



Diseño óptimo de experimentos aplicado a bioensayos múltiples

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



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

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

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

Cálculos realizados con BLOKMOD:

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

BiokmodWeb (Bioassay data evaluation)

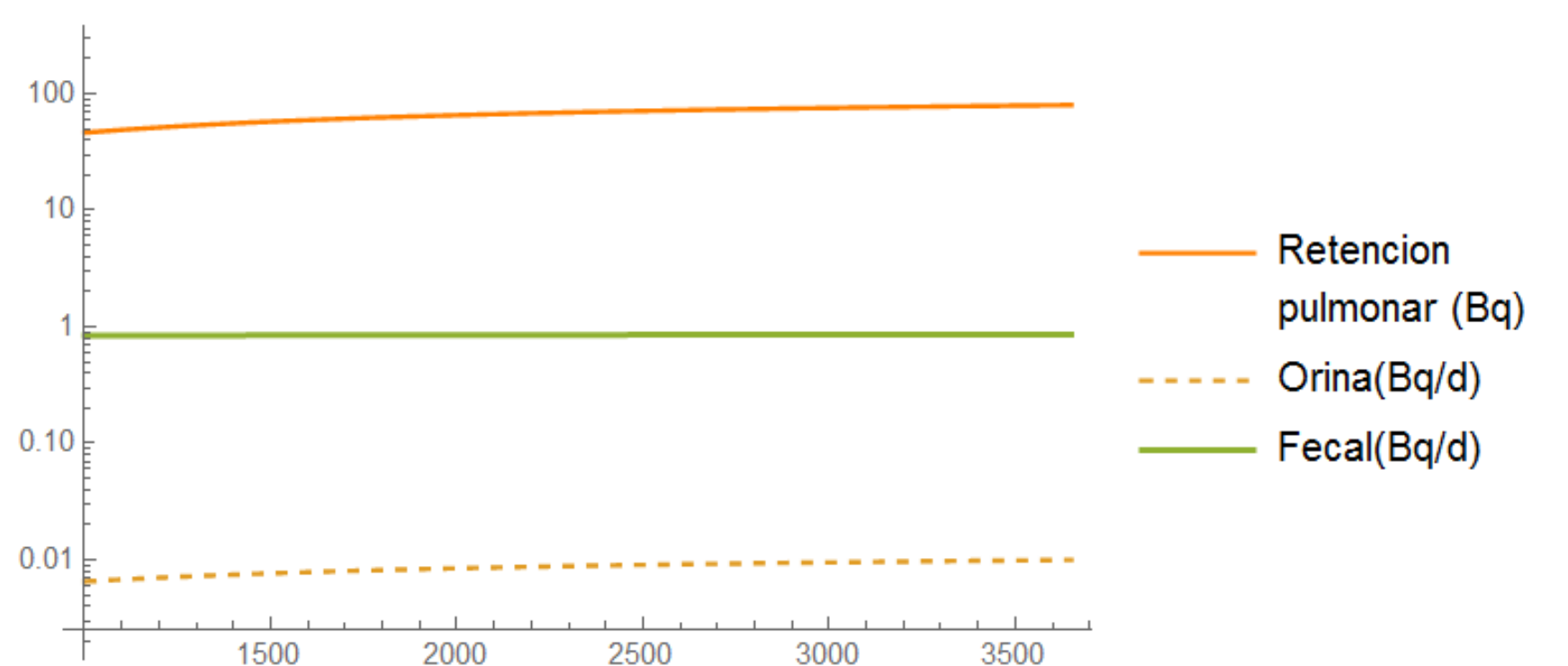


Fig.1.- Evolución de retención excreción para un trabajador expuesto a de forma constante a la inhalación de aerosoles de UO₂

Fig.2.- Estimación de la cantidad inhalada a partir de varios bioensayos (datos simulados)

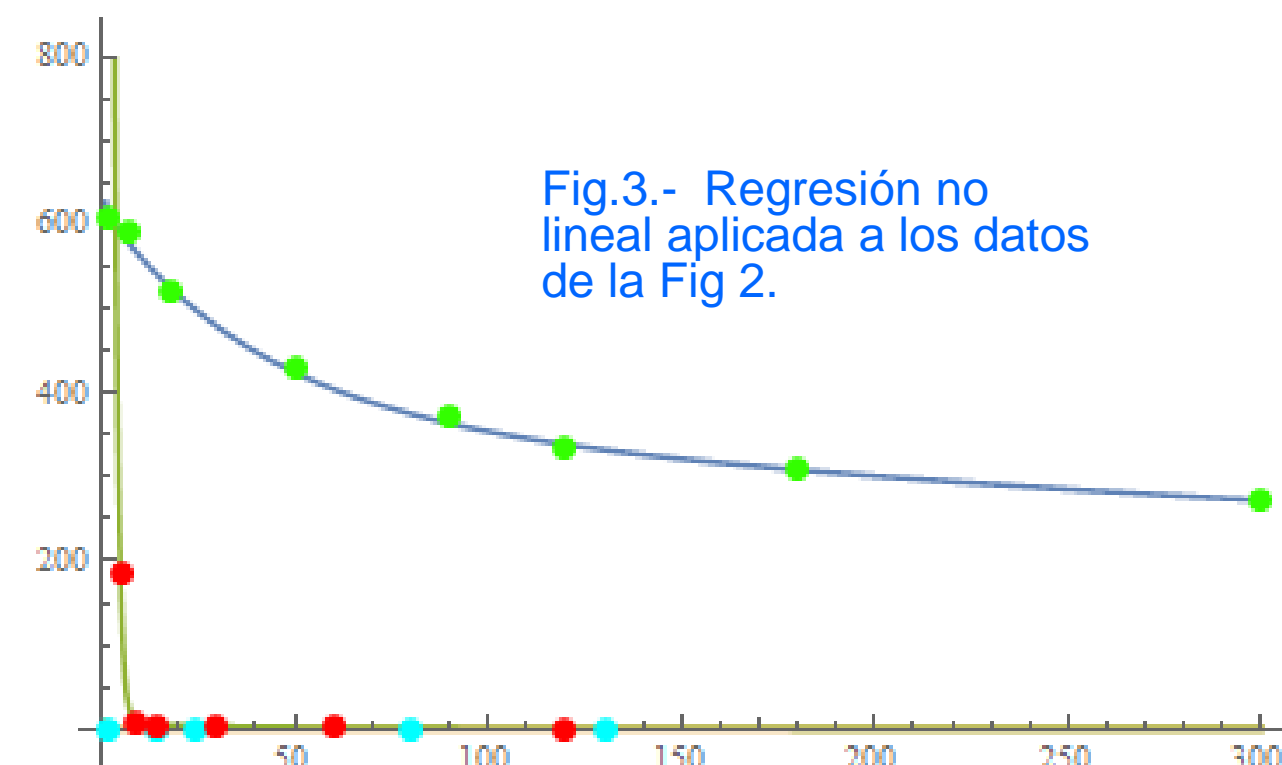
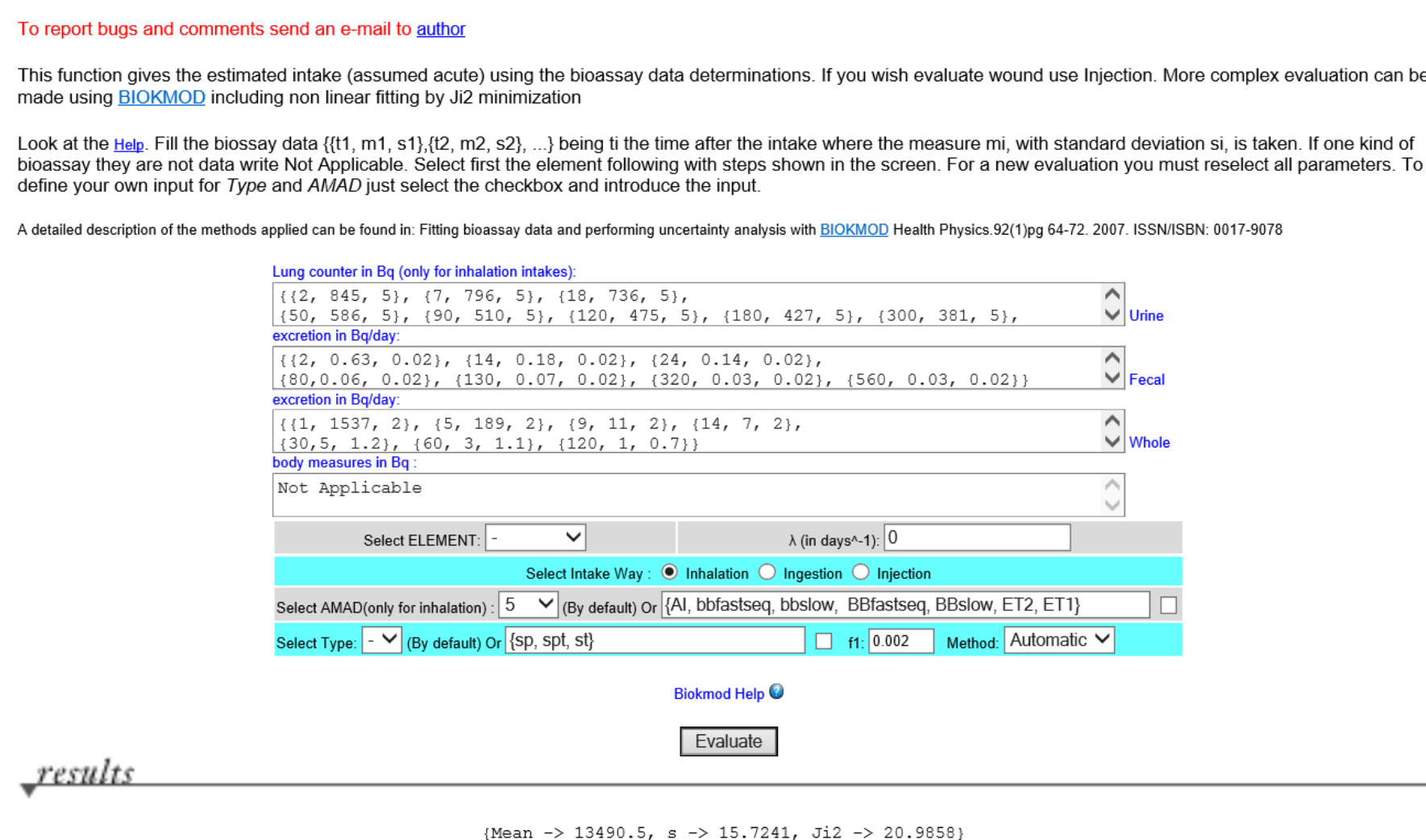


Fig.3.- Regresión no lineal aplicada a los datos de la Fig 2.

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

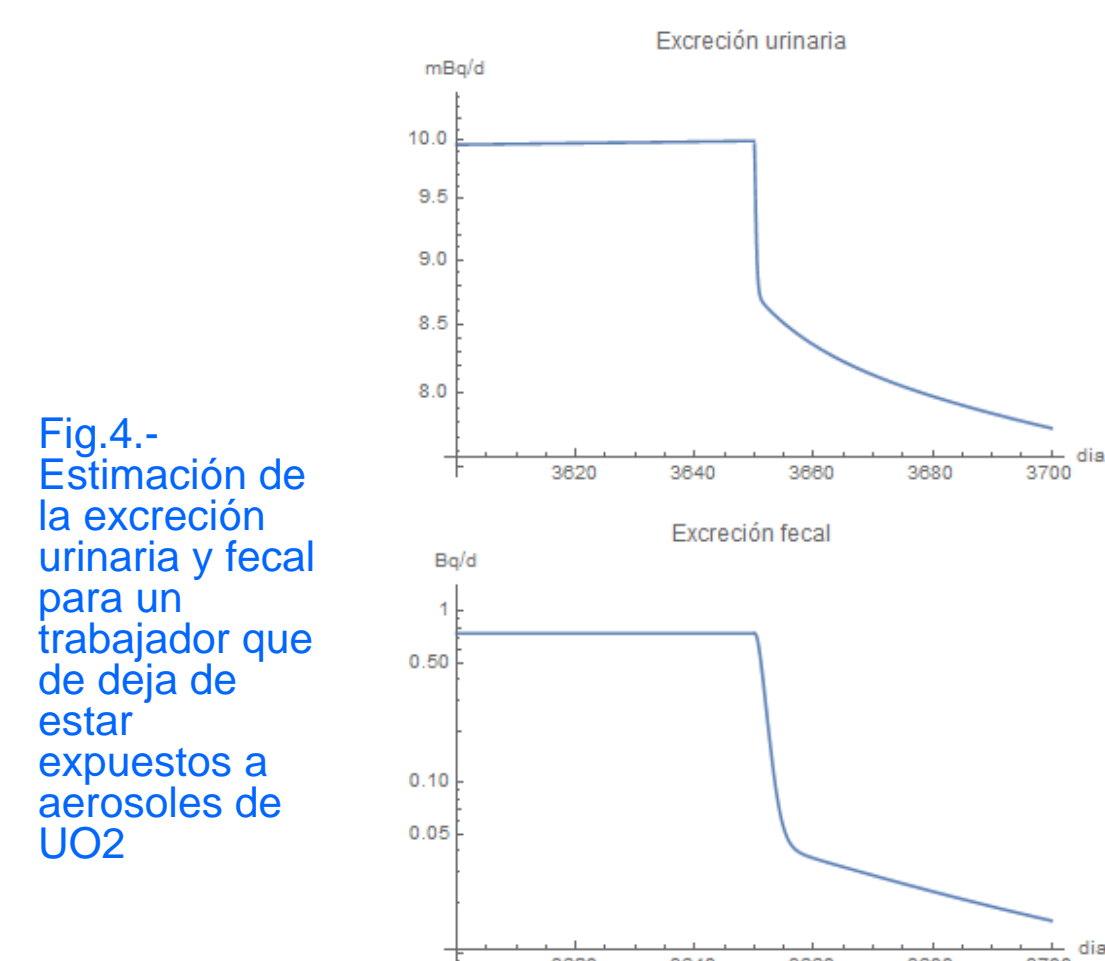
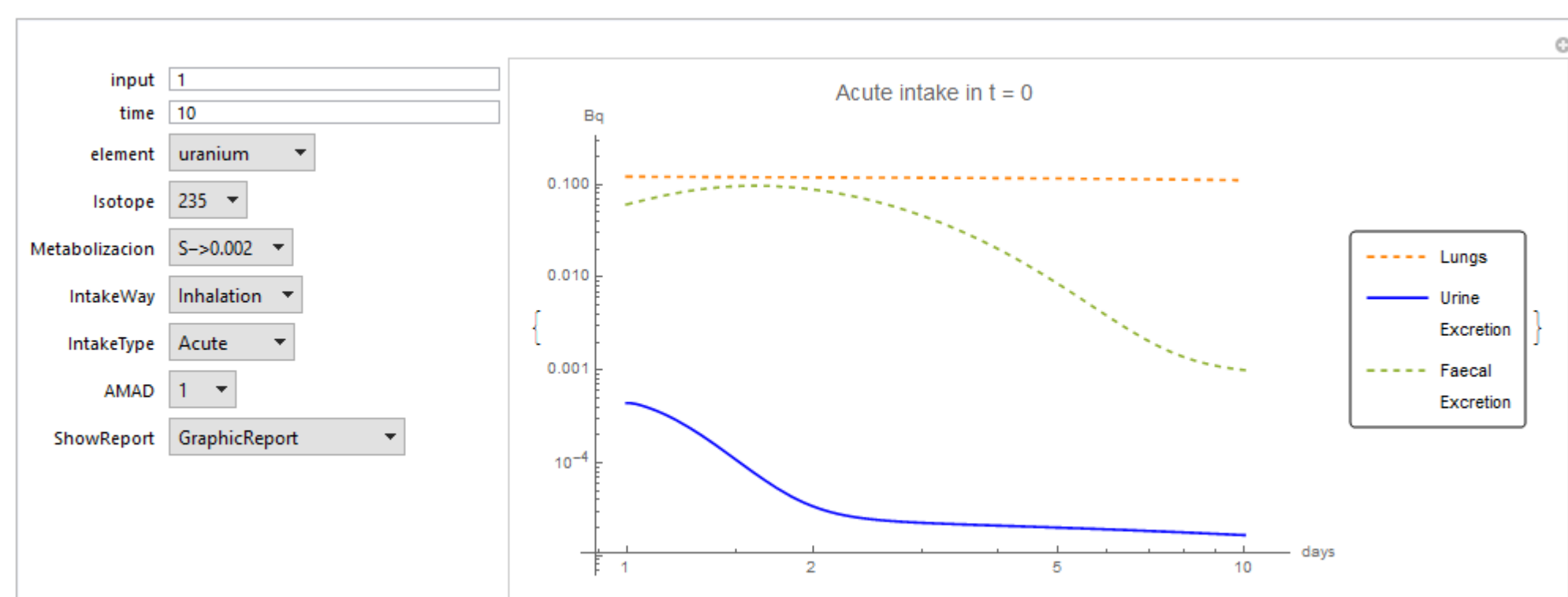


Fig.4.- Estimación de la excreción urinaria y fecal para un trabajador que de deja de estar expuestos a aerosoles de UO₂



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

References

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