

# Resolución de los Modelos de la ICRP con BIOKMOD.

Metadata, citation and similar papers

Repositorio Documental de la Universidad de Salamanca

## Aplicación a la evaluación de bioensayos

Guillermo Sánchez ([gsl@fab.enusa.es](mailto:gsl@fab.enusa.es))

ENUSA Industrias Avanzadas, S.A.

### RESUMEN

Biokmod es un programa desarrollado en Mathematica orientado al análisis compartimental. Resuelve los modelos vigentes de la ICRP. Pueden suponerse distintos tipos de incorporaciones (puntuales, constantes, continuas, múltiples y aleatorias). Permite obtener soluciones analíticas y el usuario puede modificar prácticamente todos los parámetros de los modelos. Una de sus principales aplicaciones es la evaluación de bioensayos, tanto para el establecimiento de programas de vigilancia como para evaluar incorporaciones desconocidas. También puede ser aplicado para evaluar las incertidumbres de los modelos de la ICRP. Existe una versión web del programa (BiokmodWeb) a la que puede accederse en la dirección:  
<http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html>

### ABSTRACT

Biokmod is a tool box developed using Mathematica for solving compartmental models. It gives analytic and numeric solutions. Biokmod solves the current ICRP models including Acute, constant, continuous variable, multi-inputs and random intakes. All parameters (deposition factors, rate transfer coefficients, fractional rate of absorption, etc.) can be modified by users. It can be also applied for evaluating unknown intakes fitting bioassay experimental data and for evaluating uncertainties in the ICRP models. There is a web version (BiokmodWeb) at <http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html>. In this article we describe the application of Biokmod for evaluating Bioassays

### INTRODUCCIÓN

Los bioensayos (medidas con el contador de radiactividad corporal, tasas diarias de excreción urinaria y/o fecal) se aplican en dosimetría interna para estimar la actividad incorporada por inhalación, ingestión o inyección por personas expuestas a partículas radiactivas. También pueden servir de contraste a otros métodos de estimación como es el que se realiza a partir de medidas de concentraciones ambientales y tiempos de permanencia o tasas de consumo.

Hemos desarrollado un programa, denominado *Biokmod* [1] que preten-

de servir de herramienta integral en la modelización de la incorporación de isótopos en el organismo, con especial aplicación a la evaluación de bioensayos, a lo que nos referiremos en este artículo.

*Biokmod* incluye la práctica totalidad de los modelos vigentes de la ICRP [2] y contempla, además de las incorporaciones puntuales y crónicas, incorporaciones continuas (variables en el tiempo) e incorporaciones aleatorias. Dispone de funciones que permiten hacer ajustes lineales y no lineales para estimar las incorporaciones y otros parámetros de los modelos. También permite evaluar incertidumbres. El programa

está realizado con *Mathematica* utilizando programación simbólica, lo que permite obtener soluciones analíticas.

Se pueden ejecutar muchas de las funcionalidades de *Biokmod* desde un navegador en el enlace:

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

### MODELIZACIÓN MATEMÁTICA

En este apartado describimos brevemente alguno de los métodos matemáticos utilizados por *Biomod* para resolver los modelos biocinéticos de la ICRP.

Para modelizar la distribución en el organismo de isótopos radiactivos incorporados por una persona se requiere disponer de un modelo biocinético apropiado. La ICRP utiliza modelos compartimentales con coeficientes de transferencia constantes. En el caso de incorporación puntual en  $t = 0$  un sistema compartimental de  $n$  compartimentos pueden representarse matemáticamente por el sistema de ecuaciones diferenciales dado por la ecuación

$$\mathbf{q}'(t) = \mathbf{A} \mathbf{q}(t) \quad (1)$$

donde  $\mathbf{A} = \mathbf{K} - \lambda \mathbf{I}$ , siendo  $\mathbf{K}$  la matriz  $n \times n$  compartimental construida utilizando los coeficientes de transferencia (constantes), entre compartimentos y entre éstos y el exterior. El vector  $\mathbf{q}(t) = \{q_1(t), \dots, q_i(t), \dots, q_n(t)\}$  representa el contenido del isótopo en cada compartimento  $i$  en el instante  $t$ .

La solución a la ec.(1) está dada por

$$\mathbf{q}(t) = e^{\mathbf{A}t} \mathbf{q}_0 \quad (2)$$

siendo  $\mathbf{q}_0 = \{q_1(0), \dots, q_i(0), \dots, q_n(0)\}$  el contenido en cada compartimento  $i$  en  $t = 0$ .

Si suponemos que se producen entradas hacia los compartimentos dadas por  $\mathbf{b}(t) = \{b_1(t), \dots, b_i(t), \dots, b_n(t)\}$  entonces

$$\mathbf{q}'(t) = \mathbf{A} \mathbf{q}(t) + \mathbf{b}(t) \quad (3)$$

cuya solución es

$$\mathbf{q}(t) = \mathbf{q}_0 e^{\mathbf{A}t} + \int_0^t \mathbf{b}(\tau) e^{(\mathbf{A}-\tau)\mathbf{A}} \quad (4)$$

La ec(4) permite resolver analíticamente [3] los modelos vigentes de la ICRP. Conocido  $\mathbf{q}(t)$  se puede relacionar la cantidad retenida (en todo el

cuerpo, en el pulmón, etc) o eliminada (tasa de excreción urinaria y fecal) con la incorporada, que es de gran utilidad en la evaluación de bioensayos.

Para ello se suele utilizar la denominada función de retención,  $r(t)$ , que representa la fracción de la cantidad incorporada que es retenida o excretada. Se obtiene suponiendo en la ec(2) un incorporación única unidad, "1", en  $t = 0$ . Tiene la siguiente forma [3, 4]:

$$r_m(t) = \sum_{v=1}^l c_v e^{-d_v t} \quad (5)$$

donde:

$m = \{\text{lung: retención pulmonar (sólo para el caso de inhalación), tb: retención en todo el cuerpo, uri: excreción urinaria (acumulado en 24 h), fec: excreción fecal (acumulado en 24 h), otro: retención en un compartimento u órgano concreto a especificar}\}$ . Por simplicidad en la notación en lo que sigue eliminaremos el subíndice  $m$ , y adoptaremos el criterio de denominar genéricamente a  $r(t)$  función de retención. Los valores numéricos que toma  $r(t)$  para distintos valores de  $t$ , se conocen como fracciones de retención o excreción o por su acrónimo en inglés *IRF (Intake retention fraction)*.

$c_v$  y  $d_v$  son coeficientes numéricos que se obtienen en cada caso concreto (isótopo, AMAD, tipo de metabolismo, etc). Normalmente se calculan utilizando en la ec.(2) los valores de los parámetros típicos para individuos estándar, que están normalizadas en distintas ICRP[2], pero si se dispone de valores específicos pueden calcularse utilizando éstos.

Hemos aplicado  $r(t)$  a distintos supuestos de incorporación que describimos a continuación.

### Incorporación puntual única

En  $t = 0$  se produce una incorporación  $I_0$ . La cantidad retenida o excretada  $R_p(t)$  trascurrido un tiempo  $t$  está dada por

$$R_p(t) = I_0 r(t) \quad (6)$$

Por conveniencia denotaremos a  $r(t)$  como  $r_A(t)$  cuando nos refiramos a la incorporación puntual.

### Incorporación crónica

Durante un periodo  $T$ , empezando en  $t = 0$ , se produce una incorporación total  $I_T$ , con una tasa de incorporación diaria  $I_d = I_T/T$  constante. La cantidad retenida o excretada  $R_{Cr}(t)$  trascurrido un tiempo  $t$  desde el inicio de la incorporación se obtiene por la integración de la ec. (6).

$$R_{Cr}(t) = I_d \int_0^T r(t) dt \quad \text{para } t \leq T \quad (7)$$

Tomando  $I_d = 1$ , obtenemos una función de retención  $r_{Cr}(t)$  aplicable al caso de incorporación crónica.

$$r_{Cr}(t) = \int_0^T r(t) dt \quad \text{para } t \leq T \quad (8)$$

### Incorporación crónica interrumpida

Consideremos que se produce una incorporación crónica diaria  $I_d$  que cesa en  $t = T$ , entonces la retención o excreción,  $R_{Cri}(t)$  para  $t > T$  está dada por

$$R_{Cri}(t) = I_d \int_{T-t}^T r(t) dt \quad \text{para } t > T \quad (9)$$



Haciendo  $I_d = 1$ , obtenemos una función de retención  $r_{Cr}(t)$  aplicable a este caso.

$$r_{Cr}(t) = \int_{T-t}^t r(\tau) d\tau \quad \text{para } t > T \quad (10)$$

### **Incorporación continua variable**

Cuando  $I(t)$  es una función continua, variable en el tiempo, entonces la retención o excreción,  $R_{Cv}(t)$ , se obtiene aplicando el teorema de la convolución [3].

$$R_{Cv}(t) = \int_0^t I(\tau) r(t-\tau) d\tau \quad \text{para } t \geq 0 \quad (11)$$

### **Incorporaciones múltiples**

Supongamos que en distintos momentos  $\{t_1, \dots, t_i, \dots, t_n\}$  se producen incorporaciones puntuales  $\{I_1, \dots, I_i, \dots, I_n\}$ , donde los valores de  $t_i$  indican el tiempo transcurrido desde el presente hasta el momento en el que se produjo la incorporación  $I_i$ . La retención o excreción,  $R_M(t)$ , viene dada por:

$$R_M(t) = I_1 r(t_1) + I_2 r(t_2) + L + I_n r(t_n) \quad (12)$$

Si  $I_i$  corresponde a incorporaciones diarias y  $t$  toma valores enteros mayores que la unidad, entonces la ecuación anterior podemos reescribirla como sigue:

$$R_M(t) = I_1 r(t) + I_2 r(t-1) + L + I_t r(1) = \sum_{j=1}^t I_j r(t-j+1) \quad (13)$$

### **Incorporaciones aleatorias**

En muchas situaciones reales, como es el caso de personas ocupacionalmente expuestas a la inhalación de aerosoles radiactivos, se producen incorporaciones puntuales múltiples (en la

práctica las incorporaciones diarias frecuentemente pueden tomarse como puntuales, aunque realmente se produzcan durante un turno de trabajo) en las que las  $I$  es una variable aleatoria que procede de una distribución de probabilidad (no necesariamente normal), con media  $\mu_A$  y desviación estándar  $\sigma_A$ . Entonces, partiendo de la ecuación (13), y teniendo en cuenta que se trata de un sumatorio de muchos valores aleatorios cada uno de los cuales tiene individualmente un valor pequeño [4], por el teorema central del límite se deduce que la retención o excreción,  $R_{random}(t)$ , con su correspondiente intervalo de confianza, podemos expresarla por:

$$R_{random}(t) = \mu_A \sum_{j=1}^t r(j) \pm z \sigma_A \sqrt{\sum_{j=1}^t r^2(j)} \quad (14)$$

Los valores de  $\mu_A$  y desviación estándar  $\sigma_A$  pueden ser estimados a partir de datos experimentales. Por ejemplo: Supongamos que un grupo de trabajadores realiza sus actividades habitualmente en una misma área. Se disponen de datos históricos de las incorporaciones diarias  $\{I_1, \dots, I_n\}$  de estos trabajadores entonces podemos estimar que las incorporaciones medias y su desviación estándar son:

$$\hat{\mu}_A = \frac{1}{N} \sum_i I_i \quad \hat{\sigma}_A^2 = \frac{1}{N-1} \sum_i (I_i - \hat{\mu}_A)^2$$

$z$  es el cuantil  $100(1+\gamma) / 2$  de la distribución normal.

### **CÁLCULO DE RETENCIONES Y EXCRECIONES CON BIOKMOD**

Las funciones descritas se han implementado en la versión actual del programa *Biokmod*. Está desarrollado usando programación simbólica en el

lenguaje de *Mathematica* lo que permite obtener soluciones analíticas y parametrizar los modelos, por ejemplo, resolviendo los modelos dejando los factores de transferencia como parámetros en vez de asignarle valores numéricos. Está formado por un conjunto de subprogramas o *packages* (según denominación usada en *Mathematica*) que se integran en *Mathematica*, que debe estar instalado en el ordenador.

El programa incluye la práctica totalidad de los modelos vigentes de la ICRP [2]. *Biokmod* dispone de un paquete específico [2] con el que el usuario puede construir sus propios modelos que incluye la posibilidad de utilizar coeficientes de transferencia variables en el tiempo.

Asimismo se ha desarrollado una aplicación web, denominada *BiokmodWeb*, que permite acceder a muchas de las funcionalidades de *Biokmod* directamente desde un navegador en el enlace <http://www3.enusa.es/web-Mathematica/Public/biokmod.html>.

*BiokmodWeb* está programado utilizando *webMathematica* y Java. Desde el punto de vista de la programación *BiokmodWeb* llama a *Biokmod* que se ejecuta en un servidor y devuelve el resultado para su presentación en el navegador. La ventaja de *BiokmodWeb* es que no requiere tener instalado *Biokmod* en el ordenador y su facilidad de uso. El uso directo de *Biokmod* tiene la ventaja de que los resultados obtenidos pueden ser manipulados directamente en el entorno *Mathematica*, además de contener algunas funcionalidades avanzadas no disponibles en *BiokmodWeb*. Tanto *Biokmod* como *BiokmodWeb* incluyen una ayuda bastante completa. También existe la posibilidad de acceder a *Biokmod* utilizando la hoja de cálculo MS Excel.

La forma de introducir los datos de entrada difiere dependiendo si se utiliza *Biokmod* directamente o a través de *BiokmodWeb*. Generalmente en *Biokmod* se escriben las sentencias y en *BiokmodWeb* se utiliza un menú desplegable.

La sentencia utilizada por *Biokmod* para calcular los  $R(t)$  y  $q(t)$  para los modelos metabólicos de la ICRP se describe a continuación. Por defecto, el programa utiliza los parámetros aplicables al trabajador de referencia. Todas las expresiones y parámetros dependientes de  $t$  utilizarán como unidad el día. La información a introducir se refiere a un isótopo concreto. Las descripciones utilizadas están muy resumidas, para una información más detallada consultar la ayuda del programa (el manual completo contiene más de 300 páginas.).

**BiokdataReport**[Elemento o matriz compartimental, Vía de incorporación, Tipo de incorporación, Presentación de resultados, Cantidad incorporada, AMAD o Factores de deposición inicial (\*), Tipo de metabolización o tasas de absorción (\*),  $f_1$ ,  $t$ ,  $\lambda$ , opciones] (en la Ilustración 1, se muestra la entrada equivalente utilizada por *BiokmodWeb*)

(\*) Sólo aplica si la vía de incorporación es la inhalación.

Donde:

**Elemento:** Nombre o el símbolo del elemento. Alternativamente puede introducirse la matriz compartimental del elemento [1], esto es útil si se usan factores de transferencia específicos, o si se desea utilizar un modelo nuevo.

$\lambda$ : Valor de la constante de desintegración radiactiva del isótopo.

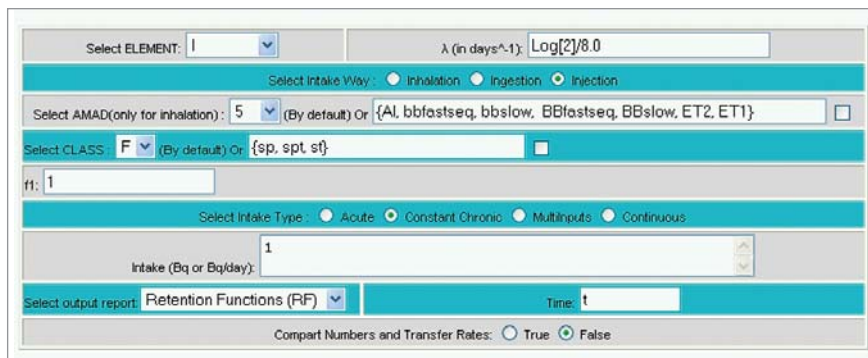


Ilustración 1. Entrada en *BiokmodWeb* supuesta una inyección constante de 1 Bq/día de iodo-131. Para el iodo  $f_1 = 1$  (en el caso de la inyección este parámetro no incluye en el resultado, pues no hay flujo a través del tracto GI). La entrada equivalente en *Biokmod* es **BiokdataReport** [Iodine, "Injection", "Constant", "Automatic", 1, 1, t, Log[2]/8.0]

**Vía de incorporación.-** Se elige "Inyección", "Ingestion" o "Inhalation", se refiere a si la incorporación se produce por inyección, ingestión o inhalación.

**AMAD (Activity Median Aerodynamic Diameter).-** Se introduce el valor del AMAD que se desea usar. El programa utiliza por defecto los factores de deposición estándar para el trabajador de referencia [5]. El usuario puede optar por utilizar valores no estándares escribiéndolos directamente.

**Tipo de metabolización.-** Se elige: F, M o S y el programa, por defecto, utilizará las fracciones de absorción estándar [5]. El usuario puede optar por utilizar valores no estándares escribiéndolos directamente.

$f_1$ .- Fracción que pasa del tracto gastrointestinal (compartimento SI) a la sangre [2, 7] (Este valor no aplica en el caso de inyección salvo en el caso de algunos elementos). El usuario puede optar por escribirlos directamente o, en *BiokmodWeb*, aceptar el valor que por defecto ofrece el programa.

**Tipo de incorporación.-** Elegir "Acute", "Constant", "ConstantCeased", "Continuous" o "MultiInputs" que corresponde respectivamente a los casos de incorporación puntual, crónica, crónica interrumpida, continua, o múltiple.

**Cantidad incorporada.-** Se utilizará la misma unidad en la que se desea obtener los resultados (normalmente Bq). El formato de entrada depende del Tipo de incorporación elegida: (i) Incorporación puntual, se introduce el valor de  $I_0$  (cantidad incorporada en  $t = 0$ ); (ii) Constante, se introduce el valor de  $I_d$ ; (tasa de incorporación diaria) (iii) Crónica interrumpida, se escribe  $\{I_d, T\}$  ( $I_d$  es la tasa de incorporación diaria durante el periodo  $T$ , a partir del cual cesa la incorporación); (iv) Continua, se escribe  $\{I(t), t\}$  siendo  $I(t)$ , la función de incorporación (ej.:  $0.3 \text{ Exp}[-0.02 t]$ ). (v) Múltiples, se escribirá  $\{\{I_0, 1\}, \{I_1, t_1\}, \dots, \{I_n, t_n\}\}$ , donde  $I_i$  corresponde a la actividad incorporada el día  $t_i$ , donde  $t = 0$  corresponde al momento en el que se produce la incorporación inicial  $I_0$ .

**Opciones.-** El usuario puede variar los parámetros del tracto respiratorio y del tracto intestinal.

**Presentación de resultados.-** Se le indicará al programa el formato y el tipo de información que se desea. Las opciones disponibles son: (i) "Retention Functions" (o "Automatic"), es la usada por defecto; muestra las expresiones analíticas de  $R(t)$  para las retenciones y excreciones; (ii) "IRD (Retention Fraction)" que muestra en una tabla

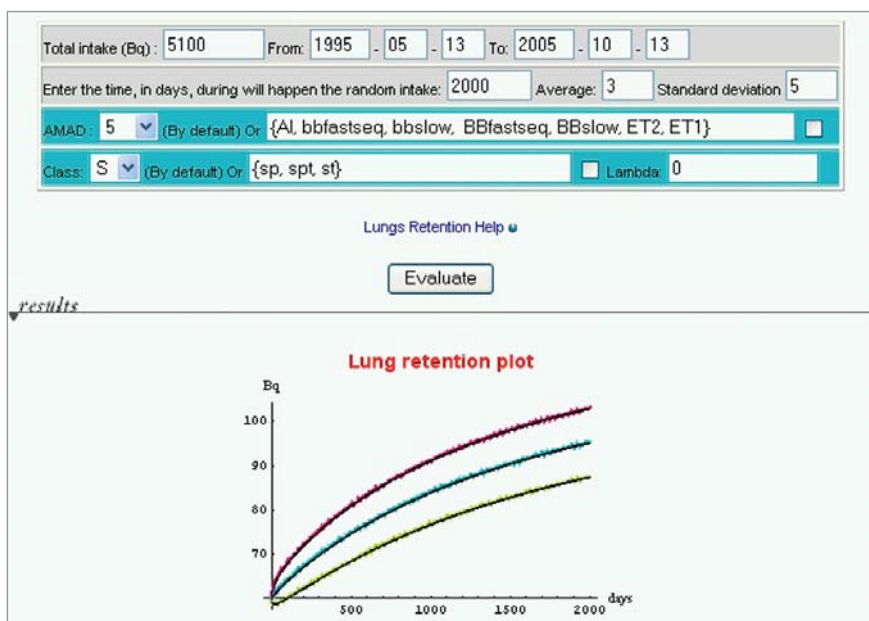


Ilustración 2. Entrada y solución obtenida correspondiente a una incorporación aleatoria por inhalación de aerosoles clase S y AMAD 5. La tabla con los datos numéricos no se muestra por razones de espacio.

los valores que toma  $R(t)$  para la retención pulmonar (sólo en el caso de inhalación) y en todo el cuerpo y para las excreciones urinaria y fecal; (iii) "GraphicsReport" muestra la misma información gráficamente; "CompartmentContent" da las expresiones de  $q(t)$ , es decir la función de retención en cada compartimento; "Disintegrations" da las desintegraciones totales en cada compartimento en un periodo de 50 años.

Adicionalmente el programa tiene la opción de mostrar los valores de los coeficientes de transferencia utilizados en los cálculos realizados.

Para el caso de incorporaciones aleatorias existe una entrada específica donde se le indica al programa: las incorporaciones previas al inicio de las incorporaciones aleatorias (si es que éstas se desean considerar), la incorporación media diaria y su desviación estándar durante el periodo que se produce la incorporaciones aleatorias. Además el usuario tiene la posibilidad de elegir que algunos días de la sema-

na no haya incorporaciones. Por ejemplo: Si se indica al programa que los trabajadores descansan dos días por semana, en la ec(14) el programa toma  $I_j = 0$  para  $j = 7k$  y  $j = 7k-1$ ,  $k = \{1, 2, \dots\}$ . La presentación de resultados se realiza de forma numérica y gráfica e incluye los intervalos de confianza (Ilustración 2).

### Validación

Se han comparado los resultados numéricos proporcionados por *Biokmod* para las funciones de retención de distintos isótopos con los incluidos en las tablas de la ICRP 78 [6] presentándose una coincidencia total. Sólo se ha podido contrastar los casos de incorporación puntual pues son los tabulados en la ICRP 78, no obstante, como se ha visto, los casos no puntuales toman como base la incorporación puntual. Las expresiones analíticas no se han podido comparar con otros programas pues no conocemos ninguno que las dé con el alcance de *Biokmod*.

## ESTIMACIÓN DE INCORPORACIONES DESCONOCIDAS A PARTIR DE RESULTADOS DE BIOENSAYOS

Una de las utilidades de los bioensayos es su aplicación para estimar la cantidad total incorporada  $I_t$  (cuando es desconocida) por un individuo a partir de los resultados de los bioensayos. En un caso ideal de incorporación puntual en el que el resultado  $m$  del bioensayo tuviese una incertidumbre de medida despreciable, el momento  $t$  de la incorporación y las características del isótopo incorporado (forma química, AMAD, etc.) fuesen conocidos, y la biocinética del elemento incorporado respondiese al individuo estándar (es decir,  $r(t)$  representase al comportamiento real del isótopo), entonces  $m = R_p(t)$ . Para conocer  $I$  bastaría despejar  $I$  en (6), obteniendo  $I = m/r(t)$ . Sin embargo la realidad no es así de fácil como lo demuestra los ejercicios de intercomparación donde casos idénticos evaluados por distintos grupos de expertos llegan a valores enormemente discrepantes [7].

Las medidas de los bioensayos tienen incertidumbres que en muchos casos son muy importantes. Las características de los isótopos incorporados se estiman, por ejemplo: en casos de incorporación por inhalación es frecuente asumir conocido el AMAD. Los modelos biocinéticos son sólo aproximaciones que, en algunas circunstancias, pueden estar muy alejadas de la realidad. Todo esto hace que las evaluaciones de  $I$  a través de bioensayos contengan en la mayoría de los casos importantes incertidumbres. Veamos alguna de las posibilidades de *Biokmod* para tratar de minimizar estas incertidumbres.

**Estimación de la actividad incorporada considerando las incertidumbres en las medidas de los bioensayos**

Un criterio habitualmente utilizado en la evaluación de bioensayos es suponer que las únicas incertidumbres son de los resultados de los bioensayos (medidas experimentales), y asumir que el resto de los parámetros son conocidos y sus incertidumbres son despreciables.

Para estos casos, la incorporación ( $I_0$ , en el caso puntual, o  $I_d$  si es crónica o crónica interrumpida) y su correspondiente incertidumbre, son calculadas por *Biokmod* utilizando la siguiente ecuación (basada en método descrito por Skrabale [8])

$$\hat{I} = \frac{\sum_{i=1}^N r_C(t_i) \frac{m_i}{u_i^2}}{\sum_{i=1}^N \frac{r_C^2(t_i)}{u_i^2}} \quad \text{y} \quad u_1 = \frac{1}{\sqrt{\sum_{i=1}^N \frac{r_C^2(t_i)}{u_i^2}}} \quad (15)$$

donde

$t_i$ : Tiempo transcurrido, en días, desde que se produjo la incorporación  $I_0$  (caso de incorporación puntual) o (en otros casos) desde el inicio de las incorporaciones hasta que se realiza la medida  $i$ .

$m_i$  e  $u_i$ : Resultado de la medida (bioensayo)  $i$  y su incertidumbre asociada (todas las incertidumbres deben estar expresadas con el mismo nivel de confianza).

$r_C(t_i)$ , con  $C = \{A \text{ (Puntual) o } Cr \text{ (Crónica) o } Cri \text{ (Crónica interrumpida)}\}$ : Función de retención asociada a la medida  $m_i$  del bioensayo.

La ecuación (15) no requiere que todos los ensayos sean del mismo tipo, por ejemplo, unas medidas pueden corresponder a medidas con el contador y otras a medidas de excreción urina-

ria. El nivel de confianza de  $u_i$  es el mismo que el de  $m_i$ .

**Estimación de la actividad incorporada considerando las incertidumbres en las medidas de los bioensayos y en otros parámetros**

Consideremos el caso en el que además de la incorporación  $I$  se suponen otro u otros parámetros  $\{k_1, \dots, k_r\}$  desconocidos, como puede ser el AMAD. *Biokmod* los estima minimizando la siguiente expresión (basado en la minimización de  $\chi^2$ ):

$$\text{Min} \left[ \sum_{i=1}^N \frac{(I r_C(t_i, \dots, k_1, \dots, k_r) - m_i)^2}{u_i^2} \right], \quad (16)$$

Restricciones:  
 $I > 0, k_1(\text{min}) \leq k_1 \leq k_1(\text{max}),$   
 $\dots k_r(\text{min}) \leq k_r \leq k_r(\text{max})$

**ESTIMACIÓN DE INCERTIDUMBRES EN LOS PARÁMETROS DE LOS MODELOS DE LA ICRP**

Los modelos de la ICRP incluyen numerosos factores que generalmente se asumen como constantes conocidas, como son los coeficientes de transferencia o los factores de solubilidad, cuando realmente se trata de estimaciones que tienen sus incertidumbres. Hay algunas publicaciones con estudios sobre su influencia en los modelos, la gran mayoría se basan en simulaciones. *Biokmod* ofrece la posibilidad, matemáticamente elegante y rigurosa, de evaluar las incertidumbres analíticamente utilizando el siguiente método.

Consideremos una función de retención  $r(t)$  determinada expresada en función de ciertos parámetros  $\{k_1, \dots, k_r\}$  que sabemos tienen respectivamente

unas incertidumbres  $u(k_1), \dots, u(k_r)$ . Queremos determinar la incertidumbre combinada,  $u_c(t)$ , esto es:

$$r(t) = f(t, k_1, \dots, k_r) \pm u_c(t) \quad (17)$$

Tomando los términos de primer orden del desarrollo de la serie de Taylor de  $f(t, k_1, \dots, k_r)$  y asumiendo que los  $k_i$  son independientes entre sí, se obtiene

$$u_c^2(r(t)) = \sum_{i=1}^r \left( \frac{\partial f}{\partial k_i} \right)^2 u^2(k_i) \quad (18)$$

El mismo método puede aplicarse para valorar las incertidumbres de los  $q(t)$ .

**APLICACIONES**

**Ejemplo 1.-** Se desea obtener las funciones que den la cantidad retenida y excretada por un adulto varón sometido a una incorporación constante diaria  $I_d = 1$ , vía inyección, de yodo 131 (período de semidesintegración 8.0 días).

Los datos anteriores se han introducido en el programa, según se muestra en la Ilustración 1. El resultado obtenido es el siguiente:

$$q\text{DailyUrine}[t] \text{ (excreción urinaria acumulada en 24 h)} = 0.651062 + 2832.23 e^{-12.0866 t} - 4.7758 e^{-2.85919 t} + 0.0115183 e^{-0.14679 t} - 0.0169427 e^{-0.0929673 t},$$

$$q\text{DailyFaecal}[t] \text{ (excreción fecal acumulada en 24 h)} = 0.00179458 - 0.0000219226 e^{2.85919 t} + 0.0000917765 e^{-1.88664 t} - 0.000178939 e^{-1.08664 t} + 0.0044078 e^{-0.14679 t} - 0.00609379 e^{-0.0929673 t},$$

$$q\text{Wholebody}[t1] \text{ (retenido en todo el cuerpo)} = 3.67544 + 0.0174019 e^{-12.0866 t} - 0.318403 e^{-2.85919 t} + 0.0000181748 e^{-1.88664 t} - 0.000104138 e^{-1.08664 t} + 0.256902 e^{-0.14679 t} - 3.63125 e^{-0.0929673 t}$$



**Ejemplo 2.-** Un trabajador ha sido trasladado con fecha 2005-10-13 a un área de trabajo con riesgo de inhalación de aerosoles de  $UO_2$  (tipo S y  $AMAD = 5 \mu m$ ), en la que experimentalmente se ha determinado que existe un riesgo de incorporación diario de  $\hat{\mu}_i = 3.3$  BqU y desviación estándar  $\hat{\sigma}_i = 5.1$  BqU. Con anterioridad ha estado expuesto de forma crónica a la inhalación de aerosoles, con características similares, en el periodo que va de 1995-05-13 a 2005-10-13 durante el cual se estima inhaló 5.100 Bq. A efectos de programar las inspecciones con un contador de radiactividad pulmonar (CRP) se desea estimar la retención pulmonar prevista. Se sabe que la actividad mínima detectable (AMD) del contador para uranio de estas características es 100 BqU.

La ilustración 2 muestra la forma de introducir estos datos en *BiokmodWeb* y la gráfica con la solución obtenida. Se observa que la AMD del CRP no se alcanzará hasta al menos dentro de 1.700 días.

Conocida la incorporación, la dosis efectiva se obtiene multiplicando ésta por el factor de conversión a dosis (FCD), que para aerosoles con las características indicadas es  $6.66 \cdot 10^{-3}$  mSv/Bq [4].

**Ejemplo 3.-** Un trabajador ha inhalado accidentalmente Cs-137. Se desconoce la actividad inhalada  $I_0$  y el  $AMAD$  de los aerosoles, para evaluarlas se ha sometido a medidas de cuerpo entero y análisis de excreción urinaria. Los resultados obtenidos han sido los siguientes (Se aplica el siguiente formato: {día después de la incorporación, medida, incertidumbre de la medida}):

Medidas de cuerpo entero (Bq): {{5, 2925, 9}, {25, 2495, 6}, {50, 2132,

{8}, {90, 1667, 10}, {120, 13767, 10}, {300, 439, 5}, {500, 127, 8}}.

Medidas de excreción urinaria (Bq/día): {{2, 83, 3}, {7, 27, 2}, {18, 7, 2}, {50, 4, 2}, {90, 3, 2}}.

El resultado obtenido con *Biokmod* es:  $I_0 = 6.678$  Bq,  $AMAD = 4.6$ . Estos valores están próximos a los subyacentes (Los resultados de los análisis han sido generados aleatoriamente suponiendo un valor medio  $I_0 = 7.000$  Bq y  $AMAD = 5$ ).

## DISCUSIÓN

Los programas de cálculo disponibles, como *Biokmod*, hacen que hoy no sea problemática la resolución de modelos compartimentales como los utilizados por la ICRP.

Las dificultades mayores de la dosimetría interna tienen que ver con la enorme cantidad de parámetros, desconocidos o con importantes incertidumbres, que intervienen en la aplicación de los modelos a condiciones reales. De hecho, en condiciones normales, donde las incorporaciones son pequeñas, las incertidumbres asociadas a la estimación de las incorporaciones con bioensayos son enormes. Su principal interés es la aplicación a condiciones de accidente donde se haya podido incorporar cantidades importantes. Aún en estos casos se requiere una evaluación experta con métodos de cálculo adecuados, como es *Biokmod*. También puede ser útil la realización de bioensayos, y su evaluación, en casos de incorporaciones por miembros del público en situaciones de accidente o por haber estado expuesto de forma natural a altas concentraciones de radionucleidos.

La reducción sistemática en las incorporaciones de personal profesionalmente expuesto, como ocurre en la Fa-

brica de Juzbado, muestra que cuando existe un buen control y limitación a lo incorporado los bioensayos rutinarios no tienen gran utilidad. Así se ha comprobado que en el caso de la Fábrica de Juzbado, con los datos de las actividades incorporadas por los trabajadores ocupacionalmente expuestos, es poco previsible que se supere la AMD del CRP, salvo incorporaciones accidentales. Así lo corrobora la experiencia de 20 años de campañas de medidas en el CRP de los trabajadores de la Fábrica de Juzbado en los que nunca se ha excedido la AMD del CRP.

Sí serían útiles en caso de incorporación accidental.

## REFERENCIAS

[1] Sánchez G., *Biokmod: A Mathematica toolbox for modeling Biokinetic Systems*. *Mathematica and Research* Vol.10 No.2; 2005.

[2] International Commission on Radiological Protection. ICRP Database of Dose Coefficients: Workers and Members of the Public. Version 2.0.1 (CD-ROM), Oxford: Pergamon Press; (ICRP); 2001.

[3] Sánchez G, López-Fidalgo J, *Mathematical techniques for solving analytically large compartmental systems*, *Health Phys.* 85:184-193 (2003).

[4] López-Fidalgo J. Sánchez G. *Statistical Criteria To Establish Bioassay Programs*, *Health Phys.* 89:334-338 (2005).

[5] International Commission on Radiological Protection, Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection ICRP Publication 66. Oxford: Pergamon Press; 1994.

[6] International Commission on Radiological Protection, Individual monitoring for internal exposure of workers. ICRP Publication 78. Oxford: Pergamon Press; 1997.

[7] Doerfel H. EULEP/EURADOS Feedback: 3rd European Intercomparison Exercise on Internal Dose Assessment. Proceedings of 3rd European ALARA Network Workshop. Munich 1999

[8] Skrabler KW, French CS, Chabot GE; Tries M, La Bone M. *Variance Models for estimating intakes from repetitive bioassay measurements*. Chapter 5 in: Both WE, ed. *Practical applications of internal dosimetry*; Madison, WI; Medical Physics Publishing; 2002.

