



18-07

RESOLUCIÓN ANALÍTICA DE MODELOS CON RECIRCULACIÓN: APLICACIÓN AL MODELO DE WRENN DE INHALACIÓN DE PARTÍCULAS DE URANIO

JOSÉ GUILLERMO SÁNCHEZ

EMPRESA NACIONAL DEL URANIO, S.A. Y DPTO. ESTADÍSTICA DE LA
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

RAMÓN ARDANUY

DPTO. ESTADÍSTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

INTRODUCCIÓN

La modelización compartimental es de gran interés en dosimetría interna y en la realización de bioensayos como método de control dosimétrico a las personas profesionalmente expuestas a la incorporación de partículas radiactivas. La resolución de modelos compartimentales puede resultar laboriosa. La existencia de programas informáticos de cálculo simbólico facilita esta labor. Nosotros hemos desarrollado un método aplicable a la resolución analítica de los sistemas de ecuaciones diferenciales, como los incluidos en distintas ICRPs, que incluye la existencia de recirculación entre compartimentos, utilizando el programa Mathematica (Wo96). Este método lo hemos aplicado a la solución del modelo metabólico de la **fig. 1**. basado en la ICRP 30/54 con las modificaciones propuesta por Wreen y otros 1994. Es aplicable a la inhalación de partículas de uranio (por inclusión incluye la ingestión) y, según Wreen y otros 1995, es mas acorde a los datos experimentales que la reciente ICRP 66 (Además, esta sólo es aplicable a la modelización del tracto respiratorio). La soluciones tienen en cuenta el tamaño de partículas x (AMAD) y la solubilidad S . Es de especial interés para su aplicación a programas de bioensayos pues permite determinar las cantidades retenidas en

los pulmones y la excreción urinaria y fecal para distintos supuestos de incorporación (puntual, continua constante, irregulares y aleatorias). Este trabajo está basado en el capítulo 3 de la tesis doctoral de uno de los autores (Sa98) donde puede encontrarse un desarrollo más detallado.

FORMULACIÓN

El modelo se muestra en la figura 1. Éste para los compartimentos a a p es el mismo que el de la ICRP 30. Los compartimentos $a, b, c, d, e, f, g, h, i$ y j representan el tracto respiratorio y los nodos linfáticos, ST, SI, ULI, LLI representan el sistema gastro intestinal, y FEC la excreción fecal. Hasta p (representante del plasma) existe transferencia desde varios compartimentos, según se observa en la fig.1. La modificación a la ICRP 30/54 se introduce en p desde donde se considera que existe transferencia hacia los compartimentos $O1$ a On , (Otros) y hacia los riñones (Kid), representados por $K1$ y $K2$. Desde $O1$ a On hay una fracción de retroalimentación hacia p y otra de eliminación al exterior por excreción urinaria representada U . Desde $K1$ y $K2$ la eliminación se realiza exclusivamente hacia U .

El modelo anterior matemáticamente puede formularse de la forma:

$$\frac{d}{dt}q_k^S(t, x) = b_k^S(t, x) + \sum_{k' \neq k} \lambda_{k \leftarrow k'} q_{k'}^S(t, x) - \sum_{k' \neq k} \lambda_{k' \leftarrow k} q_k^S(t, x) - \sum_e \lambda_{e \leftarrow k} q_{e \leftarrow k}^S(t, x) - \lambda_R q_k^S(t, x) \quad (1)$$

donde $b_k^S(t, x)$ representa las incorporaciones desde el exterior al compartimento k .

$\lambda_{k \leftarrow k'}$ son las constante de transferencia desde k a otros compartimentos k' y $\lambda_{k' \leftarrow k}$ las ctes. de transferencia desde k' hacia k y $\lambda_{e \leftarrow k}$ las ctes. de eliminación desde k hacia el exterior.

λ_R es la cte. de decaimiento radiactivo del radionúclido R .



El desarrollo de la ec(1) para los trectos respiratorio y gastrointestinal es el mismo que en la ICRP 30. Para el resto de los compartimentos, es decir para $p, O1, \dots, On, K1, \dots, Kn$ y U es el siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} q_p^S(t, x) &= \lambda_a q_a^S(t, x) + \lambda_c q_c^S(t, x) + \lambda_e q_e^S(t, x) + \lambda_i q_i^S(t, x) + \\ &\dots\dots\dots \\ + \lambda_B q_{SI}^S(t, x) - (\lambda_P + \lambda_R) q_P^S(t, x) &+ \lambda_{O1} q_{O1}^S(t, x) + \dots + \lambda_{On} q_{On}^S(t, x) \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} q_{O1}^S(t, x) &= f_{O1} \lambda_P q_P^S(t, x) - (\lambda_{O1} + \lambda_R) q_{O1}^S(t, x) \\ &\dots\dots\dots \end{aligned} \quad (3)$$

$$\frac{d}{dt} q_{On}^S(t, x) = f_{On} \lambda_P q_P^S(t, x) - (\lambda_{On} + \lambda_R) q_{On}^S(t, x)$$

$$\frac{d}{dt} q_{K1}^S(t, x) = f_{K1} \lambda_P q_P^S(t, x) - (\lambda_{K1} + \lambda_R) q_{K1}^S(t, x) \quad (4)$$

$$\frac{d}{dt} q_{K2}^S(t, x) = f_{K2} \lambda_P q_P^S(t, x) - (\lambda_{K2} + \lambda_R) q_{K2}^S(t, x)$$

La tasa de excreción urinaria dq_U^S/dt viene dada por:

$$\frac{d}{dt} q_U^S(t, x) = f_U \lambda_P q_P^S(t, x) + \lambda_{K1} q_{K1}^S(t, x) + \lambda_{K2} q_{K2}^S(t, x) - \lambda_R q_U^S(t, x) \quad (5)$$



RESOLUCIÓN

El modelo se ha resuelto analíticamente por técnicas clásicas (método de autovalores y por transformadas de Laplace) recurriéndose un método propio que simplifica los cálculos (Sa98). Consiste en dividir el sistema en tres subsistemas independientes, según contenga los factores de deposición $D_M(x)$ correspondiente a la región $M = NP$ o TB o P . y en sumar las soluciones obtenidas para cada subsistema.

La solución para cada compartimento se expresa en función del tamaño x (AMAD) y la solubilidad S . Se han encontrado soluciones para los casos de incorporaciones puntuales, continuas, irregulares y aleatorias, siendo todas de la forma

$$q_k^S(t, x) = I^S(x) \sum_M \sum_i D_M(x) C_{Mi}^S e^{(\lambda_M^S + \lambda_x)t} \quad (6)$$

Para que el método sea aplicable a cualquier valor x del AMAD se han encontrado unas excelentes funciones de ajuste entre los factores de deposición $D_M(x)$ y el tamaño, x (AMAD), de los aerosoles inhalados.

$$D_M(x) = a_M + b_M \log x + c_M \log^2 x + d_M \log^3 x \quad (7)$$

Para $M = N-P$, $a_{N-P} = 0.311294$, $b_{N-P} = 0.254937$, $c_{N-P} = 0.0320926$, $d_{N-P} = 0.0161474$,

Para $M = P$, $a_P = 0.251181$, $b_P = 0.12741$, $c_P = 0.0173474$, $d_P = 0.0000$,



En la práctica lo normal es que en caso de incorporación puntual se inhale aeroles con un solo tipo de AMAD y una solubilidad determinada. En el supuesto de una inhalación cuasi-puntual (por ej.: si un trabajador en un breve periodo se desplaza entre distintas áreas con distintos AMAD o solubilidad) que los aerosoles estén distribuidos con distintos valores de x (AMAD) y S , se supondrá que éstos son valores discretos; entonces la cantidad total $q_k^T(t)$ retenida en el compartimento k será:

$$q_k^T(t) = \sum_{S,x} q_k^S(t, x) \quad (8)$$

La resolución es laboriosa pero se ha programado en el lenguaje del Mathematica 3.0 permitiendo variar los distintos parámetros (incluidos los coeficientes de transferencia) a voluntad. El programa resultante puede conseguirse solicitándolo a uno de los autores (E-mail:guillerm@gugu.usal.es).

APLICACIÓN A LA SOLUCIÓN DEL MODELO DE WREEN PARA EL URANIO

El método se ha aplicado al modelo de la figura 1 propuesto por Wrenn y otros 1994 y 1995, para el uranio, pero es extensible a otros similares como el de la ICRP 66. Las características del mismo y las soluciones obtenidas se describen a continuación.

Retención pulmonar.- Se utilizan los factores de deposición y constantes de decaimiento biológicos de la ICRP 30, con los siguientes cambios para las fracciones de deposición F_k de los compartimentos e y g para aerosoles de clase Y .



Comparti- mento	ICRP-30/54	Modificado
e	0.05	0.40
g	0.40	0.05

En la gráficas **2,3,4,5,6** y **7** se representan las soluciones obtenidas para los casos de incorporación puntual única $I_0 = 1$ en $t=0$ y continua constante $I_c = 1 \text{ día}^{-1}$ para aerosoles de clase de solubilidad Y, W y D (La unidades utilizadas serán las mismas que para I_0 o I_c , usualmente se utiliza Bq o μg). Las soluciones se han obtenido para $I = 1$, su aplicación a otro valor es trivial, es suficiente con multiplicar el resultado por I_0 o I_c , según se trate de incorporación puntual o continua.

En el caso particular de la retención pulmonar para $x = 1$ simplificando y eliminando aquellos factores cuya contribución es insignificante se obtienen, para las solubilidades Y, W y D, las siguientes soluciones:

$$q^Y(t) = 0.1507 2^{-t/500} + 0.125 2^{-t} \quad (9.a)$$

$$q^W(t) = 0.1507 2^{-t/50} + 0.0004 e^{-0.01386t} \quad (9.b)$$

$$q^D(t) = 0.2511814 e^{-1.3863t} \quad (9.c)$$

La extensión al caso de incorporación continua constante es inmediata. Basta con integrar las expresiones anteriores.



Excreción fecal- En la ICRP 30 se han introducido los siguientes cambios para f_1 :

Solubilidad	ICRP-30/54	Modificado
D,W	0.05	0.007
Y	0.002	0.002

La representación gráfica de la tasa de excreción fecal instantánea, en función del tiempo, para los mismos supuestos que en la retención pulmonar se muestran en las gráficas **8,9,10,11,12** y **13**. Fisiológicamente no tiene sentido hablar de excreción instantánea, lo habitual será utilizar la media diaria. Por ello, en las gráficas, para un día cualquiera se escogerá el valor medio del intervalo. Esta precaución solo tiene importancia en el caso de los primeros días donde la tasa de excreción varía a lo largo del día. La unidades utilizadas serán las mismas que para la incorporación I_0 o I_c , normalmente $Bq \text{ día}^{-1}$ o $\mu g \text{ día}^{-1}$.

Excreción urinaria.- Además de los cambios antes indicados para la retención pulmonar y la excreción fecal, que afectan a la tasa de flujo que llega a p, se considera que desde p el uranio se trasfiere con un periodo de 0.2 días hacia los siguientes compartimentos (fig.1):

- i) Un compartimento SK representativos de los huesos, en una fracción de 0.076 y con periodo de eliminación de 883 días desde los que se transfieren de nuevo a p. Estos valores se sustituyen en las ecuaciones (2) y (3) donde se hace $O_1 = SK$.
- ii) Un compartimento OTH representativo de los restantes tejidos blandos en una fracción de 0.015 y un periodo de 180 días desde donde se recicla a p. Para ello en las ecuaciones (2) y (3) se hace $O_2 = OTH$.y se sustituyen los valores anteriores.

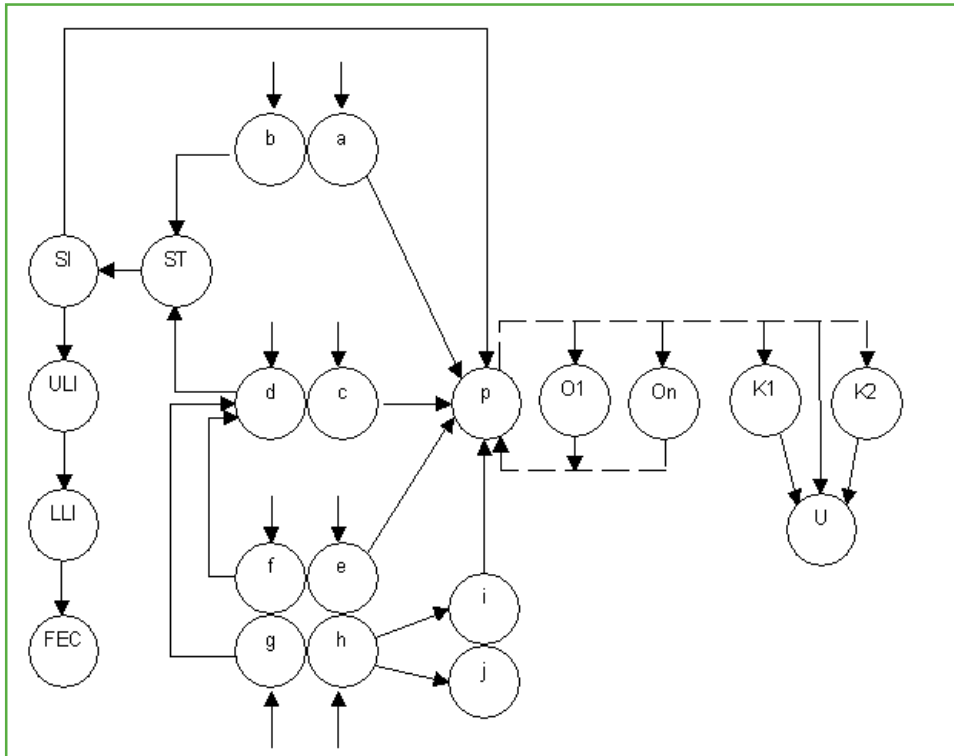


iii) Dos compartimentos K1 y K2 representativos de los riñones, en fracciones 0.280 y 0.012 con periodos de eliminación de 3 y 70 días respectivamente. La fracción restante (0.617) se elimina directamente desde p con un periodo de 0.2 días.

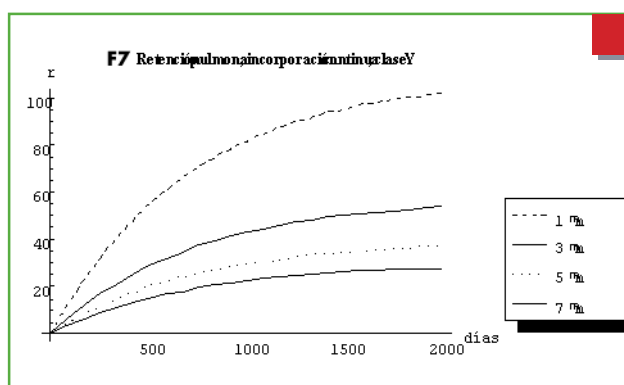
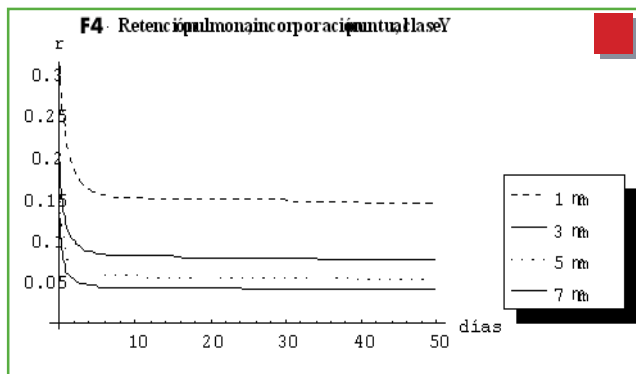
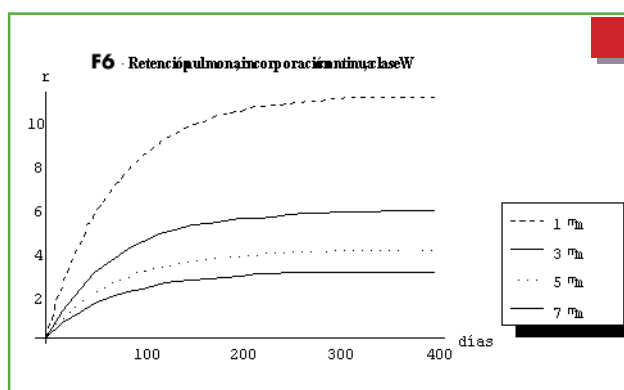
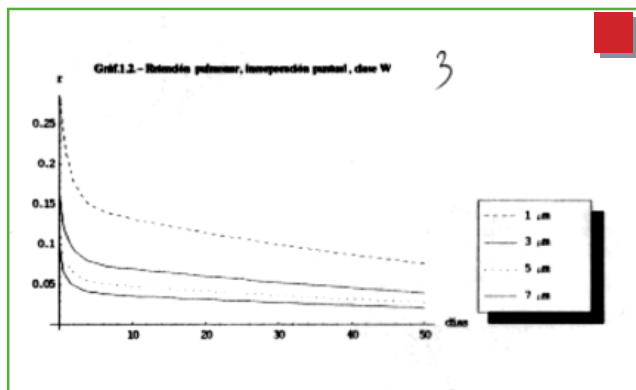
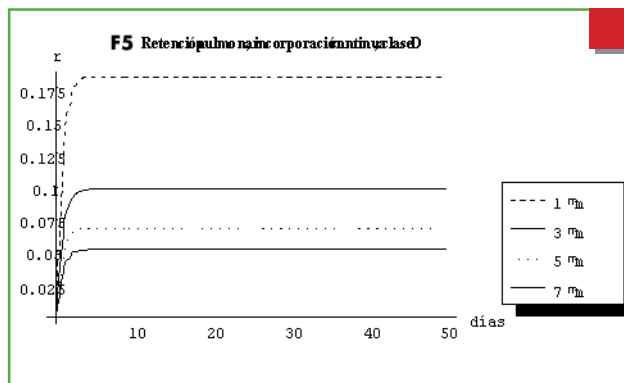
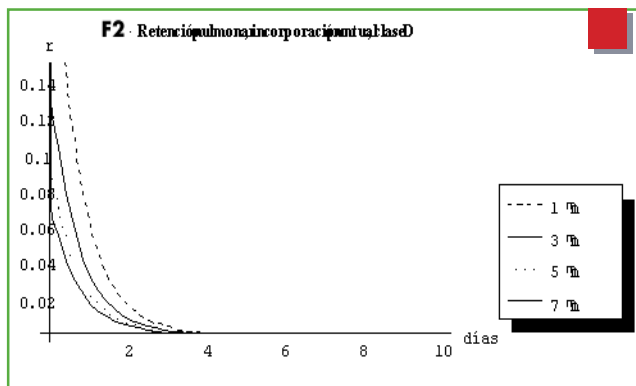
Los resultados se muestran en las gráficas **14,15,16,17,18** y **19**. La interpretación es similar a las gráficas de la excreción fecal.

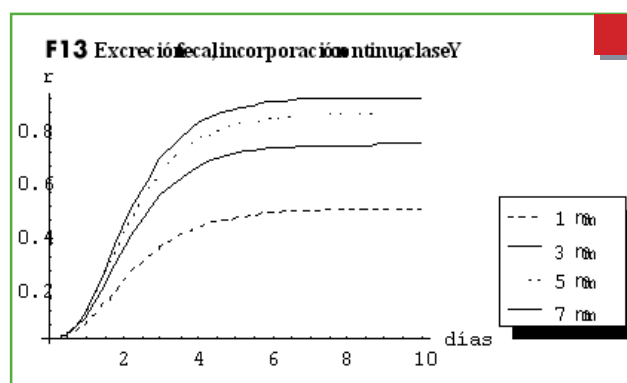
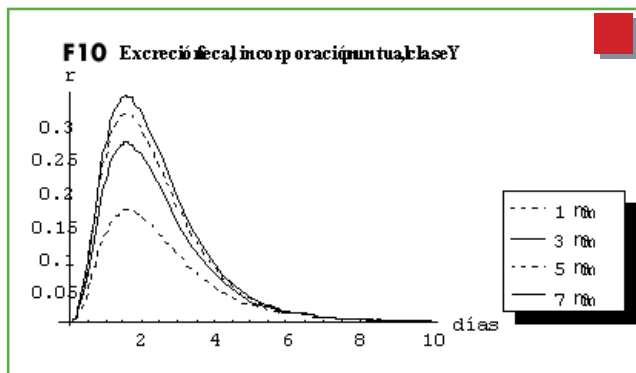
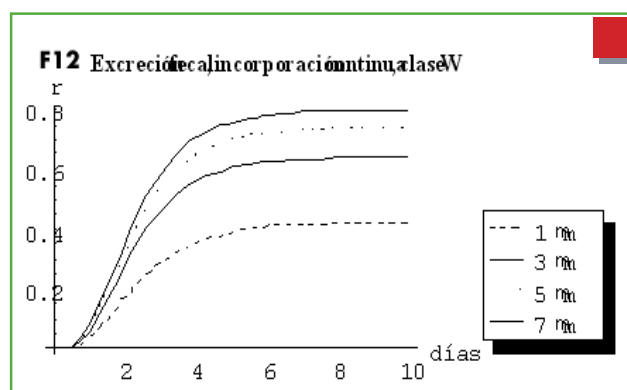
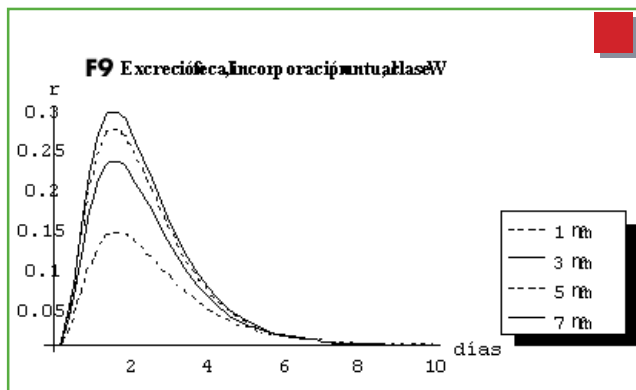
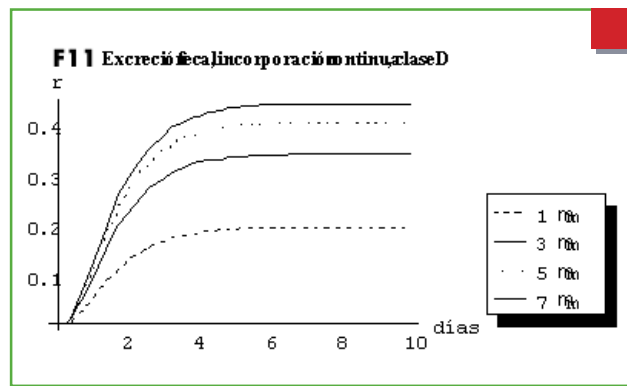
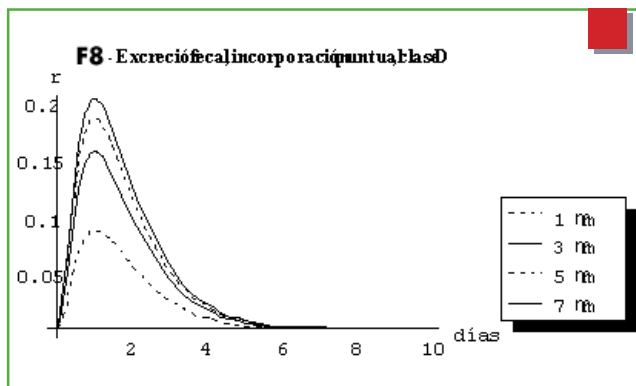
REFERENCIAS

- ICRP30 Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. 1979. ICRP publication 30, part 1.*
- ICRP54 Individual Monitoring for Intakes of Radionuclides by Workers Design and Interpretation 1988. ICRP publication 54, Oxford.*
- ICRP66 Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. 1994. ICRP publication 66.*
- Sk88Skraab, K.W.; Chabot, G.E.; French y La Bone T.R. 1988. Intake retention functions and their applications to bioassay and the estimation of internal radiation doses. Health Phys. 55 933-950.*
- Sa98 Sánchez J.G. 1998. Variables estocástica en Modelos Compartimentales: Aplicación a la incorporación de partículas en el cuerpo humano. Tesis doctoral. Dpto. de Estadística. Universidad de Salamanca.*
- Wo96 Wolfram S. 1996. The Mathematica Book, version 3 con Standard Add-on Packages editados por Wolfram Media y Cambridge University Press*
- Wr94 Wrenn M.E Bertelli L. ,Durbin, P.W Singh, N.P. Lipsztein, J.L. Eckerman K. F. 1994. A comprehensive metabolic model for uranium metabolism and dosimetry based on human and animal data. Rad. Prot. Dos. 53 Nos 1-4, 255-258.*
- Wr95 Wrenn M.E Bertelli L. ,Durbin, P.W Singh, N.P. Lipsztein, J.L. Eckerman K. F. 1995. A Biokinetic and Dosimetric Model for Metabolism of Uranium. AECB Project No 3.111.2*

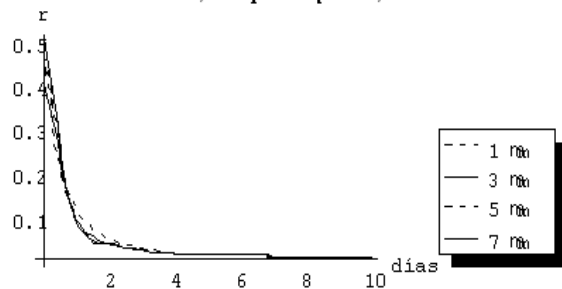


F1: Modelo compartimental general (Modelo basado en la ICRP 30/54 al que se han introducido diversas modificaciones propuestas por Wrenn95)

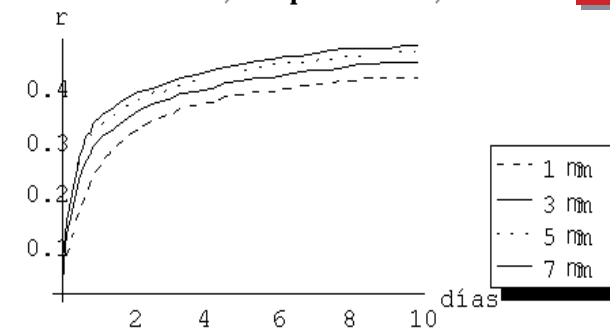




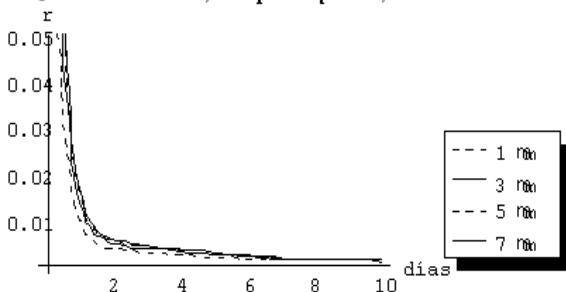
F14 Excreción urinaria incorporación puntual clase D



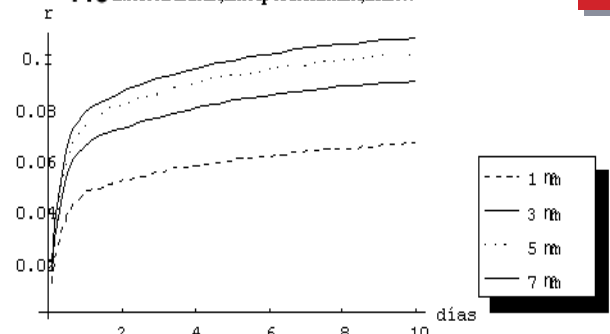
F17 Excreción urinaria incorporación continua clase D



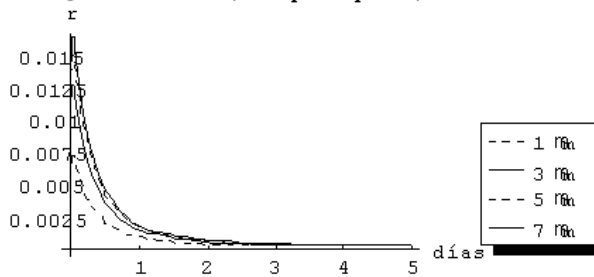
F15 Excreción urinaria incorporación puntual clase W



F18 Excreción urinaria incorporación continua clase W



F16 Excreción urinaria incorporación puntual clase Y



F19 Excreción urinaria incorporación continua clase Y

