

Método de resolución analítica de modelos biocinéticos con un gran número de compartimentos. Aplicación a solución de los modelos de la ICRP 66 y 78

Autor: Guillermo Sánchez gsl@fab.enusa.es. ENUSA Industrias Avanzadas S.A.

Introducción

Muchos procesos físicos y químicos pueden ser analizados matemáticamente a través de lo que se denomina *Análisis compartimental* /1/ /2/. Este se basa 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. El flujo puede consistir en transmisión de partículas, sustancias químicas, individuos de una población, etc. El análisis compartimental tiene numerosas aplicaciones en dosimetría interna, medicina nuclear, ecología, reacciones químicas, etc.

El formulación compartimental (en concreto los modelos compartimentales lineales con coeficientes constantes) viene siendo habitualmente utilizada por la ICRP en temas relacionados con incorporación de isótopos en el organismo y con la distribución de isótopos en el medio ambiente. Es de destacar su aplicación en dosimetría interna. En esta campo los modelos actualmente recomendados por la ICRP han servido de base para obtener los factores de conversión a dosis por inhalación e ingestión y sus límites derivados recogidos recientemente en el anexo III de RPSCRI (BOE de 26-07-2001, Real Decreto 783/2001).

En este artículo vamos a realizar una introducción a los modelos compartimentales, describiremos varios criterios por nosotros obtenidos que facilitan la resolución analítica de modelos formados por un gran número de compartimentos. Estos criterios lo hemos utilizado en la resolución de los modelos de las ICRP 66 y 78, incorporándolos en un programa, denominado *Humorap*, al que nos referiremos en este artículo. Dicho programa contiene innovaciones significativas. Está concebido como una herramienta de análisis e investigación, ideal para estudios de: sensibilidad, escenarios, valoración de accidentes, etc. Está desarrollado en el lenguaje *Mathematica*, aunque para su uso no se requiere conocer este lenguaje, pudiéndose acceder al

programa a través de la hoja de cálculo Excel o de un navegador como Explorer.

Fundamentos de modelización compartimental

Un modelo compartimental es usualmente representado por un diagrama de bloques, donde los compartimentos se representa por circunferencias y por flechas los intercambios de compartimentos entre sí y de compartimentos con el exterior. La retención en función del tiempo para un compartimento i la denotamos por $x_i(t)$ y el coeficiente de transferencia desde el compartimento i al compartimento j lo denotamos por k_{ij} . A veces, cuando no hay ambigüedad respecto al compartimento destino, se escribe k_i . El exterior del sistema compartimental lo representamos por "0", así el coeficiente de transferencia desde i al exterior es k_{i0} . Si desde un compartimento i hay transferencias hacia n compartimentos el coeficiente de transferencia total de i lo denotamos por K_i , que corresponde a la suma de cada uno de los coeficientes individuales. La entrada (*input*) desde el exterior al compartimento i la denotamos por $b_i(t)$, si hay varias m entradas hacia un mismo compartimento i utilizamos el criterio $b_i(t) = \sum_k b_{ki}(t)$ con $k = \{1, \dots, m\}$. En la Figura 1 se muestra un ejemplo simple de diagrama compartimental.

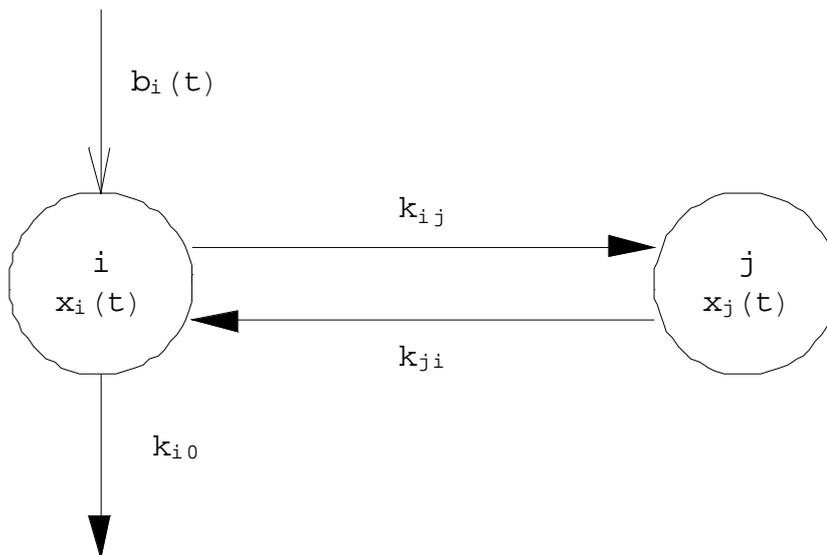


Figura 1 Modelo bicompartimental con *input* y *output* en un compartimento.

La ecuación general para los sistemas compartimentales lineales en las que los coeficientes de transferencia son constante es la siguiente:

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

\mathbf{A} es la matriz compartimental (cuadrada) formada por los términos constante $\{a_{ij}\}$ con $a_{ij} = \sum_j (-k_{ij} + k_{ji})$.

$$\mathbf{x}'(t) = [x'_1(t), x'_2(t), \dots, x'_n(t)]^T$$

$$\mathbf{x}(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)]^T$$

$$\mathbf{b}(t) = [b_1(t), b_2(t), \dots, b_n(t)]^T$$

(T indica matriz traspuesta)

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

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

Tres casos particulares importantes de la ec. (1) son:

1. Incorporación única en $t = 0$. En este caso:

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

2. Incorporación continua constante (crónica) para $t \geq 0$. Corresponde al caso en que los términos de $\mathbf{b} : \{b_1, \dots, b_n\}$ son constantes. Se pueden aplicar la eq. (2b) o eq. (2c), en nuestro caso utilizamos la eq (2b) pues en el método que describiremos puede ocurrir que la matriz $\mathbf{A}-1$ no sea invertible y por tanto no pueda aplicarse la eq. (2c) (Andersen 1983).

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

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0 e^{t\mathbf{A}} + \mathbf{A}^{-1} (e^{t\mathbf{A}} - \mathbf{I}) \mathbf{b} \quad (2c)$$

3. Incorporación exponencial para $t \geq 0$. Corresponde a aquellos casos en los que los términos de \mathbf{b} son suma de exponenciales o cero. Esta situación, como mas adelante veremos, es importante para la resolución de sistemas con gran número de

compartimentos. Cada término dentro de la parte integral de la eq (2) puede ser integrado separadamente aplicando la regla dada por la eq. (2d)

$$a \int_0^t e^{b t + (c-b)\tau} d\tau = \frac{a}{b-c} (e^{b t} - e^{c t}) \quad \text{con } b \neq c \quad (2d)$$

Otro caso particular de interés es aquel en que un sistema compartimental puede representarse por ramas catenarias unidireccionales (compartimentos en serie con flujo en una sola dirección) como la que se muestra en la Figura 2 donde se produce un input puntual b_1 único en $t = 0$ en el compartimento inicio. Se representa por $k_{p,0}$ la suma de los coeficientes de transferencia desde un compartimento cualquiera p hacia el exterior o hacia otros compartimentos que no formen parte de la cadena catenaria.

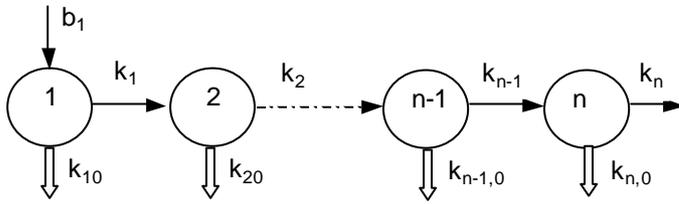


Figura 2 Modelo catenario unidireccional

La retención en un compartimento n de esta cadena está dado por:

$$x_n(t) = b_1 \left(\prod_{p=1}^{n-1} k_{p,p+1} \right) \sum_{j=1}^n \left(\frac{e^{-K_j t}}{\prod_{\substack{p=i \\ p \neq j}} (K_p - K_j)} \right) \quad (3)$$

donde $K_p = k_p + k_{p,0}$.

Si en un modelo los compartimentos no presentan recirculación (es decir: no hay flujo hacia un compartimento con origen en compartimentos posteriores a él) el modelo puede resolverse descomponiéndolo en cadenas catenarias cada una se calcula por separado, aplicando la eq (3). Cuando por un mismo compartimento pasen varias ramas la retención en dicho compartimento será la suma de las ramas que pasan por él con excepción de aquellas ramas que sean comunes hasta llegar a dicho compartimento que sólo se tienen en cuenta una vez. La eq.(3) ha sido muy utilizada por su fácil

incorporación a programas informáticos. De hecho muchos modelos se hicieron intencionadamente sin recirculación para permitir su aplicación. Como los modelos que pretendían representar realmente presentaban recirculación se recurrió a artificios matemáticos como era la introducción de pseudo compartimentos que de alguna manera simulasen la recirculación.

En general, y no sólo en el caso catenario, cuando en el modelo compartimental se supone que la transferencia es de partículas radiactivas formadas por un tipo radioisótopo de constante de desintegración λ su introducción en las ecuaciones anteriores es bastante simple: Basta con suponer que desde cada compartimento se produce una transferencia al exterior del sistema caracterizado por un coeficiente de transferencia λ , esto es $k_{io} = \lambda$.

Interconectabilidad de sistemas

La solución dada por la eq. (2) es aplicable a cualquier sistema compartimental lineal con coeficientes constantes. Sin embargo su utilización práctica es problemática cuando el número de compartimentos (y por consiguiente la dimensión de **A**) es grande. Una forma de abordar el problema consiste en subdividir el modelo compartimental completo en bloques, formados por distintos compartimentos a los que se les denomina *sistemas*. Cada *sistema*, desde el punto de vista matemático, puede tratarse de forma independiente del resto del modelo, la conexión con los compartimentos del modelo no incluidos en el sistema es representada por entradas (*inputs*) y salidas (*outputs*) al exterior del sistema. En esta línea, por nuestra parte, hemos obtenido una serie de criterios muy adecuados para los modelos de la ICRP, pero extensible a otros modelos. Para facilitar la explicación en las figuras hemos adoptado la norma de representar a los sistemas por rectángulos. Las flechas en forma de líneas representan intercambios individuales entre compartimentos o entre compartimentos y el exterior. Las flechas gruesas (huecas) esquematizan intercambios que involucran a más de un compartimento.

Criterio 1.- Consideremos un modelo compartimental (como ejemplo véase Figura 3). Lo dividimos en dos sistemas A y B. En el sistema A buscamos aquellos que dentro de A reciben aportes desde otros compartimentos o desde el exterior y no tienen transferencias hacia otros compartimentos de su sistema pero sí hacia compartimentos situados en B. Dentro de su sistema estos compartimentos pueden considerarse finales,

es decir no hay flujo hacia otros compartimentos de su sistema. Los compartimentos que cumplen estos requisitos los llamamos compartimentos de acumulación (En el modelo de nuestro ejemplo, este requisito lo cumplen los compartimentos i y j , véase Figura 4 y Figura 5). Denotamos por $q_{Ac i}(t)$ la retención (sin considerar las transferencias hacia B) en cualquier compartimento i que cumpla estas características. La tasa del flujo entrante en i corresponde a la derivada $q_{Ac i}'(t)$, que es equivalente a considerar un *input* desde el exterior $b_i(t)$ en i dada por $b_i(t) = q_{Ac i}'(t)$. Si ahora consideramos el sistema B podremos resolverlo como un sistema independiente incluyendo en los compartimentos de acumulación de A, con sus respectivos *inputs* dados por $b_i(t)$ (véase Figura 5).

En numerosas ocasiones (*inputs* puntuales, constantes o exponenciales) la retención en los compartimentos que no son de acumulación están dados por una suma de términos exponenciales, entonces es fácil comprobar que la retención en los compartimentos de acumulación es de la forma $q_{Ac i}(t) = d_i - \sum b_j \text{Exp}[-c_j t]$ y de aquí se obtiene que $b_i(t) = q_{Ac i}'(t) = \sum c_j b_j \text{Exp}[-c_j t]$. Esto es de gran utilidad pues facilita la resolución de la eq.(2). Al resultar el término integrando la suma de términos exponenciales, de fácil solución. Además, cuando se dan las condiciones apropiadas, permite aplicar el criterio que se describe a continuación.

Criterio 2.- Supongamos un compartimento 1 inicio de una cadena catenaria hacia el cual hay un *input* de la forma $b_1(t) = \sum_{l=1}^m b_l \text{Exp}[-k_{0l} t]$ la retención en cualquier compartimento de dicha cadena puede calcularse considerando m cadenas catenarias cada una de las cuales esta formada por un compartimento 0 con *input* puntual b_l en $t=0$ (b_l puede tomar valor negativo) y constante de transferencia desde 0 hacia 1 dada por k_{0l} . Con este criterio se aplica la eq(3) m veces (una por término exponencial) sumándose los resultados. Obsérvese que este criterio es aplicable al modelo de la Figura 5

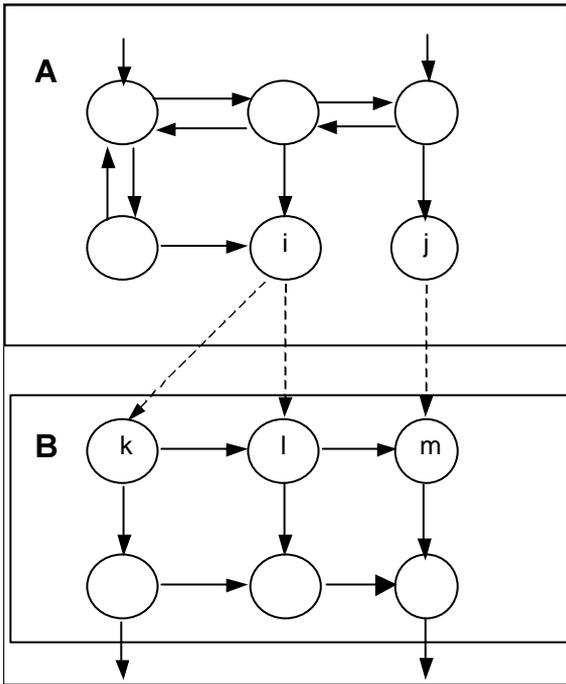


Figura 3 División de un modelo en dos sistemas

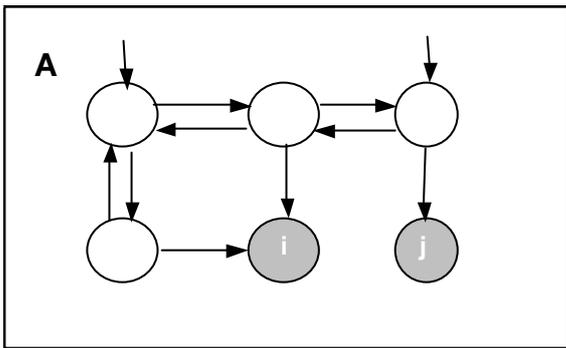


Figura 4 En el modelo de la Figura 3 se eligen los compartimentos de acumulación (en fondo gris)

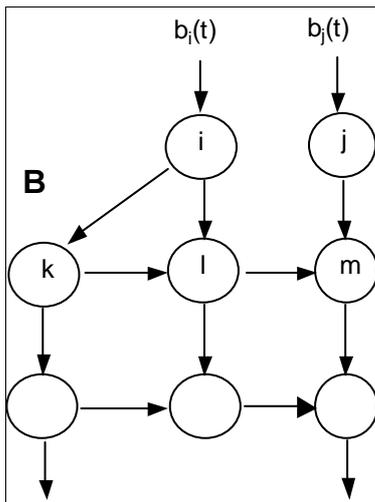


Figura 5 El sistema B al que se le añadió los compartimentos i y j con sus inputs. El sistema resultante puede resolverse de forma autónoma.

Resolución de los modelos biocinéticos de la ICRP 66 y 78

La ICRP ha ido emitiendo distintas guías que describen por sistemas compartimentales la incorporación de partículas radiactivas en el cuerpo humano. En la actualidad la situación podemos resumirla como sigue:

- a) Para el tracto respiratorio (TR).- Es aplicable la publicación ICRP 66 (Figura 6). El modelo biocinético que presenta es 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).
- b) Para el resto del cuerpo.- La publicación ICRP 78 recoge el conjunto de todos los modelos biocinéticos compartimentales aplicables en la actualidad. Estos modelos son específicos para grupos de isótopos. En el caso del tracto Gastrointestinal (GI) la guía mantiene el mismo modelo de la ICRP 30. Esquemáticamente se puede resumir por el modelo global representado en la Figura 7

Conceptualmente lo anterior nos permite definir un modelo global (Figura 7) con una parte común que incluye el tracto respiratorio (TR) y una parte específica para cada tipo de elemento.

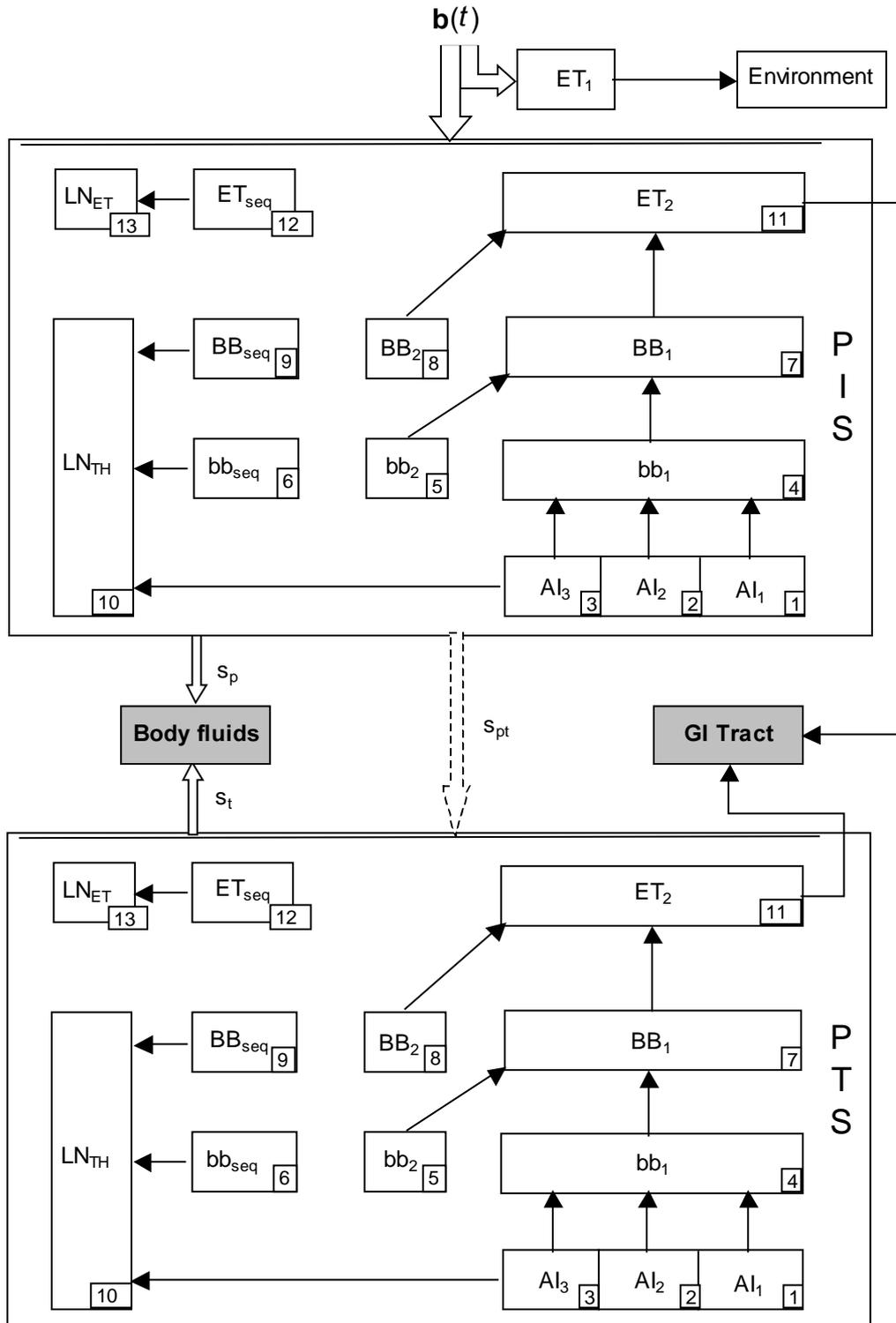


Figura 6.- Modelo respiratorio (ICRP 66).- Las flecha hueca de trazos, \dashrightarrow , que va desde el subsistema PIS al subsistema PTS, significa que hay un flujo desde cada compartimento en PIS hacia el compartimento con igual número en PTS. La flecha hueca, \rightleftarrows , significa que hay un flujo desde cada compartimento en el el subsistema PIS o PTS hacia “Body fluids” (usualmente la sangre). Una flecha sencilla, \rightarrow , indica flujo desde un compartimento a otro. “Body fluids” es el compartimento 14 y GI el 15.

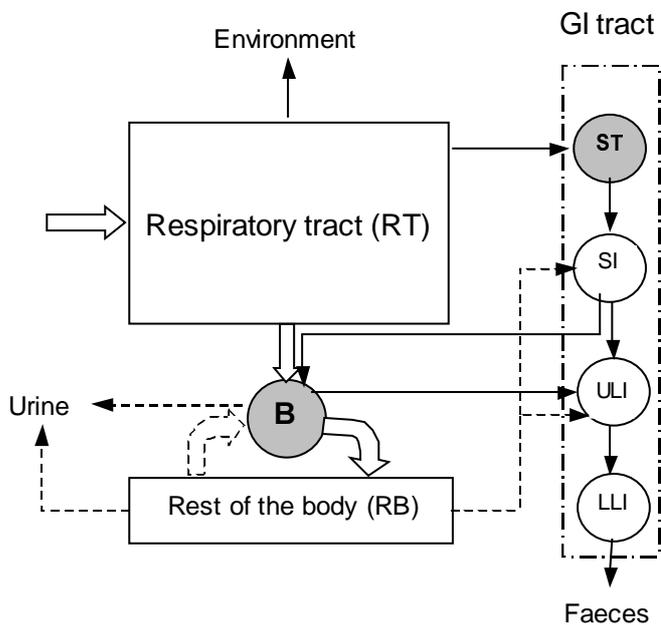


Figura 7 Modelo global de la ICRP 66 y 78. Las flechas de trazos indican que el flujo en ese sentido se da solo en algunos isótopos. Los compartimentos B y ST corresponden respectivamente a “Body fluids” y GI en la Figura 6.

Resolución del modelo del tracto respiratorio de la ICRP 66

Los criterios descritos se han aplicado para la resolución del modelo de la ICRP 66 para tracto respiratorio (Figura 6). El sistema completo se ha dividido en dos sistemas: El ET1 y el P

1. **Sistema ET1.** Se resuelve de forma independiente como un sistema monocompartimental
2. **Sistema P.** (Corresponde a todo el tracto respiratorio excepto ET1). Esta dividido en dos subsistemas (P1 y P2), ambos finalizan en los compartimentos B (sangre o compartimiento de transferencia) y ST (estómago, que es el primer compartimiento de GI) que son considerados como compartimentos de acumulación (es decir: inicialmente se supone que desde ellos no hay transferencia a otros).
 - 2.1 **Subsistema P1** (identificado como PIS-partículas en estado inicial- en Figura 6) cuya matriz compartimental denominamos A_1 ., La retención en cada compartimento, supuesta una incorporación puntual, I_0 en $t = 0$ está dada por

$$\mathbf{q}_{A1}(t) = I_0 \mathbf{IDF} e^{tA1}. \quad (4)$$

donde $\mathbf{IDF}=(IDF_1, \dots, IDF_9,0,IFD_{11},IDF_{12},0,0,0)$ son los factores de deposición inicial. ($IDF_i = 0$ para $i=\{10,13,14,15\}$, pues en ellos no hay deposiciones desde el exterior). Estos factores dependen del AMAD, factores fisiológicos del tipo de individuo y de las condiciones particulares de la exposición. \mathbf{IDF} puede ser calculado siguiendo el método descrito en la ICRP 66 o obtenido del apéndice F de dicha guía.

2.2 Subsistema P2 (identificado como PTS, partículas en estado transformado, en la Figura 6). Su matriz compartimental es le denominamos $\mathbf{A2}$. Desde cada compartimento en PIS hay transferencia hacia PTS con una tasa s_{pt} , similar para todos los compartimentos. Entonces, podemos suponer un *input* hacia i' desde i dado por $b_{i'}(t) = s_{pt} q(t)$, entonces la retención en PIS es

$$\mathbf{q}_{A2}(t) = s_{pt} \int_0^t e^{(t-\tau)A2} \mathbf{q}_{A1}(\tau) d\tau. \quad (5)$$

que puede ser resuelta aplicando la regla dada por la ec.(2d).

La división de un compartimento i en PIS y otro compartimento espejo i' en PTS es sólo a efectos matemáticos. Cada par $i-i'$ fisiológicamente deben ser considerados un solo compartimento. Por tanto, la retención en cada P será $\mathbf{q}_A(t) = \mathbf{q}_{A1}(t) + \mathbf{q}_{A2}(t)$.

Resolución de los modelos ICRP 78.

El tracto respiratorio, salvo en el valor de algunos parámetros, tiene un modelo biocinetico común para todos los isótopos. Para el resto del cuerpo los modelos son específicos por grupos de isótopos. En este apartado describimos el método de resolución de la modelo del “Resto del cuerpo”.

En el modelo de la Figura 7 sustituimos todo tracto respiratorio por un *input* hacia el compartimento B y otro hacia ST. Para calcular estos *inputs*, se parte de la retención en B y ST obtenida en el apartado anterior y que tiene la forma

$$q_B^{Ac}(t) = d_B - \sum_s d_s e^{-c_s t} \quad \text{y} \quad q_{ST}^{Ac}(t) = d_{ST} - \sum_r d_r e^{-c_r t} \quad (\text{recuérdese que estos}$$

compartimentos se supusieron compartimentos de acumulación). Aplicando el criterio 1, obtenemos que el *input* hacia ST y B está dado por

$$b_{ST}(t) = \partial q_{RT,ST}(t) / \partial t = \sum_r c_r d_r e^{-c_r t} \quad \text{y} \quad b_B(t) = \partial q_{RT,B}(t) / \partial t = \sum_s c_s d_s e^{-c_s t}. \quad \text{En la ec.}$$

(2), numerando B como 1 y ST como n , hacemos

$$\mathbf{b}(\tau) = \left(\sum_r c_r d_r e^{-c_r \tau}, 0, \dots, 0, \sum_r c_r d_r e^{-c_r \tau} \right) \text{ y}$$

$e^{(t-\tau)A} \left(\sum_r c_r d_r e^{-c_r \tau}, 0, \dots, 0, \sum_r c_r d_r e^{-c_r \tau} \right)$, cuyo desarrollo es un vector cuyos

elementos son suma de exponenciales o ceros. Entonces podemos aplicar la regla dada por la ec(2d) a la resolución de la ec (2). La matriz A en este caso corresponde al modelo del isótopo concreto que queremos modelizar.

Hasta aquí no se ha tenido en cuenta el decaimiento radiactivo, este se incluirá en la solución final sin mas que hacer $\mathbf{q}_R(t) = \mathbf{q}(t) \text{Exp}(-\lambda_R t)$ donde λ_R es la constante de desintegración del isótopo.

El programa Humorap

Los criterios antes descritos los hemos incorporado en un programa informático llamado *Humorap*. Este permite calcular la retención en cada compartimento en función del tiempo y de las características del isótopo incorporado (diámetro aerodinámico, tipo de metabolización, clase de incorporación, factores de transferencia y de constante de desintegración radiactiva). Entre las innovaciones de este programa, que no conocemos estén incorporadas a otros, destacan las siguientes:

- a) Da expresiones analíticas para la retención en los pulmones, y en los distintos compartimentos, así como la excreción urinaria y fecal.
- b) Es completamente parametrizable (usa los coeffs. de las ICRP pero pueden modificarse a voluntad)
- c) Considera incorporaciones distintas de las puntuales o constantes (incluso aleatorias)
- d) Permite que el usuario le defina nuevos modelos (para contemplar la posibilidad de adaptarse a futuras modificaciones introducidas por la ICRP).

El programa está desarrollado en el lenguaje *Mathematica* pero se puede acceder a él a través de la hoja de calculo Excel (véase Figura 10) e incluso con un navegador como Explorer.

Humorap puede descargarse de la dirección <http://web.usal.es/~guillerm/biokmod.htm>

Aplicación a la resolución del modelo del uranio

La resolución del modelo del uranio puede hacerse automáticamente con *Humorap*, sin mas que elegir como elemento el uranio. Sin embargo puede también definirse específicamente el modelo, incluso modificarse todo sus parámetros. Para ello se parte del modelo del uranio para el “Resto del cuerpo” de la ICRP 78 que se muestra en la Figura 8.

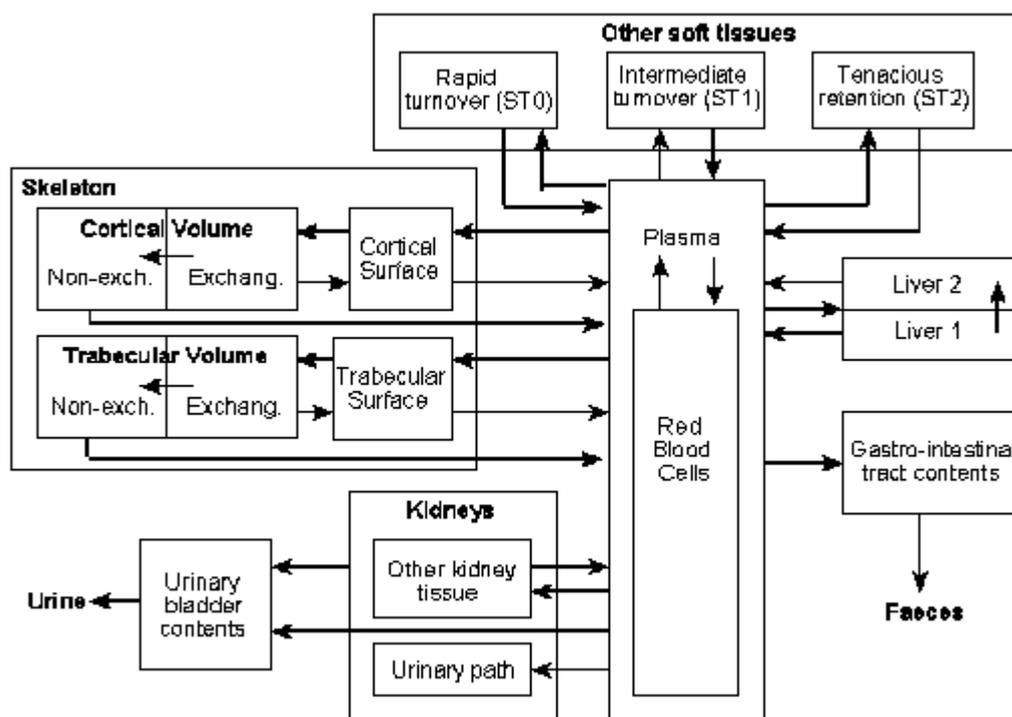


Figura 8 Modelo metabólico del uranio, excluido el tracto respiratorio. En la resolución del modelo hay que tener en cuenta los aportes desde el Tracto respiratorio al plasma. GI incluye ST, SI, ULI, LLI (no representados). Para la resolución del modelo los compartimentos han sido numerados como sigue:: Plasma (1) , RBC (2) , ST0(3) , ST1 (4), ST2 (5), Liver1 (6), Liver2 (7), UrinaryPath (8), OtherKidney (9), TrabecularSurface (10), ExchTrabVol (11), NonExchTrabVol (12), CorticalSurf (13), CorticalVolExch (14), CorticalVolNonExch (15), Bladder (16), Urine (17), ULI(18), LLI(19), FEC(19).

Para obtener la matriz compartimental se utiliza la función de *Humorap*:

$CompartMatrix[n, \{\{i, j, k_{ij}\}\}]$, donde n es el número total de compartimentos del modelo y $\{i, j, k_{ij}\}$ indica que el flujo va de i a j con una tasa de transferencia k_{ij} .

Entonces, la matriz compartimental se obtiene de la siguiente forma (La numeración de los compartimentos es la de la Figura 8 y las tasa de transferencia de, en d^{-1} , se han obtenido de la Tabla A.10.1 de ICRP 78.):

CompartmentMatrix[22, {{1, 3, 10.5}, {1, 2, 0.245}, {1, 16, 15.43}, {1, 8, 2.94}, {1, 9, 0.0122}, {1, 18, 0.122}, {1, 6, 0.367}, {1, 4, 1.63}, {1, 5, 0.0735}, {1, 10, 2.04}, {1, 13, 1.63}, {3, 1, 8.32}, {2, 1, 0.347}, {8, 16, 0.099}, {9, 1, 0.00038}, {6, 1, 0.092}, {6, 7, 0.00693}, {4, 1, 0.0347}, {5, 1, 0.000019}, {13, 1, 0.0693}, {13, 14, 0.0693}, {7, 1, 0.00019}, {11, 12, 0.00578}, {12, 1, 0.000493}, {15, 1, 0.0000821}, {14, 13, 0.0173}, {14, 15, 0.00578}, {10, 1, 0.0693}, {11, 10, 0.0173}, {10, 11, 0.0693}, {16, 17, 12}, {18, 19, k_{ULI}}, {19, 20, k_{LLI}}, {21, 1, f1 k_{SI}/(1 - f1)}, {21, 18, k_{SI}}, {22, 21, k_{ST}}}]

A continuación se muestran las expresiones obtenidas para el uranio (uno de los modelos mas complejos, según se observa en la Figura 8) para el caso de un trabajador de referencia expuesto a la inhalación aerosoles de UO₂ (tipo S) y AMAD 5 μm supuesta una incorporación puntual unidad. Intencionadamente se redujo la precisión del programa para eliminar aquellos términos cuya contribución es insignificante.

$$q_{Lungs}[Uranium, AMAD5, S, t, 0] =$$

$$= 0.0100881 e^{-10.0 t} + 0.007959 e^{-2.00 t} + 0.01031 e^{-0.0301 t} + 0.01614 e^{-0.0201 t} + 0.03191 e^{-0.0011 t} + 0.00443 e^{-0.00022 t} + 0.001087 e^{-0.0001 t}$$

$$q_{Urine}[Uranium, AMAD5, S, 0.002, t, 0] =$$

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

$$q_{Faecal}[Uranium, AMAD5, S, 0.002, t, 0] =$$

$$= 20.7 e^{-6.01 t} + 0.000558 e^{-5.38 t} + 0.761 e^{-2.00 t} - 4.85 e^{-1.80 t} + 2.07 e^{-1.00 t} + 0.000331 e^{-0.0301 t} + 0.000337 e^{-0.0201 t} + 0.000319 e^{-0.0011 t} + 5.34 \times 10^{-7} e^{-0.00022 t}$$

Una de las ventajas de trabajar con notación simbólica es la facilidad para considerar incorporaciones no puntuales. En efecto, para ello basta con aplicar el teorema de la convolución:

$$\mathbf{q}(t) = \int_0^t \mathbf{q}_0(t - \tau) \mathbf{b}(\tau) d\tau \quad (6)$$

donde que da la solución, $\mathbf{q}(t)$, para un *input* dependiente del tiempo, $\mathbf{b}(t)$, cuando la solución para el caso puntual $\mathbf{q}_0(t)$ es conocida.

En el caso particular de suponer un input constante la solución de la ec (6) es muy simple. Así se ha obtenido los resultados que se muestran en la Figura 9 y Figura 10.

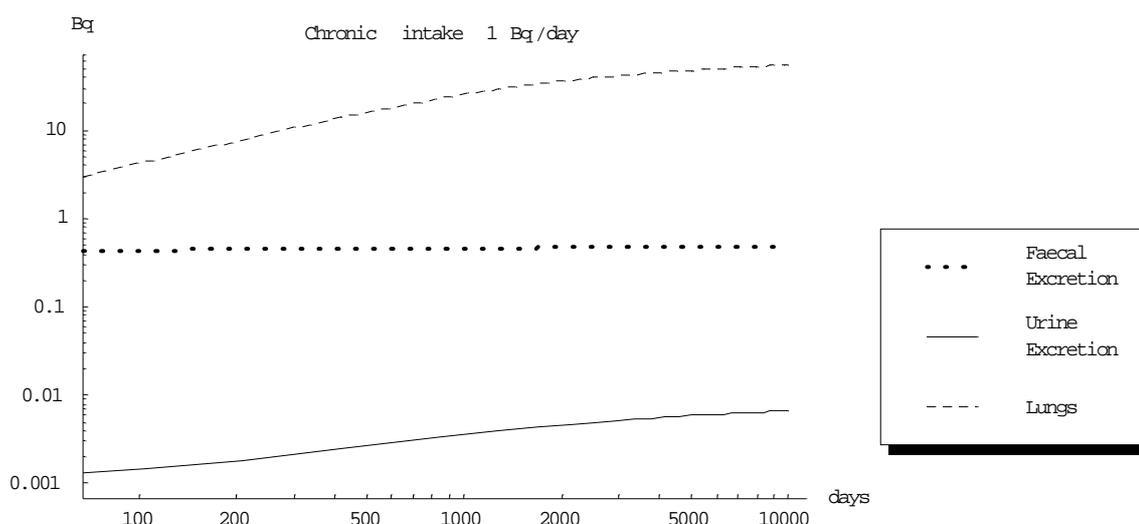


Figura 9 Retención pulmonar y excreción diaria fecal y urinaria para el caso de un input constante de 1 Bq/día (Trabajador de referencia AMAD 5 y tipo S)

Resumen

En este artículo nos hemos centrado en la descripción de los métodos matemáticos y computacionales que he hemos utilizado en la resolución analítica de los modelos de las ICRP 66 y 78. Con tal fin hemos deducido varios criterios de interconectabilidad entre sistemas compartimentales que permite dar soluciones analíticas completamente parametrizables de forma muy eficiente desde el punto de vista computacional. Estos criterios se han aplicado en el desarrollo de un programa informático llamado *Humorap*. Aunque se ha aplicado a modelos concretos es extensible a variaciones futuras que puedan ser introducidas por la ICRP. De hecho el programa *Humorap* incluye utilidades que permiten introducir variaciones en los modelos por el propio usuario e incluso construir modelos completamente nuevos.

Un aspecto especialmente importante es su aplicación a la evaluación de bioensayos, nuestra pretensión es tratarlo en un próximo artículo.

REFERENCIAS

Esté artículo está basado en *Mathematical techniques for solving analytically large compartmental systems* (en fase de evaluación por HPJ) Guillermo Sánchez y Jesús

Lopez-Fidalgo

Anderson, D.H. *Compartmental analysis and tracer kinetics*. Berlin: Springer---Verlag; 1983.

Godfrey, K. *Compartmental models and their application*. London: Academic Press; 1983.

International Commission on Radiological Protection. *Human respiratory tract model for radiological protection*. Oxford: Pergamon Press; ICRP Publication 66; 1994.

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

Jazquez, J. A. *Compartmental analysis in biology and medicine*. Ann Arbor. The University of Michigan Press, 1985.

Polig, E. Modeling the distribution and dosimetry of internal emitters: A review of mathematical procedures using Matrix Methods. *Health Phys* 81: 492-501; 2001.

Skrable K.W.; French, C.; Chabot, G.; Major, A. A general equation for the kinetics of linear first order phenomena and suggested applications. *Health Physics* 27:155----157; 1974.

Sanchez 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.

Wolfram S. *The Mathematica Book*, 4th ed. New York. Wolfram Media/Cambridge University Press; 1999.

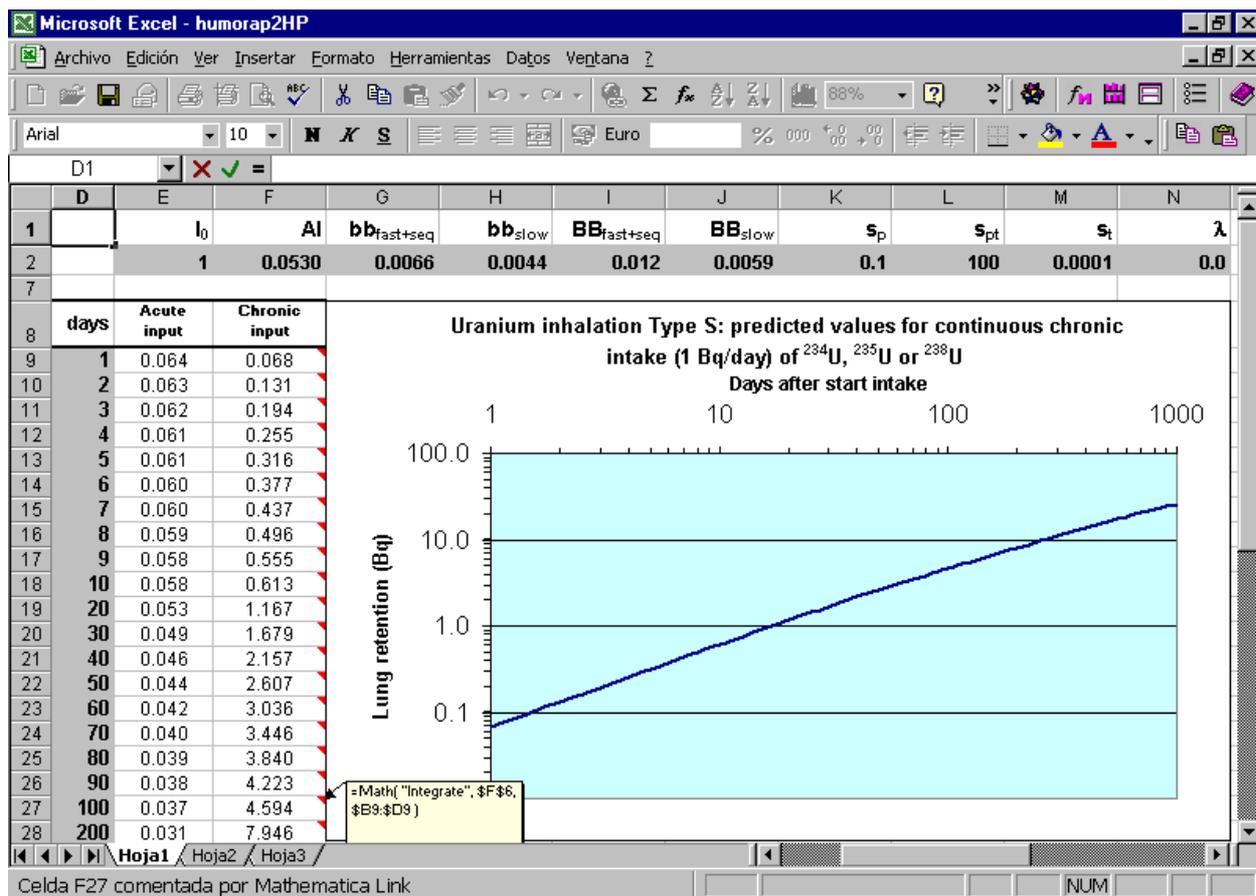


Figura 10 Calculo de la retención pulmonar con Humorap utilizando Excel como *interface*.- En la parte superior se muestra sobre fondo gris la entrada al programa (se utilizan valores numéricos obtenidos de la ICRP 66, apéndice E, para matabolización S y AMAD 5 μm pero si se prefiere algunos valores o todos pueden dejarse como parámetros). Asimismo se muestran valores numéricos para distintos valores de t y consideran una incorporación puntual unidad en $t = 0$ y *input* constante diario “1/día” (para este caso el programa calcula analíticamente la integral)