

## El débil soporte de algunos de los modelos biocinéticos de la ICRP

Guillermo Sánchez\*, ENUSA Industrias Avanzadas S. A. <http://www.enusa.es>

Fábrica de Juzbado. Apdo 328. E-37080 Salamanca

(\*) [gsl@fab.enusa.es](mailto:gsl@fab.enusa.es)

**Resumen.-** El EULEP/Eurados (1999) realizó un ejercicio de intercomparación consistente en proponer casos de contaminación interna pidiendo que se hiciese una estimación de las dosis. Los resultados obtenidos por los distintos grupos presentaban una gran disparidad. Esto no es extraño pues en dosimetría interna frecuentemente es necesario realizar asunciones que tienen una fuerte componente de subjetividad. El tema se ve complicado pues los modelos biocinéticos oficiales de la ICRP incluyen un gran número de compartimentos y de constantes que no están soportados por un número de datos experimentales suficientes, modelos más simples permiten obtener resultados similares. Lo anterior nos lleva a la conclusión de que la utilidad de los bioensayos en operaciones rutinarias es escasa.

### Introducción

El EULEP/Eurados (1999) realizó un ejercicio de intercomparación consistente en proponer casos de contaminación interna pidiendo que se hiciese una estimación de las dosis. Los resultados obtenidos por los distintos grupos presentaban enormes discrepancias (en muchos casos las diferencias respecto a la media superaban el 300%).

Como veremos, no es extraño que se presenten discrepancias en dosimetría interna, dado las grandes incertidumbres asociadas a los factores que intervienen en su estimación.

En dosimetría interna se aplica el concepto de dosis equivalente comprometida que esta dada por la expresión:

$$H_T(\tau) = \sum_R U_s(\tau) SEE(T \leftarrow S) \quad (1)$$

donde

SEE Energía depositada en compartimento T a causa de las emisiones procedentes del compartimento S. Los valores de SEE están calculados a partir de métodos de Montecarlo y en esta ponencia los daremos como constantes, sin entrar a analizar sus incertidumbres.

$U_s$  Desintegraciones producidas en s durante el periodo  $\tau$  que se calcula aplicando

$$U_s(\tau) = \int_0^\tau q_s(t) dt .$$

$q_s(t)$  Contenido del isótopo al que nos refiramos en un compartimento s.

En esta ponencia nos referiremos a las incertidumbres asociadas a los factores que intervienen en el cálculo de  $q_s(t)$ . Haremos una valoración cualitativa, pues una valoración cuantitativa sólo puede realizarse para casos específicos.

## Modelización compartimental aplicada a dosimetría interna

En dosimetría interna se utilizan modelos biocinéticos compartimentales para predecir la distribución de isótopos en el cuerpo humano. Éstos se basan en la descomposición de un proceso o fenómeno en un número finito de partes llamadas compartimentos que interactúan entre si a través de intercambio de flujo, en nuestro caso este flujo consistir en la transmisión de partículas. La ICRP utiliza modelos compartimentales con coeficientes de transferencia constante. Podemos decir que para un isótopo y vía de incorporación concreto aplica un modelo compartimental que está caracterizado por un diagrama de flujo y por unos parámetros, constantes,  $k_1, \dots, k_n$ . El modelo resultante matemáticamente se representa por un sistema de ecuaciones diferenciales de la forma:

$$\mathbf{q}'(t) = \mathbf{A} \mathbf{q}(t) + \mathbf{b}(t), \text{ con } t \geq 0 \quad (2)$$

y con condición inicial  $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$

donde  $\mathbf{A}$  es la matriz compartimental y  $\mathbf{b}(t)$  es un vector que representan las entradas desde el exterior en cada compartimento.

La solución del sistema anterior, para una incorporación unidad "1" cuando  $\mathbf{b}(t) = 0$ , podemos expresarla por

$$\mathbf{r}(t) = \sum_i IDF_i(x) f_i(s_p, s_{pt}, s_t, f_1, k_1, \dots, k_n, \lambda, t) + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (3)$$

donde

$IDF(x)$  Factores de deposición inicial en el tracto respiratorio. Son función del tamaño  $x$  (AMAD) de los aerosoles incorporados.

$s_p, s_{pt}, s_t, f_1$  Coeficientes de transferencia asociados a la forma química en al que se incorpora el isótopo.

$k_1, \dots, k_n$ , factores de transferencia del modelo

A partir de la ec(3) pueden obtenerse las soluciones para casos de incorporación continua  $\mathbf{b}(t)$  utilizando el teorema de la convolución (Sánchez y López-Fidalgo, 2003) o, en el caso de incorporaciones aleatorias, mediante el empleo de técnicas estadísticas y de probabilidad (López-Fidalgo y Sanchez, 2005).

## Incertidumbres en los modelos

El término  $f(k_1, \dots, k_n, \lambda, t)$  de la ec. (3) pretende representar la cinética real de un isótopo determinado en el organismo para una incorporación unidad. Obviamente este objetivo siempre será una aproximación, pues la biocinetica real de un organismo es mucho más compleja que la que pueda representarse por un sistema compartimental con coeficientes constantes, además los factores  $k_1, \dots, k_n$  son específicos de cada individuo, y en muchos casos considerarlos constantes es una simplificación excesiva.

La ICRP modeliza el cuerpo humano dividiéndolo en tres sistemas: a) Un modelo aplicable al tracto respiratorio (ICRP 66, b) Un modelo aplicable al tracto gastro intestinal (en vías de revisión), c)

Unos compartimentos sistémicos, que son específicos de cada elemento o grupo de elementos. A partir de los tres sistemas anteriores se construye un modelo compartimental que normalmente estará formado por un gran número de compartimentos. Por ejemplo: la modelización de la cinética del uranio utiliza más de 50 compartimentos y sus correspondientes constantes de transferencia. El problema es que no por utilizar más compartimentos se representa mejor la biocinética de un sistema y en cambio se introducen más incertidumbres asociadas a las constantes que intervienen.

Consideremos el caso del modelo pulmonar (corresponde a la denominada región torácica del tracto respiratorio), lo forman (Sánchez y López-Fidalgo, 2003): 10 compartimentos de deposición inicial más 10 compartimentos "espejos" (o estados transformados), 23 coeficientes de transferencia (cada compartimento espejo tiene el mismo coeficiente de transferencia que su homólogo en es estado inicial). Cabría esperar al menos que la solución la formen suma de 23 términos exponenciales. Sin embargo si resolvemos el sistema –lo que puede hacerse directamente en <http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html> - vemos:

a) Para la metabolización F, todo el modelo pulmonar podría sustituirse por un único compartimento con un coeficiente de transferencia único. Esto es así pues en este caso prácticamente todo el material depositado en el pulmón se trasfiere casi instantáneamente a la sangre y al sistema gastrointestinal.

b) Para la metabolización M y S el número de términos exponenciales puede reducirse a 5 sin que afecte prácticamente a la

solución (a partir del tercer día la contribución de los términos adicionales es absolutamente despreciable (menos de una diezmilésima). Esto significa que pueden encontrarse sistemas matemáticamente equivalentes al actual modelo pulmonar con mucho menos compartimentos.

Para la modelización de isótopos a todo el organismos la conclusiones son similares. Puede comprobarse que para la mayoría de los isótopos la dosis efectiva viene determinada exclusivamente por dos o tres compartimentos, siendo irrelevante el papel del resto.

El interés en trabajar con sistema de menos compartimentos no es sólo simplificar su resolución (El programa Biokmod – Sánchez 2005- permite construir y resolver un sistema de hasta 200 compartimentos, sin que el usuario tenga que tener conocimientos elevados en matemáticas, <http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html>). El problema es que incrementando el número de compartimentos y, por consiguiente, el de coeficientes de transferencia, el número de datos requeridos para evitar problemas de identificabilidad (modelos distintos que dan resultados similares) es enorme. De hecho en experimentos reales de farmacocinética con animales raramente se recurren a más de cuatro compartimentos, y eso que estos experimentos están controlados. Mucho más complejo es el caso de personas donde los coeficientes de transferencia proceden en su mayoría de extrapolaciones de experimentos realizados con animales o de fuentes basadas en la información obtenida de un reducido número de individuos.

## ***Incertidumbres asociadas a las incorporaciones***

El otro factor importante que interviene en el cálculo de  $q_s(t)$  es  $I(m, x)$ , es decir: la cantidad incorporada,  $I$ , su forma química,  $m$ , y el AMAD (en el caso de inhalación),  $x$ . Del AMAD dependen las cantidades que se depositan desde el exterior en los compartimentos de deposición directa, que matemáticamente equivale a las condiciones iniciales de la ec. (2). Una dificultad adicional es la cantidad depositada no solo depende del AMAD sino de las condiciones particulares en las que se produzca la deposición, y estas habitualmente son incontrolables, por ejemplo: la tasa de respiración, la fracción que se respire por la nariz, si las partículas inciden frontalmente en la nariz o lo hacen con cierto ángulo, etc..

En aplicaciones operacionales se recurre a asignar un valor estándar al AMAD, y al tipo de metabolización, y se considerara un hombre estándar. Esto una aproximación válida pues los trabajadores habitualmente están expuestos a atmósferas controladas, donde la concentración ambiental es medida.

Sin embargo el problema es considerablemente más complicado si se pretende determinar  $I$  a partir de los resultados,  $m$ , obtenidos en bioensayos. Se trata de resolver:

$$I(x) = \mathbf{m}/r(t) + \varepsilon \quad (4)$$

donde  $\varepsilon$  representan las incertidumbres asociadas a las medidas  $\mathbf{m}$ , y a las incertidumbres de los parámetros  $k_1, \dots, k_n$ . A ello hay que añadir que se da por

conocido  $m$  (tipo de metabolización) y  $x$  (AMAD) cuando realmente no es así

El problema que se plantea es que (4) frecuentemente tiene más de una solución pues: Se desconoce los valores reales de  $m$ ,  $x$  y  $k_1, \dots, k_n$ . Tenemos más incógnitas que ecuaciones y hay que hacer una serie de asunciones sobre las variables desconocidas que tienen un alto grado de subjetividad y de ahí que ante los mismos datos de partida personas distintas lleguen a resultados muy diferentes.

Nosotros estamos desarrollando una serie de técnicas de ajustes para minimizar estos errores sin embargo hay un problema insalvable: El error  $\varepsilon$  puede reducirse empleando varios tipos de bioensayos a la vez, sin embargo dado que en la mayoría de los casos las medidas son fondo o están muy próximo a él, los bioensayos carecen de utilidad en aplicaciones rutinarias. Sólo presentaran información relevante cuando estemos ante incorporaciones muy elevadas donde los resultados de los bioensayos están claramente alejados del fondo y presenten incertidumbres pequeñas, situación que raramente se da, incluso en accidentes.

## **CONCLUSIONES**

Los factores de conversión a dosis utilizados en la dosimetría interna están basados los modelos biocinéticos descritos en distintas publicaciones de la ICRP.

A veces estos modelos incluyen un enorme número de compartimentos, como ocurre con el modelo utilizado tracto respiratorio. Se ha realizado un análisis matemático de alguno de estos casos. Se ha observado lo siguiente: a) El número de

datos experimentales disponibles es muy escaso para justificar los valores asignados a los parámetros de transferencia usados (esto se pone muy en evidencia en el caso del tracto respiratorio), b) En la mayoría de los modelos analizados se ha comprobado que la dosis es producida por lo retenido en dos o tres compartimentos, siendo insignificante la contribución del resto de los compartimentos.

Como consecuencia de lo anterior se ha llegado a la conclusión que los modelos que implican un gran número de compartimentos no están soportados por un número de datos experimentales suficientes. Modelos más simples permiten obtener resultados similares. La situación está lejos de mejorar, el futuro modelo propuesto para sustituir al actual aplicado al tracto gastrointestinal sigue en la misma línea de utilizar un gran número de compartimentos.

Con todo, el mayor problema se presenta en la dificultad en conocer  $I$  y está se pretende inferir a partir de la realización de bioensayos. En esta situación estamos ante un problema que tiene más incógnitas que ecuaciones. El evaluador tiene que hacer suposiciones sobre las variables desconocidas, que dependen de sus cualidades como adivino, lo que queda fuera de lo que se entiende como Ciencia. Por ello no es de extrañar que las intercomparaciones den resultados enormemente divergentes. Los bioensayos realmente nos proporcionan una información muy limitada (por muy bueno que sean las técnicas de medida). Su uso probablemente sólo este justificado ante incorporaciones importantes y para isótopos concretos, fácilmente detectables

## Referencias

H. Doerfel EULEP/EURADOS Feedback: 3rd European Intercomparison Exercise on Internal Dose Assessment (Actas del 3rd European ALARA Network Workshop. Munich 1999.

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

López-Fidalgo J. y Sánchez G. *Statistical Criteria To Establish Bioassay Programs*, Health Phys 89 (4): 333-338 (2005).

Sánchez G., *Biokmod: A Mathematica toolbox for modeling Biokinetic Systems*. Mathematica and Research Vol.10 No.2 (2005)