extratoracica</i>				1.59E-02			7.53E-05
Torácica (pulmones)							
BB basal	BB1(fast)	6.04E+02	0	0.00043	0.00E+00		
	BB2(slow)	1.70E+04	0	0.00043	0.00E+00		
	BBseq	1.06E+03	0.123	0.00043	4.64E-06		
	AI	4.62E+06	0	0.00043	0.00E+00		
					4.64E-06	0.1665	7.72E-07
BB secretory	BB1(fast)	6.04E+02	0.00965	0.00087	1.02E-07		
	BB2(slow)	1.70E+04	0.159	0.00087	4.74E-05		
	BBseq	1.06E+03	0.467	0.00087	8.70E-06		
	AI	4.62E+06	0	0.00087	0.00E+00		
					5.62E-05	0.1665	9.35E-06
bb	bb1(fast)	2.32E+03	0.238	0.002	4.21E-06		
	bb2(slow)	1.25E+04	0.243	0.002	2.32E-05		
	bbseq	6.58E+02	0.114	0.002	5.71E-07		
	AI	4.62E+06	0.000034	0.002	1.20E-06		
					2.92E-05	0.333	9.71E-06
AI	AI	4.62E+06	1	1.1	6.40E-05	0.333	2.13E-05
LNTH	LNTH	4.45E+05	1	0.015	4.51E-04	0.001	4.51E-07
						1	
<i>Total pulmones</i>							4.16E-05

REFERENCIAS

- Anderson, D.H. Compartmental analysis and tracer kinetics. Berlin: Springer-Verlag; 1983.
- SD-INDAC/01/02. Dosimetría Interna. Aplicación INDAC 2001. Iberinco
- Godfrey, K. Compartmental models and their application. London: Academic Press; 1983.
- International Commission on Radiological Protection. Human respiratory tract model for radiological protection. Oxford: Pergamon Press; ICRP Publication 66; 1994.
- International Commission on Radiological Protection. Individual monitoring for internal exposure of workers. Oxford: Pergamon Press; ICRP Publication 78; 1997.
- International Commission on Radiological Protection. ICRP Database of Dose Coefficients: Workers and Members of the Public. Version 2.0.1 (CD-ROM), 2001.
- Jazquez, J. A. Compartmental analysis in biology and medicine. Ann Arbor. The University of Michigan Press, 1985
- Polig, E. "Modeling the distribution and dosimetry of internal emitters: A review of mathematical procedures using Matrix Methods". Health Phys 81: 492-501; 2001.
- Sánchez G. "Método de resolución analítica de modelos biocinéticos con un gran número de compartimentos. Aplicación a los modelos de la ICRP 66 y 78" Radioprotección; Marzo 2003.
- Sánchez G y López-Fidalgo J. "Mathematical techniques for solving analytically large compartmental systems". Health Physics., 85 (2): 184-193; 2003.
- Sánchez G . "BIOKMOD applied to evaluate bioassay data". IRPA 11, Madrid, Mayo 2004.
- Skrable K.W.; French, C.; Chabot, G.; Major, A. "A general equation for the kinetics of linear first order phenomena and suggested applications". Health Physics 27:155-157; 1974.
- Skrable K.W.; Chabot, G.; French, La Bone T. "Intake Retention Functions and their Applications to bioassay and the estimation of internal radiation doses". Health Physics 55: 933-950; 1988.

ANEXO A.- SysModel un programa para resolver modelos compartimentales

El paquete *SysModel* facilita extraordinariamente la resolución de modelos compartimentales (está en la dirección web.: <http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html>, eligiendo “*Compartmental modeling*”). De hecho el usuario ni siquiera tiene que conocer ni el planteamiento ni a la resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales. A través de una sintaxis bastante sencilla el usuario puede definir el modelo, el programa genera las ecuaciones diferenciales y las resuelve, dando tanto las soluciones analíticas como la representación gráfica. La pantalla de acceso se muestra en la figura A.1.

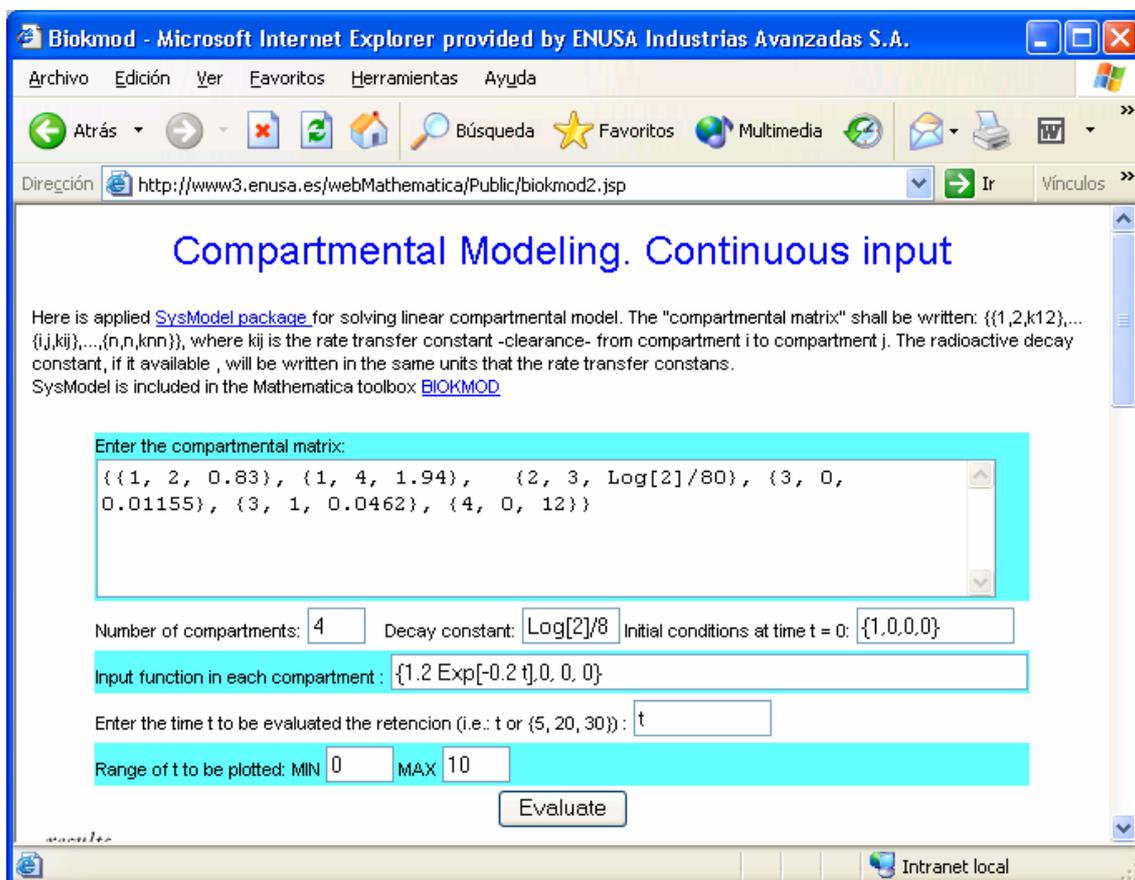


Figura A.1.- Pantalla de acceso al paquete *SysModel*. El ejemplo incluido corresponde al modelo de Iodo-131 asumiendo una incorporación de la forma $1.2 \text{Exp}(-0.2 t)$ a través del compartimento 1.

El usuario tiene que cumplimentar los distintos recuadros como sigue (véase fig. A.2):

1. Tasas de transferencia entre los compartimentos.- Se introducen en el recuadro que dice "Enter the compartmental matrix" con el siguiente formato $\{\{1, 2, k_{12}\}, \dots, \{i, j,$

- $k_{ij}\}, \dots\}$, donde i es el compartimento origen del flujo y j el compartimento destino, y k_{ij} es la tasa de transferencia de i a j . Sólo es necesario indicar los compartimentos entre los que hay transferencias.
2. Constante de desintegración radiactiva.- Se introduce en la casilla “Decay constant” (en el caso de que no se trate de un isótopo radiactivo se escribe 0). Debe tener las mismas unidades que las tasas de transferencia.
 3. Condiciones iniciales.- Se introducen en la casilla “Initial conditions” con el siguiente formato: $\{x_1(0), \dots, x_i(0), \dots, x_n(0)\}$ donde $x_i(0)$ corresponde al contenido en el compartimento i en $t=0$.
 4. Funciones de entrada. - Se introduce en la casilla “Input function...” con el siguiente formato: $\{f_1(t), \dots, f_i(t), \dots, f_n(t)\}$ donde $f_i(t)$ corresponde a la función de entrada en el compartimento i , si no hay entrada simplemente se escribe 0.
 5. Información sobre el periodo para el que quiere que se hagan los cálculos y la representación gráfica.- Se introducirá en los recuadros correspondientes de la fig. 2. Si se prefiere se puede optar por dejar la solución en función del tiempo t

Una descripción más detallada de la entrada puede encontrarse en la ayuda que incluye el programa.

Vamos a mostrar un ejemplo de cómo puede usarse el programa. Para ello utilizaremos el modelo biocinético del yodo representado en la figura 1. El compartimento 1 corresponde a la sangre, el compartimento 2 representa al tiroides y el compartimento 3 al resto del cuerpo. El modelo en total consta de cuatro compartimentos, una entrada que se hace a través del compartimento 1 y dos salidas, una a través del compartimento 3 y otra desde el (4). Los coeficientes de transferencia (ICRP 78, ref.: [6]) para varones son los siguientes (en d^{-1}): $k_{10} = 1.9404$, $k_{12} = 0.8316$, $k_{23} = 0.0086625$, $k_{30} = 0.01155$ y $k_{31} = 0.0462$. Supondremos que en el compartimento 1 la cantidad retenida en $t = 0$ es 1, y en el resto es 0, que equivale a tomar como condición inicial $q_1(0) = 1$, $q_2(0) = q_3(0) = q_4(0) = 0$. Suponemos que se trata de I-131 cuyo periodo de semidesintegración es 8 días. Suponemos que la entrada en el compartimento 1 está dada por la función $1.2 \text{Exp}[-0.2 t]$ (obsérvese que se emplean corchetes en vez de paréntesis). Introducimos estos datos según la sintaxis antes descrita (corresponde al ejemplo utilizado en la figura A.1).

En la figura A.2 se muestra la salida que da el programa al ejemplo de la figura A.1. Se puede observar que el propio programa genera las ecuaciones diferenciales del modelo, da la solución analítica (retención en cada compartimento), representación gráfica para el periodo elegido y desintegraciones totales en cada compartimento.

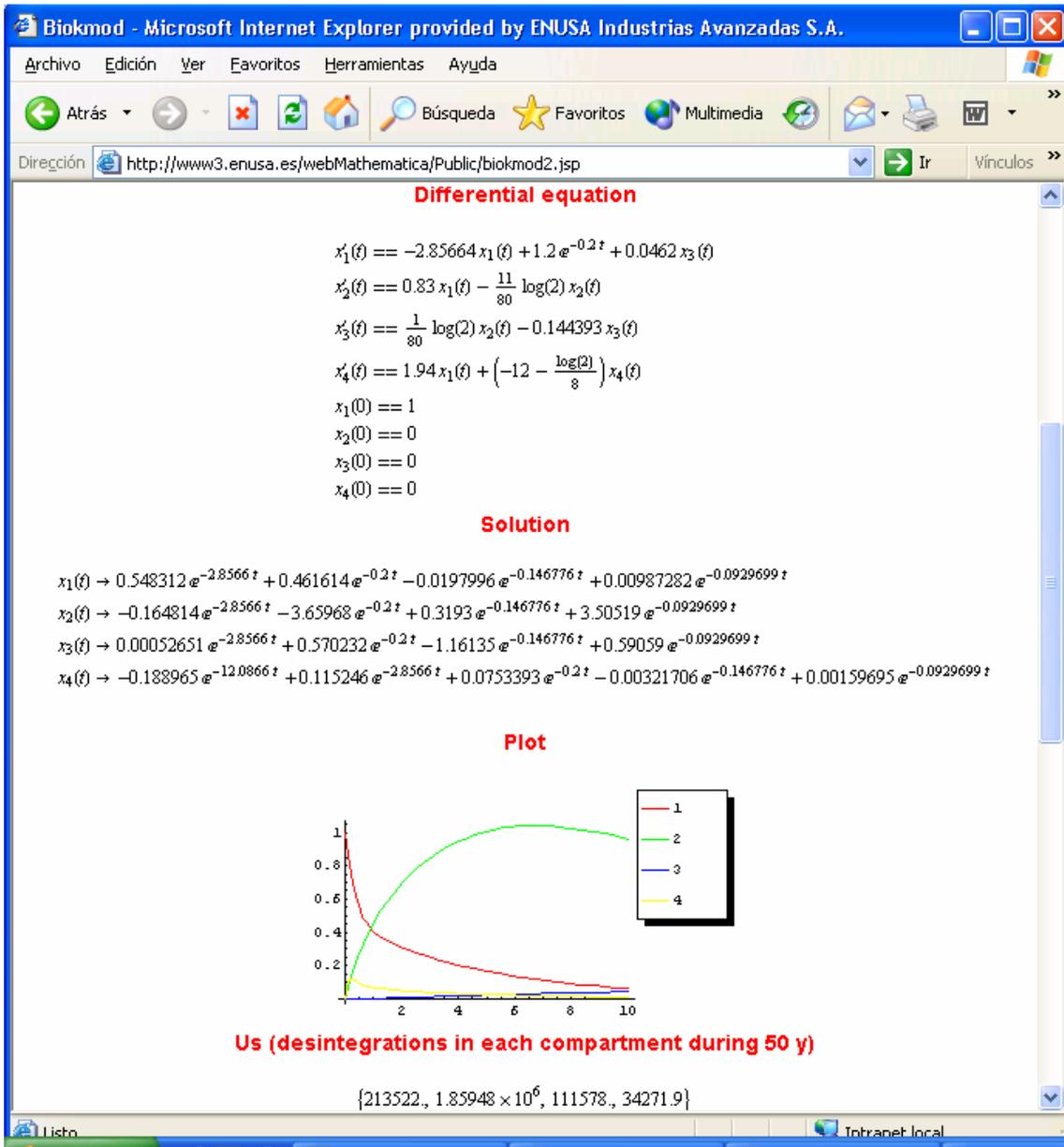


Figura A.2.- Salida que da el programa al ejemplo introducido en la figura A.1.

ANEXO B.- RespTract un programa para resolver el modelo del tracto respiratorio (ICRP 66)

El paquete *RespTract* permite resolver el modelo del tracto respiratorio de la ICRP 66. (está en la dirección web.: <http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html>, eligiendo “*Respract*”).

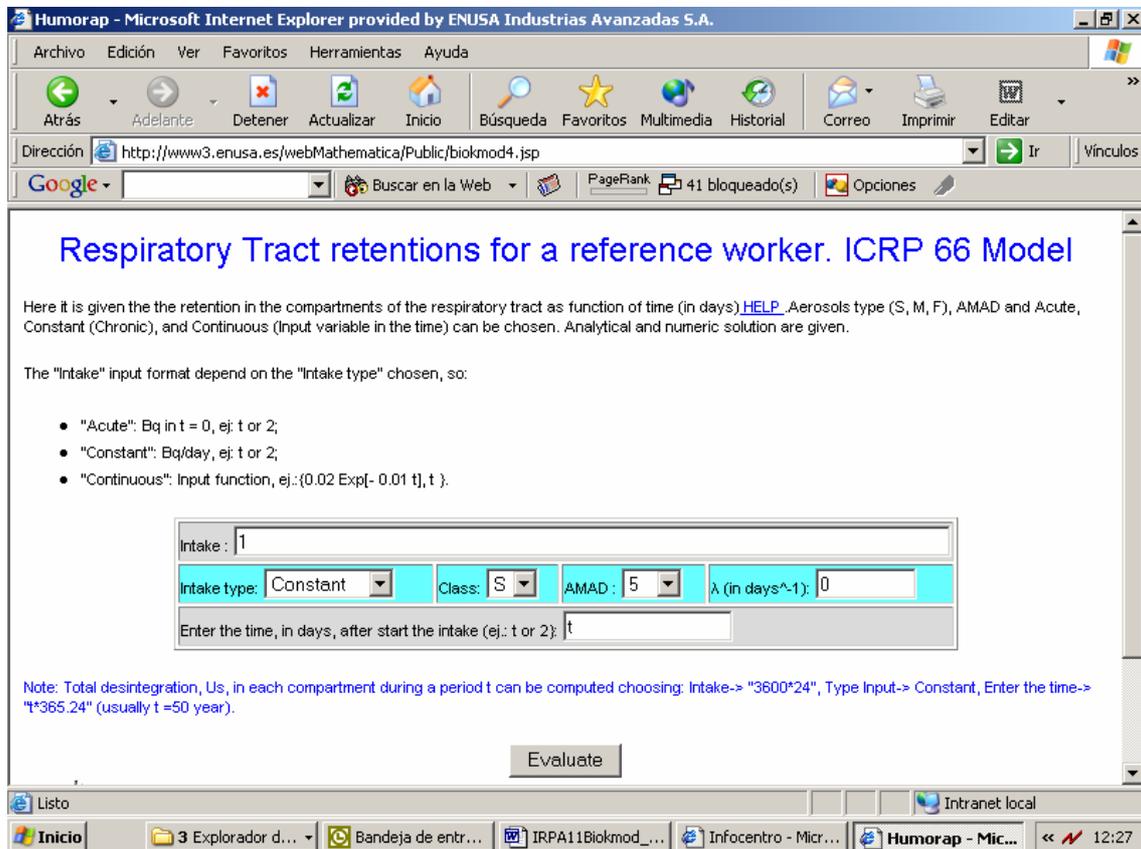


Figura B.1. Pantalla de entrada a la opción Respiratory Tract.

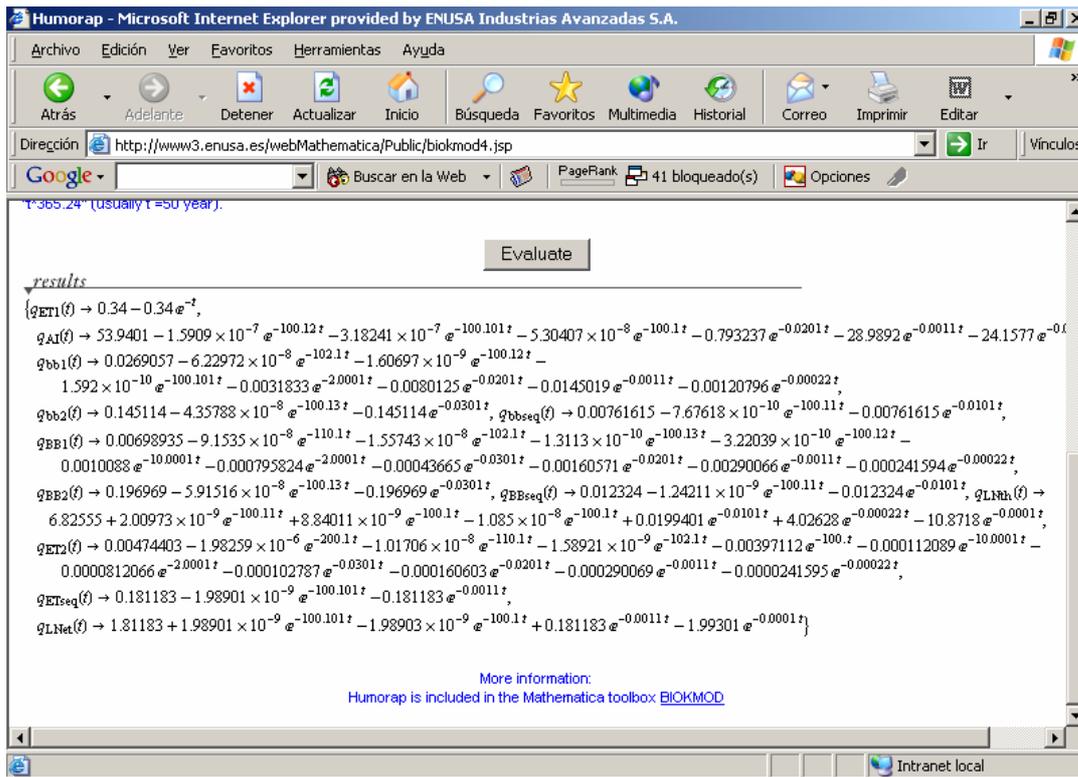


Figura. B.2. Salida dada por el programa usando los datos de la figura B.1.

ANEXO C.- BiokmodWeb un programa que permite resolver los modelos de la ICRP

El programa BiokmodWeb permite resolver la practica totalidad de los modelos de la ICRP (está en la dirección web.: <http://www3.enusa.es/webMatematica/Public/biokmod.html>, eligiendo “ICRP Models”).

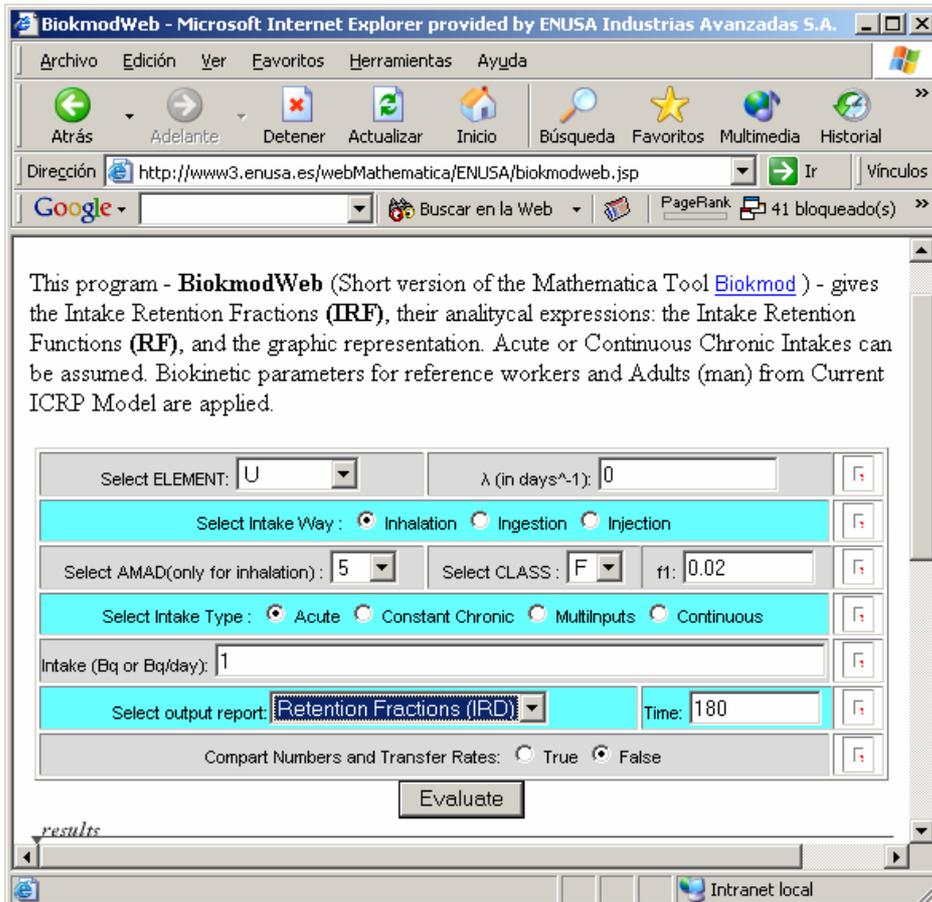


Figura. C.1. Entrada al programa BiokmodWeb. Permite resolver los modelos vigentes de la ICRP para la practica totalidad de los radionuclidos.