

Estimación de incorporaciones desconocidas a partir de bioanálisis

Guillermo Sánchez (gsl@fab.enusa.es), **ENUSA Industrias Avanzadas. S.A.**, y **Jesús López Fidalgo** (fidalgo@usal.es). **Universidad de Salamanca**

Introducción

La estimación de la dosis en personas expuestas, por accidente o por otro tipo de circunstancia, a una incorporación desconocida - por inhalación o ingestión- de isótopos radiactivos es uno de los problemas más dificultosos de la dosimetría interna. En estos casos, para poder estimar la dosis, usualmente se procede a la realización de bioanálisis. La nueva versión del programa *Humorap* (puede descargarse en la dirección: <http://web.usal.es/~guillerm/biokmod.htm>) [G. Sánchez 2002] incluye métodos de ajuste de datos experimentales con los modelos metabólicos de las ICRP especialmente diseñados para este tipo de problemas. Se ha aplicado para evaluar los bioensayos de los trabajadores de la fábrica de Juzbado. Los resultados experimentales medidos son indistinguibles del fondo, esto es coherente con los resultados teóricos obtenidos por el programa pero impide establecer a través de los bioanálisis una correlación incorporación-dosis. Para que esto pudiese hacerse las incorporaciones deberían ser considerablemente mayores, cosa que afortunadamente no ocurre. Por este motivo, ha sido necesario simular usando métodos Monte Carlo incorporaciones más elevadas que permitan ver la operatividad del programa en caso de incorporaciones accidentales, asimismo se ha contrastado el programa con ejemplos propuestos en ejercicios de intercomparación europeos.

Fundamentos

Al tipo de bioensayos al que nos referiremos consisten en la realización de determinaciones biológicas (medidas de la retención pulmonar con un CRC, análisis de fecales y orina, etc.) en personas con el fin de detectar la presencia de un determinado tipo de isótopo en el organismo. En el caso de personas profesionalmente expuestas a la inhalación de isótopos radiactivos los bioensayos usualmente sirven para contrastar las asignaciones de dosis que se realizan a través de otros medios (p.ej.: medidas con tomamuestras ambientales). En casos excepcionales (principalmente accidentes) el propio bioensayo puede utilizarse para estimar las incorporaciones y a partir de ellas la dosis. Para ello se requiere disponer de unas ecuaciones de la forma $Bio = ff[Int, Modelo]$ que relacionen incorporación Int con resultados del bioensayo $\{bio\}$ utilizando un modelo apropiado al tipo de isótopo que se mide. Normalmente se aplican modelos compartimentales lineales con coeficientes de transferencia constantes, que se formulan matemáticamente por la ec.(1).

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

\mathbf{A} es la matriz compartimental (cuadrada) formada por los términos constante $\{a_{ij}\}$ con $a_{ij} = \sum_j (-k_{ij} + k_{ji})$ donde k_{ij} es la tasa de transferencia desde el compartimento i al compartimento j (el coeficiente de transferencia desde i al exterior es k_{i0}).

$\mathbf{x}(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)]^T$, $x_i(t)$ representa la retención en función del tiempo en el compartimento i .

$\mathbf{b}(t) = [b_1(t), b_2(t), \dots, b_n(t)]^T$ donde $b_i(t)$ es la entrada (*input*) desde el exterior al compartimento i (T indica matriz traspuesta)

Para los coeficientes \mathbf{A} constantes, que es el caso al que aquí nos referiremos, la solución es:

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0 e^{t\mathbf{A}} + \int_0^t \mathbf{b}(\tau) e^{(t-\tau)\mathbf{A}} d\tau \quad (2)$$

El procedimiento anterior puede utilizarse para la formulación matemática y la resolución de los modelos de la ICRP aplicados a la incorporación de partículas radiactivas por los seres humanos [G. Sánchez y J. López-Fidalgo, 2003].

El modelo global (Fig. 1) consta de una parte común que incluye TR y GI y una parte específica para cada tipo de elemento:

Para el tracto respiratorio (TR). Es aplicable la publicación ICRP 66 que describe un modelo biocinético común a cualquier isótopo. El único parámetro típico de cada isótopo es su constante de desintegración. Otros parámetros también varían pero estos tienen que ver con la forma química en la que se presenta el isótopo (tipo de metabolización: F, M o S) y con su comportamiento aerodinámico (AMAD y AMTD).

Para el resto del cuerpo (sistémicos y GI). La publicación ICRP 78 recoge el conjunto de todos los modelos biocinéticos compartimentales aplicables en la actualidad. Estos modelos incluyen unos compartimentos denominados sistémicos, específicos para grupos de isótopos, más el tracto Gastrointestinal (GI) para el que la guía mantiene el mismo modelo de la ICRP 30.

Relación entre el modelo metabólico y los resultados de los bioensayos

A partir de los valores de $x_i(t)$ correspondiente a los compartimentos apropiados (los compartimentos torácicos para la retención pulmonar y *faeces* y *urine* –ver Fig. 1- para la excreción fecal y urinaria) se obtiene $Q_{Bio}(b(t), t) = \sum x_i(t)$, donde $Bio = \{\text{Pulmón, excreción diaria urinaria, excreción fecal diaria}\}$. En el caso frecuente de que $b(t)$ corresponda a una incorporación puntual $\{b_j\}$ o a una incorporación constante b_c la forma $Q_{Bio}(b(t), t)$ corresponde a una suma de exponenciales (estrictamente esto no siempre es cierto, pero sí es válido para los modelos de la ICRP). En concreto:

a) Para el caso de una única incorporación puntual b_1 en $t = 0$

$$Q_{Bio}(b_1, t) = b_1 \sum_{i=1}^n a_i e^{-k_i t} \quad (3)$$

b) Para el caso de una incorporación diaria constante b_c

$$Q_{Bio}(b_c, t) = b_c \sum_{i=1}^n (c - a_i e^{-k_i t}) \quad (4)$$

c) Período continuado de incorporación diaria constante b_c durante un tiempo T , a partir del cual cesa. Para $t \leq T$ es aplicable (4) y para $T > t$ (5).

$$Q_{Bio}(b_1, t) = Q(T) \sum_{i=1}^n a_i e^{-k_i t} \quad (5)$$

El problema que nos planteamos es que en cualquiera de las situaciones anteriores dispongamos de los resultados de los bioensayos para diferentes días y a partir de ellos se desee determinar la incorporación b que se supone desconocida.

Aplicación a un caso de inhalación accidental desconocida

Consideremos el caso de incorporación accidental puntual b_0 desconocida en un t_0 conocido (hacemos $t_0 = 0$), entonces vamos realizando análisis en distintos t_i obteniendo como resultados $\{\{r_1, t_1\}, \{r_2, t_2\}, \dots, \{r_k, t_k\}\}$. Se trata de estimar b_0 . De (3) podemos obtener el conjunto de pares de valores $\{\{r_1, b_0 Q(1, t_1)\}, \dots, \{r_k, b_0 Q(1, t_k)\}\}$. La estimación de b_0 se realiza aplicando un ajuste por mínimos cuadrados.

Ejemplo: Un trabajador accidentalmente ha inhalado una cantidad desconocida de UO2. Se le van tomando medidas de excreción urinaria (acumuladas durante 24 h) los días: $\{1, 3, 10, 30, 80, 120, 300\}$ después del accidente. Los resultados obtenidos, en Bq, (se han obtenido utilizando una simulación aleatoria con valor medio 5.5 Bq), son los siguientes: $\{0.00386, 0.000170, 0.000079, 0.0000586, 0.0000193, 0.00001265, 0.0000142\}$

Al tratarse de AMAD desconocida se asume que es 5 micrometros, además se trata de uranio clase S. Para estas condiciones la función de excreción urinaria obtenida con Humorap para una incorporación unidad es:

$$q_{Urine}[Uranium, AMAD5, S, 0.002, t, 0] = -1.53 e^{-10.0 t} - 1.70 e^{-6.01 t} + 1.11 e^{-5.38 t} + 0.000163 e^{-2.00 t} + 2.70 \times 10^{-6} e^{-0.344 t} + 3.48 \times 10^{-6} e^{-0.139 t} + 6.40 \times 10^{-7} e^{-0.0990 t} + 1.63 \times 10^{-5} e^{-0.0973 t} + 3.17 \times 10^{-6} e^{-0.0301 t} + 2.11 \times 10^{-6} e^{-0.0201 t} + 1.04 \times 10^{-6} e^{-0.0126 t} + 3.07 \times 10^{-6} e^{-0.0011 t} + 4.32 \times 10^{-7} e^{-0.00022 t} + 1.17 \times 10^{-7} e^{-0.0001 t}$$

Utilizando la ec(3) y haciendo un ajuste por mínimos cuadrados (esta utilidad ha sido incluida en el programa *Humorap*, a partir de la versión 2.3). se obtiene $b1 = 5.485 \pm 0.023$, que corresponde claramente a la inhalación “real” (simulada) de 5.5 Bq. Naturalmente esta coincidencia tan buena es difícil que se dé en casos reales dada la gran cantidad de parámetros desconocidos.

El mismo método puede aplicarse al caso de incorporación continua. En la ayuda de *Humorap* se muestran varios ejemplos.

Discusión

El método aplicado para estimar dosis para incorporaciones desconocidas da muy buenos resultados con datos simulados. En casos reales, las estimaciones seguramente no resultarán tan buenas. En efecto, en las estimaciones se asumen la inmensa mayoría de los parámetros conocidos (hombre de características estándar, AMAD conocido o próximo al supuesto en el modelo, etc), de hecho el único parámetro que se asume desconocido es la incorporación. Todo ello contribuye a aumentar las incertidumbres de la estimación en casos reales (en ejercicios de intercomparación no es extraño encontrar diferencias de varias unidades entre laboratorios). La realización de distintos tipos de análisis puede reducir la incertidumbres en la asignación de la dosis. El programa *Humorap* permite trabajar dejando los parámetros ajustables que se deseen. Los ajustes pueden realizarse mecánicamente pero su valoración requiere un buen conocimiento de técnicas de ajuste no lineal y de los modelo subyacentes. Mejorar este proceso para que el usuario tenga que ser menos experto es uno de los objetivos futuros de este programa.

Referencias

Sánchez G. *Humorap*: Un programa para resolver los modelos compartimentales de la ICRP 66 y 78. Radioprotección Extra-2002. IX Reunión de la Sociedad Española de Radioprotección; 2002: 365-368.

Sánchez G. y Lopez-Fidalgo J. Mathematical techniques for solving analytically large compartmental systems. Health Phys. Agosto 2003.