

27
2es

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**SIMULACION DE UN MODELO DINAMICO
PARA EL DEPOSITO
DE AEROSOLES RADIATIVOS EN EL
SISTEMA RESPIRATORIO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
FISICO
PRESENTA**

Oscar Renato Hernández Escoto

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION.	1
CAPITULO 1 ANTECEDENTES.	3
CAPITULO 2 DEPOSITO DE AEROSOLES RADIOACTIVOS.	
2.1 Introducción.	9
2.2 Parámetros de ventilación pulmonar.	12
2.3 Geometría de las estructuras pulmonares.	14
2.4 Procesos físicos de deposito pulmonar.	26
CAPITULO 3 MECANISMOS BIOQUIMICOS E INMUNOLOGICOS INVOLUCRADOS EN EL TRANSPORTE DEL MATERIAL DEPOSITADO EN LOS TEJIDOS PULMONARES.	
3.1 Mecanismos biológicos de limpieza pulmonar.	43
3.2 Cinemática de los procesos de limpieza del arbol respiratorio.	49
3.2.1 Región extratorácica.	49
3.2.2 Región traquebronquial.	50
3.2.3 Región pulmonar.	52

3.3 Distribución y representación compartimental del sistema respiratorio.	55
3.3.1 Descripción del modelo pulmonar de ICRP30.	55
3.3.2 Consideraciones matemáticas.	60
CAPITULO 4 RESULTADOS Y DISCUSION	
4.1 Características del código de depósito pulmonar.	66
4.2 Fracciones de depósito en función de la edad y de los niveles de actividad física.	73
4.3 Concentraciones de radiactividad para elementos transuránicos.	88
CAPITULO 5 CONCLUSIONES	103
REFERENCIAS	105

INTRODUCCION

La estimación de la cantidad de material que se retiene en los diferentes tejidos del sistema respiratorio para el caso de aerosoles radiactivos con vidas medias de retención biológica grandes, es un tema de mucha importancia para el desarrollo de procedimientos de seguridad radiológica para la protección de trabajadores en la industrial nuclear. Actualmente, la simulación para el depósito de material radiactivo que es inhalado en los centros de trabajo ha sido modelada considerando parámetros fisiológicos tales como frecuencia respiratoria, volumen de ventilación pulmonar mínima y capacidad funcional residual para un adulto de referencia reconocido internacionalmente como "reference man" (ICRP 1975), sin tener en cuenta la dependencia de estos parámetros con la edad y los niveles de actividad física del sujeto analizado.

En los cálculos hechos en este trabajo de tesis se considera la estimación de valores nuevos de fracciones de depósito regional en el pulmón como función de la edad y nivel de actividad física. A su vez, estos valores de depósito regional permiten el cálculo de nuevos valores de actividades acumuladas por periodos de 50 años en las diferentes regiones del sistema respiratorio denominadas U_s , las cuales a su vez resultan de utilidad en la estimación de los valores de ALI (Annual Limit of Intake) y DAC (Derived Air Concentration) de acuerdo a la filosofía de trabajo de la Comisión Internacional de Seguridad Radiológica ICRP (International Commission on Radiation Protection). El punto clave radica en el uso de un modelo de aproximación semiempírico para describir el depósito de aerosoles inhalados, inclusive aquellos de medida aerodinámica muy pequeña, así como del tratamiento teórico de la remoción biológica de material desde las regiones internas del pulmón por medio del uso de un modelo de limpieza pulmonar propuesto por ICRP en su reporte anual numero 30 (ICRP 1979).

En el Capítulo 1, se hace una breve descripción histórica de los antecedentes teóricos que formaron las bases de los modelos de depósito y limpieza pulmonar empleados en este trabajo de tesis. Por otro lado, en el Capítulo 2, se describen las principales características de los parámetros geométricos y fisiológicos del árbol bronquial que juegan un papel importante para el modelo de depósito pulmonar de este trabajo. A su vez, en este capítulo se hace una breve descripción teórica del modelo de depósito pulmonar usado aquí. En el Capítulo 3, se consideran todos los aspectos biológicos y matemáticos necesarios para la simulación de los procesos de remoción biológica de material depositado y absorbido en las diferentes regiones del sistema respiratorio. Finalmente, el Capítulo 4 hace una descripción de las principales características del código de simulación desarrollado y muestra los resultados obtenidos en el cálculo de fracciones de depósito pulmonar como función de la edad, nivel de actividad física y tamaño de la partícula, así como los valores de actividad acumulada U_s obtenidos en las diferentes regiones del sistema respiratorio para el caso de elementos transuránicos.

CAPITULO 1

ANTECEDENTES

En 1979 un grupo de trabajo de la ICRP (International Commission on Radiological Protection) llevó a cabo la revisión del modelo pulmonar propuesto anteriormente por esta misma comisión en su reporte anual número 2 (ICRP 1959) para el depósito y remoción biológica de aerosoles radiactivos en el sistema respiratorio. Los principales logros de este grupo de trabajo formaron parte de su reporte anual número 30 (ICRP 1979) y están constituidos por la siguiente serie de recomendaciones: (1) Desarrollo de un modelo de depósito de aerosoles que integrara los resultados experimentales llevados a cabo hasta ese momento en seres humanos. Dicho modelo describe el depósito de polvos radiactivos en términos de tres compartimientos, los cuales representaban las principales funciones y características radiobiológicas de las tres principales regiones fisiológicas del sistema respiratorio. Entre otras cosas, el modelo describe las variaciones en la intensidad de ventilación mínima asociadas con diferentes niveles de trabajo físico. En aquel momento, el grupo de trabajo designado por ICRP consideró que dicho modelo se ajustaba a las filosofías y necesidades de la comisión en términos de protección y seguridad radiológica, por lo que con el tiempo resultaron necesarias ligeras modificaciones a este modelo para proveer las bases de una evaluación más directa y eficiente del riesgo asociado a los tejidos pulmonares. (2) Desarrollo de un modelo biocinemático de limpieza pulmonar para la remoción biológica de materiales depositados en las diferentes regiones del pulmón, el cual comprendía nuevas rutas para la remoción mecánica y la absorción de aerosoles depositados en los diferentes tejidos pulmonares. Se hizo un intento para clasificar muchos de los compuestos químicos para los que no había información biológica directa de acuerdo a su tendencia a ser retenidos en el sistema respiratorio. Para aquellas partículas en las que existía suficiente información biológica, la clasificación química mencionada anteriormente se omite y el uso directo de esta información se emplea en el modelo biocinemático de limpieza pulmonar. (3) Se usaron bases

de datos tanto de la anatomía como la fisiología del pulmón basados en el reporte anual numero 23 (ICRP 1975) para el "Reference Man" publicado por la misma comisión. (4) Finalmente, la solución al sistema de ecuaciones de balance en masa para la distribución compartamental propuesta en este modelo fue llevada a cabo para calcular las concentraciones de material radiactivo en las diferentes regiones del sistema respiratorio.

En la actualidad, el uso de cadenas lineales de compartimientos con tasas de transferencia del material retenido constante sigue siendo de gran utilidad para evaluar el riesgo asociado debido a la concentración de material radiactivo en los tejidos pulmonares, ya que permite la simplificación de todos los procesos no lineales de absorción hacia la sangre asociados con el transporte de material a través de las membranas de los conductos nasales, conductos respiratorios del árbol bronquial y membranas alveolares, una vez que el material ha sido depositado. Más aun, este tipo de sistemas lineales ha sido lo suficientemente analizado en términos de simulación numérica, de tal manera que todos los procesos de limpieza pulmonar (mecánicos y absorción) pueden ser calculados por medio del uso de partículas de simulación lineal tales como GENMODE (Dundford 1987).

Se necesitan cálculos de depósito en las diferentes regiones del pulmón para partículas de diferentes diámetros, ya que cálculos subsecuentes de transferencia de material y retención biológica dependerán de los sitios de depósito en el sistema respiratorio. La predicción del comportamiento de aerosoles inhalados en el sistema respiratorio se convierte en una tarea difícil debido a que su compleja estructura geométrica y los patrones de flujo dentro de los conductos respiratorios son muy complejos; por lo tanto, el primer intento para modelar los diferentes procesos físicos de depósito pulmonar, fue llevado a cabo por Findiensen (Findiensen 1935) cuyo trabajo fue posteriormente extendido por Landahl y Beeckmans (Landahl 1950; Beeckmans 1965). Por otro lado, ligeras modificaciones aplicadas al modelo de Findiensen se realizaron por un grupo de trabajo asignado por ICRP 30, las cuales forman las bases del modelo de depósito empleado en esta publicación y el cual sigue siendo empleado en varias instituciones de la industria nuclear. Las características principales de este modelo

consisten de lo siguiente: (1) el pulmón fue representado por una serie de filtros o compartimientos homogéneos en composición, (2) la inhalación de material se simuló considerando tasas de inspiración y espiración constantes, (3) dentro del sistema respiratorio aquellas partículas que no se depositaron dentro de un compartimiento eran transferidas al siguiente compartimiento y (4) el depósito de partículas debido a la acción combinada de difusión Browniana, impactación y sedimentación se calculó mediante el uso de expresiones matemáticas que son aplicables en un intervalo restringido de condiciones de flujo, es decir, para flujos laminares completamente desarrollados en tubos cilíndricos.

En otro modelo de depósito desarrollado por Yeh (Yeh 1980) se tiene nuevamente que las ecuaciones de depósito son similares a aquellas empleadas por Landahl y Beekmans; sin embargo, en este modelo se contemplan variaciones de parámetros fisiológicos tales como frecuencias de respiración, volúmenes de ventilación mínima y capacidades funcionales residuales y de parámetros físicos asociados a los cálculos de partículas depositadas en el pulmón, tales como diámetro y densidad de las partículas. Los parámetros fisiológicos y físicos se emplearon, por un lado, para el ajuste de las dimensiones geométricas de los conductos respiratorios en el árbol bronquial correspondientes a volúmenes normales de inflación, y por otro lado para el cálculo de las eficiencias de depósito pulmonar. Sin embargo, el algoritmo desarrollado para simular el depósito de material radiactivo en este tipo de modelo es bastante complejo en estructura y no resulta de fácil acceso a los usuarios. Alternativamente, es posible expresar los mismos resultados de depósito de eficiencia regional en el pulmón con el uso de modelos algebraicos relativamente simples (Rudolf 1990), que producen esencialmente los mismos resultados que cualquiera de los modelos matemáticos mencionados anteriormente. Por lo que en este trabajo se consideró la simplificación algebraica propuesta por Rudolf para el cálculo de eficiencias de depósito regional en el sistema respiratorio.

En relación con todo el análisis previo, el modelaje de los procesos naturales de limpieza pulmonar que incluye procesos mecánicos de remoción biológica y procesos de absorción del material depositado, es de extrema importancia en la determinación del riesgo asociado a los

tejidos pulmonares , ya que de la eficiencia de estos procesos depende la cantidad de energía liberada por unidad de masa en el tejido. En otras palabras, la intensidad de la dosis radiactiva recibida por estos tejidos depende de qué tan eficientemente se remueve el material depositado de las superficies de los epitelios y membranas pulmonares; adicionalmente, la dosis de radiación que reciben otros órganos externos al sistema respiratorio será función de la cantidad de contaminación recibida en la sangre como consecuencia de la rapidez de absorción de material retenido en los epitelios pulmonares.

Uno de los primeros modelos de limpieza pulmonar publicado en 1959 (ICRP 1959) suponía que para material soluble el 25% se espiraba, 50 % se removía hacia el sistema gastrointestinal y otro 25% se absorbía rápidamente hacia la sangre. Por otro lado, en el caso de material insoluble el 25 % se espiraba, 50% se transportaba hacia el sistema gastrointestinal y del 25 % de material depositado en el pulmón, 12.5 % se removía hacia el sistema gastrointestinal después de 24 horas y el otro 12.5% permanecía en los pulmones con una vida media biológica de 120 días. Este modelo era simple en estructura, pero no lo suficientemente representativo de las vías fisiológicas de limpieza pulmonar y además no tomaba en cuenta el amplio espectro de solubilidades químicas y retenciones biológicas del material depositado.

En el modelo de limpieza pulmonar descrito por la publicación numero 30 de la ICRP se hace una representación matemática de los procesos fisicoquímicos y biológicos que regulan el transporte de material inhalado hacia los sistemas gastrointestinal, circulatorio y hacia los nodos linfáticos regionales. Este modelo subdivide al sistema respiratorio en tres regiones dosimétricas principales: La primera región incluye a la nariz, la boca, la faringe y la laringe; en esta región, el material se remueve mecánicamente por transporte mucociliar, estornudo y escurrimiento nasal, o químicamente por la absorción del mismo hacia la sangre después de la disolución del mismo en los fluidos epiteliales. La segunda región incluye las primeras 16 generaciones de bifurcación del árbol bronquial y se limpia por transporte mucociliar o por absorción del material hacia la sangre. Por ultimo, la tercer región se asocia a procesos de limpieza pulmonar muy lentos e incluye a los bronquiolos, los sacos alveolares y a los nodos

linfáticos del tórax. En esta región, células epiteliales disuelven y metabolizan el material depositado, el cual se remueve hacia el árbol bronquial superior, intersticios, linfas y los vasos capilares; sin embargo uno de los mecanismos más importantes es el transporte mecánico del material atrapado por las células macrófagas. En este modelo, se supone que la absorción de material hacia la sangre ocurre en todas las regiones del sistema respiratorio; las tasas de absorción y las fracciones de material absorbido se integran dentro de tres categorías de acuerdo a la solubilidad química del material inhalado. Por lo tanto, los materiales con vidas medias de retención biológica del orden de magnitud temporal no mayor a 0.5 días se clasifican como material soluble clase D; materiales con vidas medias de retención biológica del orden de 50 días se clasifican como material relativamente insoluble clase W; y materiales con vidas medias de retención biológica del orden de 500 días son clasificados como materiales altamente insolubles clase Y. Más aún, en el modelo de limpieza pulmonar de la publicación número 30 de la ICRP se supone que para cada vía fisiológica de limpieza pulmonar ya sea absorción o mecánica, el material se remueve con una tasa de remoción biológica constante, por lo que la ecuación de retención general en cualquiera de los compartimientos del sistema respiratorio está dada por:

$$A_t = A_0 \sum_n f_n \exp(-b_n t) \quad (1.1)$$

donde: A_t y A_0 son las cantidades de material retenido al tiempo t y al tiempo cero, respectivamente, f_n es la fracción de A_0 que se remueve por la n -ésima vía fisiológica de limpieza pulmonar y b_n es la tasa de remoción biológica correspondiente a la n -ésima vía fisiológica de limpieza pulmonar.

El programa de computación que se emplea en este trabajo, se diseñó para cubrir no solo la liberación de aerosoles en la industria nuclear, sino para la liberación de aerosoles en cualquier rama de la industria. Para estos propósitos, se desarrolla un programa interactivo con lo que se facilita el cálculo de parámetros tales como fracciones de depósito regional para aerosoles monodispersos y polidispersos, así como para el cálculo de la actividad de material

radiactivo que es retenida en las diferentes regiones del pulmón. Las principales características de este paquete incluyen: (1) cálculo de fracciones de depósito regional y limpieza pulmonar en nariz, boca, conductos respiratorios y región pulmonar; (2) el ajuste del árbol bronquial y parámetros fisiológicos de respiración para personas de cualquier edad y (3) la incorporación de procesos de disolución y remoción mecánica de material desde las regiones más internas del pulmón.

Por otro lado, el modelo de limpieza pulmonar esta basado en la representación matemática que se discutirá mas adelante, el cual consiste de tres regiones dosimétricas interconectadas a las principales rutas de contaminación sistémica. En este modelo, el sistema gastrointestinal y la sangre son considerados como depósitos matemáticos para elementos radiactivos en los que el pulmón resulta ser el organo crítico, lo cual permite asegurar el balance total en masa del sistema. Cuando el pulmón no resulta ser el órgano crítico (es decir el órgano más radiosensitivo), como lo es en el caso de materiales transuránicos extremadamente solubles buscadores de las superficies osteales, el modelo mostrado en la figura 3.2 puede interconectarse con representaciones químicas de los otros órganos del cuerpo. Por lo tanto, el sistema resultante de ecuaciones diferenciales que describe la retención de material en cada región del sistema respiratorio y en cada uno de estos organos se resuelve numéricamente por medio del método de Adams.

Por último, para estimar la concentración de aerosoles radiactivos tales como oxidos de plutonio, oxidos de americio, hexafluoruro de uranio, oxidos de uranio y oxidos de curio en las regiones internas del pulmón, el uso de una subrutina diseñada en FORTRAN fue empleada para realizar la integración numérica del material retenido $q_i(t)$ con el fin de determinar la actividad acumulada, U_s , en períodos de 50 años. Por lo tanto, con los nuevos valores de U_s el cálculo de ALI's (Annual Limits of Intake) y DAC's (Derived Air Concentrations) se llevó a cabo con el fin de seguir la filosofía de protección propuesta por la publicación numero 30 de la ICRP.

CAPITULO 2

DEPOSITO DE AEROSOLES RADIATIVOS

2.1 INTRODUCCION

El depósito pulmonar de aerosoles radiactivos, compuestos por partículas materiales de diferentes diámetros aerodinámicos en las distintas regiones del pulmón, ha demostrado ser de absoluta importancia en la estimación del riesgo asociado a la concentración de este tipo de materiales en los tejidos pulmonares. Por consiguiente, tanto el desarrollo de modelos de depósito regional como la descripción matemática de los procesos de limpieza pulmonar, han jugado un papel importante para evaluar la cantidad de material radiactivo que se retiene en los diferentes tejidos del sistema respiratorio. En relación con los procesos de limpieza pulmonar, las partículas que son depositadas en las regiones más internas del pulmón (bronquiolos, sacos alveolares y conductos respiratorios) se remueven biológicamente por la acción de macrófagos y células ciliadas hacia el sistema gastrointestinal. A su vez, partículas depositadas en las regiones más internas del pulmón se absorben por las membranas epiteliales de los conductos respiratorios y de los sacos alveolares hacia la sangre. Por lo tanto, todos estos procesos de limpieza, transferencia y retención del material inhalado, dependerán en gran parte de los sitios de depósito pulmonar, así como de la fracción del material inhalado que se deposita en estos sitios.

Por otro lado, el análisis del comportamiento de aerosoles inhalados en el sistema respiratorio se convierte en una tarea de extrema dificultad debido a la compleja estructura geométrica de los tejidos pulmonares y a los complejos patrones de flujo aerodinámico dentro de los conductos respiratorios. Uno de los primeros intentos para modelar y explicar todos los procesos físicos de depósito pulmonar, fue llevado a cabo por Findiensen (Findiensen 1935), cuyo trabajo fue posteriormente extendido por Landahl y Beekmans (Landahl 1950; Beekmans 1965), por lo que ligeras modificaciones a la versión del modelo de Findiensen se

aplicaron por un grupo de trabajo en dinámica de los pulmones asignado por de ICRP como parte de su modelo pulmonar reportado en 1966 (ICRP 1966) y que más tarde formó las bases del modelo publicado por ICRP en su reporte número 30 en 1979 (ICRP 1979). En la actualidad, el modelo publicado en el reporte número 30 de ICRP sigue empleándose como la base para todos los cálculos de dosis radiactivas en los diferentes tejidos del pulmón que resultan como consecuencia de la inhalación de aerosoles radiactivos liberados en plantas nucleares e instalaciones de medicina nuclear. Este modelo se usa debido a su simplicidad estructural y su efectividad en el control del riesgo inducido por la inhalación de agentes radiactivos en el pulmón. Entre los principales efectos debidos a emisores de partículas alfa y beta que se inhalan como aerosoles radiactivos, se encuentra el daño producido a las células de los tejidos pulmonares debido al rompimiento de los enlaces moleculares de ADN en los cromosomas celulares. A su vez, estos rompimientos moleculares traen como consecuencia mutaciones alguna veces de caracter letal, genético u oncológico.

Algunas de las características principales de los modelos de depósito pulmonar mencionados anteriormente, pueden resumirse como sigue:

- a) Todo el sistema respiratorio se representa matematicamente por series de compartimientos homogéneos en composición.
- b) La respiración se simula tomando en cuenta tasas de inspiración y expiración constantes; a su vez, dentro del sistema respiratorio partículas que no se depositan en un compartimiento se transfieren al siguiente.
- c) El depósito de partículas debidas a los efectos combinados de difusión Browniana, impactación y sedimentación se calcula con el uso de expresiones matemáticas que son válidas dentro de un reducido intervalo de aplicación, es decir, dentro del intervalo de flujos laminares completamente desarrollados en tubos cilíndricos.

Existe otro modelo de depósito desarrollado por Yeh (Yeh 1980) que se utilizará como parte del siguiente modelo dosimétrico desarrollado por NCRP (National Council on Radiation Protection and Measurements). En este modelo, las ecuaciones de depósito son nuevamente

similares a aquellas desarrolladas por Landahl y Beeckmans; sin embargo, en el modelo se contemplan parámetros fisiológicos tales como frecuencias respiratorias, volúmenes de ventilación pulmonar (VT) y capacidades funcionales residuales (CFR). Más aún, de los aerosoles que son inhalados, parámetros tales como diámetros y densidad de las partículas se utilizan para los cálculos de eficiencias de depósito pulmonar que corresponden a diferentes grados de inflación pulmonar y que en consecuencia llevan a considerar diferentes medidas de los conductos respiratorios.

Como se dijo anteriormente, en la actualidad muchos de los algoritmos desarrollados para la simulación de depósito de aerosoles radiactivos en el sistema respiratorio, resultan ser de estructura muy compleja y no son de fácil acceso a los usuarios en general. Puesto que es posible representar el depósito regional en términos de modelos algebraicos relativamente simples que producen esencialmente los mismos resultados que los rigurosos modelos matemáticos mencionados anteriormente, el trabajo de tesis propuesto aquí hará el uso de un modelo de depósito semiempírico desarrollado por Rudolf (Rudolf 1990); este modelo se encuentra basado en cálculos teóricos y experimentales de depósito regional en seres humanos (Chan 1980; Stahlhofen 1980; Egan 1989) y se seleccionó por las siguientes características:

- 1) El modelo es simple en estructura comparado con los modelos mencionados anteriormente.
- 2) Incluye los resultados experimentales más recientes de depósito en las vías nasales realizados con seres humanos.
- 3) Permite el cálculo de depósitos regionales para aerosoles de diámetros termodinámicos muy pequeños ($0.001\mu\text{m}$, $0.1\mu\text{m}$).
- 4) El modelo es flexible a la inclusión de todos los parámetros fisiológicos y aerodinámicos mencionados anteriormente como función de la edad.
- 5) Incluye la descripción de procesos de difusión convectiva para el depósito de flujos altamente turbulentos en las primeras 10 generaciones del árbol bronquial.

2.2 PARAMETROS DE VENTILACION PULMONAR

La ventilación pulmonar es uno de los aspectos fisiológicos que juega un papel muy importante cuando se trata de calcular la fracción del material que se deposita en las diferentes regiones del sistema respiratorio. De hecho, cambios en parámetros tales como volumen de ventilación pulmonar, frecuencia de respiración y capacidad funcional residual, todos ellos como función de la edad, sexo y nivel de actividad física, producirán cambios en la cantidad de material que se deposita en las diferentes regiones del pulmón (Hofmann 1989).

La definición de los volúmenes de ventilación que se usarán a lo largo de este trabajo es como sigue:

- 1) Volumen de ventilación pulmonar (VT) = es el aire inspirado o expirado en cada respiración normal. Valores típicos reportados por ICRP son: 1250 ml (Hombre) y 1000 ml (Mujer) para personas sujetas a un nivel de actividad ligero.
- 2) Volumen de reserva expiratoria (VRE) = es la cantidad de aire que puede espirarse durante una espiración forzada, después de una espiración normal. Valores típicos son 1200 y 1100 ml.
- 3) Volumen residual (VR) = es el volumen de aire remanente en los pulmones después una espiración forzada y su cantidad es normalmente 2000 ml.
- 4) Capacidad funcional residual (CFR) = Es la cantidad de aire que permanece en los pulmones al final de una espiración normal ($FRC = ERV + RV$) y es aproximadamente igual a 3200 ml.

La determinación experimental de volúmenes primarios tales como el volumen de ventilación pulmonar, el volumen de reserva inspiratoria, el volumen de reserva expiratoria y el volumen residual, se lleva a cabo por medio del uso de un espirómetro. El cálculo de estas cantidades fundamentales resulta ser un factor importante para la determinación de parámetros secundarios comúnmente denominados capacidades pulmonares.

Las capacidades pulmonares se definen como la suma de dos o más volúmenes primarios e incluyen parámetros tales como, capacidad pulmonar total CPT, capacidad vital CV, capacidad inspiratoria CI y capacidad funcional residual CFR. Antes de hacer una breve descripción de todos estos parámetros fisiológicos, es importante observar que la determinación precisa de estas cantidades es útil en la búsqueda de regularidades geométricas del árbol bronquial llamadas factores de escala.

Los factores de escala se definen en terminos de la razón de los parámetros de ventilación mencionados anteriormente y resultan ser de extrema utilidad en el ajuste geométrico del árbol bronquial correspondiente a diferentes grados de inflación. Este hecho se ha considerado desde la aparición del modelo desarrollado por Yeh (Yeh 1980) y sigue usandose en modelos posteriores. Una descripción más detallada de todos estos parámetros se llevará a cabo en la siguiente sección.

Generalmente existe una diferencia marcada en el volúmen pulmonar de diferentes sexos; sin embargo, esta diferencia de sexo no existe cuando se consideran al volúmen residual o a la capacidad funcional residual en relación a la capacidad pulmonar total, es decir, cuando se consideran las razones VR/CPT y CFR/CPT (Lim 1983). Por otro lado, los volúmenes pulmonares también cambian con la edad; por consiguiente VR/CPT y CFR/CPT tienden a aumentar con la edad del sujeto. Debido a la dependencia de los volúmenes pulmonares con el sexo y la edad, se tiene que los valores de volúmen normal se reportan como porcentajes del volúmen normal predicho para un ser humano de referencia reconocido internacionalmente como "reference man" (ICRP 1975) y por medio del uso de factores de corrección en cada región del pulmón. Cálculos de volúmenes pulmonares como función de la edad y sexo han sido estimados por Zapletal y Hofmann (Hofmann 1989; Zapletal 1987) por lo que valores resumidos de estos estudios serán utilizados en el modelo de depósito propuesto en este trabajo.

Adicionalmente a estos parámetros de ventilación, los conceptos de intensidad de ventilación mínima IVM y volúmen de espacio muerto V_D se emplearán en la descripción del modelo de depósito descrito en la sección 2.4. La intensidad de ventilación mínima se define como la cantidad de gas inspirado o expirado en un minuto es decir:

$$IVM = VT \text{ (ml)} \times \text{frecuencia respiratoria (min}^{-1}\text{)}$$

Finalmente, del aire que es inspirado no todo llega a los alveolos para tomar parte en el intercambio de gases. Parte de este aire debe permanecer en los conductos respiratorios, donde no existe intercambio gaseoso con la sangre; por consiguiente, cualquier cantidad de aire inspirado que no toma parte en el intercambio gaseoso se llama volúmen de espacio muerto V_D .

2.3 GEOMETRIA DE LAS ESTRUCTURAS PULMONARES

La geometría de las diferentes estructuras del sistema respiratorio es otro de los factores importantes en el análisis de depósito y limpieza pulmonar de aerosoles inhalados. Por lo tanto, las estructuras funcionales del sistema respiratorio pueden subdividirse en tres regiones de interés, de acuerdo a su geometría y funciones fisiológicas: 1) pasajes nasales anteriores y posteriores que constituyen el compartimiento nasofaríngeal (N-P) de la región extratorácica de acuerdo a ICRP 30; 2) las primeras 16 generaciones de bifurcación del árbol bronquial integradas por tráquea, bronquio principal, bronquios, bronquiolos y bronquiolos terminales que corresponden al compartimiento traqueobronquial (T-B) de ICRP30; y 3) la región acinar o pulmonar integrada por los bronquiolos respiratorios, ductos alveolares y sacos alveolares, caracterizada como el compartimiento nódulo-pulmonar (P-N) en ICRP 30.

En relación con la primera región geométrica, las áreas transversales y perímetros de las secciones coronales de los pasajes nasales izquierdo y derecho de las cavidades nasales se han determinado como función de la distancia de éstos a las ventanas nasales (Guilmette 1989). Este conjunto de mediciones ha sido realizado "in vivo" por medio del uso de técnicas no invasivas tales como RMN (Resonancia Magnética Nuclear) con el fin de determinar más

precisamente los patrones de depósito de aerosoles inhalados en los conductos nasales. Actualmente no existen modelos teóricos de depósito en los conductos nasales; sin embargo, mediciones experimentales de eficiencias de depósito semi-empíricas en nariz y faringe se han calculado por medio de el uso de moldes humanos de la nariz, laringe y tráquea desarrollados por Cheng, Gradon y Bowes (Cheng 1990; Gradon 1989; Bowes 1989). Por lo tanto, la simplificación y el resumen de todos estos resultados se utilizarán mas adelante para el cálculo de la eficiencia de depósito regional en el compartimiento nasofaríngeo .

Las mediciones geométricas de la segunda región, integrada por las primeras 16 generaciones de bifurcación del árbol bronquial, incluyen la estimación de longitudes y diámetros promedio de los conductos respiratorios en cada generación; así como de los ángulos de bifurcación y de gravedad del árbol bronquial. Angulo de bifurcación es aquel ángulo que se forma entre cualquiera de las ramas del árbol bronquial y el eje de la rama de bifurcación previa; así mismo, ángulo de gravedad se define como el ángulo formado entre una rama y el eje vertical imaginario que apunta en dirección de la gravedad (vease figura 2.3). Weibel, Horsfield y Yeh, llevaron a cabo trabajos experimentales para medir todos estos parámetros geométricos del árbol bronquial. Sin embargo, en el modelo de depósito propuesto en esta investigación, todos estos parámetros fueron tomados de la base de datos publicada por Raabe y Yeh (Raabe 1976).

La medición de las longitudes, diámetros y ángulos de bifurcación que fueron realizados por Raabe se efectuó por medio de el uso de moldes del árbol bronquial inyectado con silicón; a su vez, estos moldes del árbol bronquial se marcaron hasta la generación número 16 antes de ser sujetos a medición. En este proceso de etiquetación, la identificación de los bronquiolos terminales se realizó examinando la superficie de los conductos respiratorios con una amplificación de ($\times 10$), tratando de identificar la presencia de pequeñas protuberancias correspondientes a los alveolos. Los segmentos reales del pulmón fueron sobrepuestos a un modelo idealizado, representado por vectores expresados como $(N, L, D, \theta, \phi, R)$ donde N es un número de identificación binaria asociado con el programa diseñado para la etiquetación de la

ramas de los conductos respiratorios, L y D son las longitudes y el diámetro de la correspondiente rama del árbol bronquial, θ y φ son los ángulos de bifurcación y de gravedad definidos como el ángulo formado entre la rama y el eje de la rama de bifurcación previa y como el ángulo formado entre la rama y el eje imaginario apuntando en la dirección de la vertical, respectivamente. La figura 2.3 es una representación esquemática de todos estos parámetros geométricos y se usará como referencia durante el desarrollo de este trabajo.

Una extrapolación de todos estos resultados para determinar diámetros, longitudes y ángulos de bifurcación para conductos respiratorios de tamaño microscópico se lleva a cabo del conocimiento del número de ramas por generación, si se supone una dicotomía simétrica, es decir, en la n -ésima generación del árbol bronquial el número de conductos respiratorios es igual a 2^N ; por lo que diámetros y longitudes D , L de los conductos respiratorios se determinan del análisis de los patrones de flujo dentro del molde bronquial, y finalmente θ y φ se obtienen del análisis de los cambios en dirección de los volúmenes netos de flujo que ocurren desde las ramas madre a las ramas hijas de una bifurcación en las diferentes generaciones del árbol bronquial. En relación con esta observación, Horsfield propuso una relación matemática entre el radio de las ramas hijas como función del radio de la rama madre en una bifurcación. Por lo tanto si el conteo se hace de arriba hacia abajo (Horsfield 1971):

$$r_N = K^N r_0 \quad (2.3.1)$$

donde K = es una constante menor a la unidad

N = nivel de bifurcación o número de generación

r_0 = radio de la rama principal o rama madre.

La longitud promedio de cada rama en una generación del árbol bronquial puede inferirse indirectamente del gradiente de presión sumado a lo largo del árbol bronquial, suponiendo que la ley de Poiseuille es aplicable a tubos cilíndricos y que la tasa de flujo del gas en cualquier

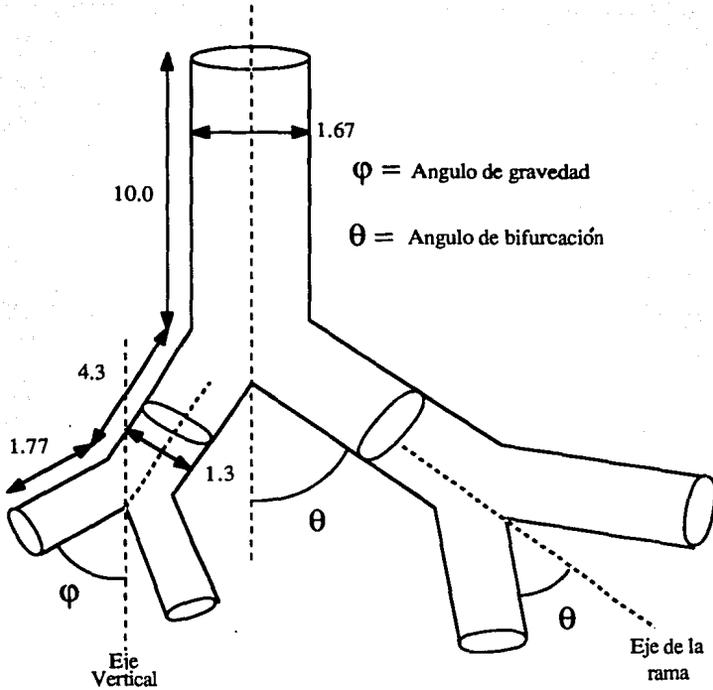


Figura 2.3 Geometría del árbol bronquial (dimensiones dadas en cm).

rama es directamente proporcional al número de bronquiolos respiratorios distales surgiendo de esa rama. Entonces, la longitud promedio de las ramas en una generación de los conductos respiratorios se calcula de la siguiente relación:

$$P_1 - P_2 \propto \frac{LE}{D^4} \quad (2.3.2)$$

donde E = número de ramas finales

D = diámetro de la rama

$P_1 - P_2$ = gradiente de presión entre los extremos de un tubo o rama

L = longitud de la rama

Por otro lado, mediciones experimentales de las longitudes y diámetros de los conductos respiratorios del árbol bronquial se llevaron a cabo en moldes inyectados con silicón que correspondían al volumen máximo de inflación pulmonar, es decir, el efecto del lugar ocupado por el silicón inyectado dentro de los conductos respiratorios a una presión de 3447.37 a 6894.75 Pa (258.6-517.2 mmHg), produjo moldes con la forma del árbol bronquial correspondiente al volumen máximo de inflación, que es igual a la CPT. Por lo tanto, los cálculos de longitud y diámetros correspondientes a volúmenes normales de inflación tienen que deducirse de los cálculos experimentales reportados por Raabe ajustados a volúmenes normales de inflación pulmonar, por medio del uso factores de corrección o factores de escala. En consecuencia, para la realización de estos cálculos se consideró la siguiente serie de hipótesis:

- a) El volumen normal es considerado igual a $LV = CFR + 0.5VT$
- b) $CFR = 0.6CPT$
- c) El diámetro de los conductos respiratorios se expande como el cuadrado del volumen de expansión; es decir, el diámetro de las primeras 16 generaciones reportadas por Raabe tiene que dividirse por el siguiente factor de escala:

$$\eta = \sqrt{\frac{V_{D,TLC}}{V_{D,LV}}} \quad (2.3.3)$$

donde $V_{D,Y}$ = volúmen de espacio muerto a volúmen de inflación Y.

d) Las longitudes y diámetros en la región respiratoria son proporcionales a la raíz cúbica del volúmen pulmonar; en este caso ambos parámetros reportados por Raabe se dividen por el siguiente factor de escala.

$$\xi = \left(\frac{V_{R,TLC}}{V_{R,LV}} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (2.3.4)$$

donde $V_{R,Y}$ = volúmen de los conductos respiratorios a volúmen de inflación Y.

Las longitudes, diámetros, la dicotomía irregular de las ramas y el efecto de angulación en las bifurcaciones de las ramas respiratorias implican efectos considerables en las resistencias locales de aire fluyendo por éstas y en los tiempos de tránsito desde la boca a las zonas de intercambio gaseoso. Por lo tanto, la simulación de los procesos de depósito de aerosoles inhalados en las diferentes regiones del pulmón dependerá fuertemente de la determinación y el cálculo preciso de los parámetros geométricos de las estructuras pulmonares.

En la tabla 2.1 se muestran los valores de longitudes, diámetros, ángulos de bifurcación y ángulos de gravedad de acuerdo al reporte ITRI LF-53, los cuales se han ajustado a volúmenes normales de inflación. En estos cálculos, los valores de CPT, CFR, VT y V_D se han incluido como parte de una subrutina del programa de depósito regional diseñado en este trabajo, de acuerdo a los valores reportados por ICRP 62. En las figuras 2.4 y 2.5 se muestran los valores de longitudes promedio, diámetros promedio y ángulos de bifurcación y de gravedad de las ramas del árbol bronquial correspondientes a diferentes generaciones de bifurcación calculados de acuerdo a diferentes trabajos experimentales. Como resultado de estos cálculos y tomando la hipótesis de que cada conducto respiratorio puede considerarse como un tubo cilíndrico, el área transversal total presentada por todos los conductos respiratorios en una

Generación número	Longitud (cm)	Diámetro (cm)	Angulo de bifurcación	Angulo de gravedad
1	10.0000	1.6689	0	0
2	4.3600	1.2953	33	20
3	1.7800	0.9383	34	31
4	0.9650	0.6867	22	43
5	0.9950	0.5405	20	39
6	1.0100	0.4766	18	39
7	0.8900	0.3612	19	40
8	0.9620	0.3097	22	36
9	0.8670	0.2674	28	39
10	0.6670	0.2134	22	45
11	0.5560	0.1644	33	43
12	0.4460	0.1295	34	45
13	0.3590	0.0980	37	45
14	0.2750	0.0764	39	60
15	0.2120	0.0606	39	60
16	0.1680	0.0498	51	60
17	0.1094	0.0441	45	60
18	0.0980	0.0408	45	60
19	0.0751	0.0384	45	60
20	0.0653	0.0367	60	60
21	0.0572	0.0359	45	60
22	0.0514	0.0359	45	60
23	0.0465	0.0351	45	60
24	0.0433	0.0351	45	60

Tabla 2.1 Modelo geométrico del pulmón humano. Valores ajustados a

CPT=6900 ml, CFR=3200 ml, VT=1250 ml,

VD=150 ml.

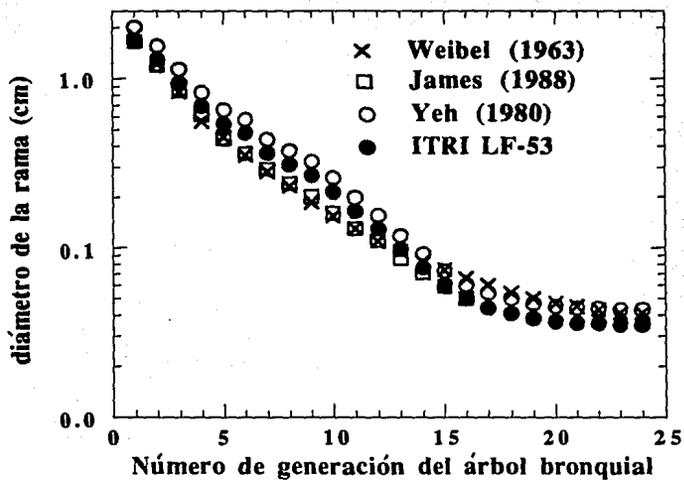


Figura 2.4 Comparación de los valores estimados por diferentes modelos geométricos de los diámetros de los conductos respiratorios.

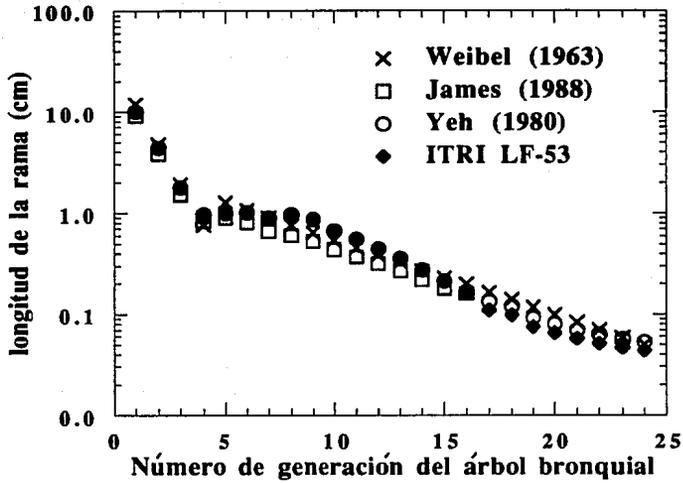


Figura 2.5 Comparación de diferentes modelos geométricos de las longitudes de las ramas del árbol bronquial.

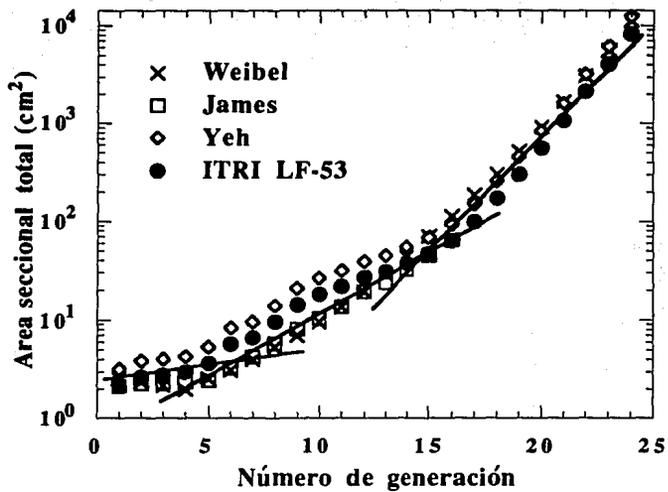


Figura 2.6 Áreas transversales totales de los conductos respiratorios.

generación se graficó en la figura 2.6 como función del nivel de bifurcación. Una primera observación, resultado de todos estos cálculos, es el hecho de que un incremento general en el área transversal total de los conductos respiratorios por generación implicara un decremento de la rapidez promedio del aire que fluye a través del árbol bronquial. De hecho, entre más cerca se esta de los bronquiolos respiratorios y de los sacos alveolares, mayor es la pendiente de las líneas rectas mostradas en la figura 2.6; por lo tanto, un incremento rápido en la tasa de cambio del área transversal total por generación, resultará en un mayor decremento de la rapidez promedio del aire que pasa a través de esos conductos respiratorios. Por lo tanto, una primer consecuencia de este comportamiento fisiológico del árbol respiratorio es refleja en los altos niveles de turbulencia del aire que pasa a través de las primeras 10 generaciones y en el flujo laminar del aire que pasa a través de los bronquiolos respiratorios. Los flujos laminares desarrollados se consideran como un factor fisiológico importante que permite las condiciones físicas para la difusión de gases a través de las membranas alveolares en la zona de intercambio gaseoso. En contraste, los flujos convectivos turbulentos incrementarán la probabilidad de depósito de partículas dispersadas muy pequeñas, debido a mezclas difusivas axiales en la tráquea, bronquios principales y bronquios.

Finalmente, en relación con la geometría de la tercera región pulmonar integrada por acinus pulmonares (bronquiolos terminales, conductos respiratorios distales y espacios alveolares), Hensen y Ampaya han reconstruido acinus pulmonares para medir la longitud y el diámetro de los ductos alveolares junto con los diámetros internos de los alveolos (Hensen 1975). Se emplearon formas y distribuciones de frecuencia correspondientes a seis geometrías distintas asociadas a los sacos alveolares, para calcular los diámetros de los orificios alveolares, las áreas superficiales de los alveolos y la distancia del centro del orificio alveolar a la superficie alveolar. Por lo tanto, suponiendo que los bronquiolos terminales aparecen en la generación de bifurcación número 15 y empleando las mediciones de Weibel para las primeras 10 generaciones, Hensen estimó una relación empírica entre las longitudes y los diámetros de los conductos respiratorios, dada por las siguientes ecuaciones:

$$D_N = 12 e^{-(0.27-0.005N)N} \quad (2.3.5)$$

$$L_N = 25 e^{-187N} \quad (2.3.6)$$

donde: D_N y L_N son los diámetros y longitudes del árbol bronquial en la N-esima generación.

Finalmente, para concluir esta sección, cabe mencionar que la reconstrucción de acinus pulmonar llevada a cabo en este modelo mostró un gran incremento en los valores de las áreas transversales de los ductos respiratorios y bronquiales, así como en los volúmenes y superficies alveolares comparados con las mediciones del modelo de Weibel (Weibel 1963).

2.4 PROCESOS FÍSICOS DE DEPOSITO PULMONAR.

Se requieren cálculos de depósito de partículas aerosolizadas de diferentes diámetros en las diferentes regiones del pulmón, puesto que el cálculo subsecuente de limpieza pulmonar, transferencia y retención de material inhalado, dependerá del sitio de depósito y de la fracción de material que se deposita. Por consiguiente, el depósito de aerosoles en el sistema respiratorio se ha descrito por modelos que encajan dentro de dos categorías generales: 1) Modelos puramente teóricos de depósito y 2) modelos semi-empíricos de depósito. Todos estos modelos están apoyados por los resultados experimentales medidos por Stahlfhofen y Chan en función de procesos físicos tales como impactación inercial, sedimentación gravitacional y difusión browniana. Así mismo, todos estos procesos físicos dependerán a su vez de parámetros físicos tales como forma, tamaño y densidad de las partículas inhaladas, al igual que de otros parámetros, tales como higroscopicidad, geometría de las vías respiratorias, modo de respiración (nasal, oral, oronasal), frecuencias de respiración y volúmenes de ventilación en función de la edad, así como de gastos, velocidades de flujo y distribución interlobular de la ventilación.

Se denomina impactación al depósito inercial de partículas inhaladas en las superficies internas de los conductos respiratorios. Esta ocurre cuando el momento lineal de una partícula es tan grande que le impide cambiar de curso en un área donde existe un cambio brusco de dirección de las líneas de flujo del aire que es transportado; en otras palabras, las partículas se desvían de las líneas de flujo por inercia. La impactación es uno de los mecanismos principales por el cual partículas que tienen diámetros aerodinámicos mayores o iguales a $5 \mu\text{m}$ se depositan en las regiones superiores del sistema respiratorio o cerca de los puntos de bifurcación del árbol bronquial. Por consiguiente, la probabilidad de depósito por impactación

aumentará con el incremento en la velocidad del aire inhalado, con el aumento de la tasa de respiración y con el aumento de la densidad y tamaño de la partícula inhalada.

La sedimentación es un proceso de depósito debido a la acción de la gravedad. Cuando la fuerza de gravedad sobre una partícula inhalada se balancea por las fuerzas de flotación y resistencia del aire, la partícula caerá fuera de las líneas de flujo con velocidad constante; esta es la velocidad terminal. Por lo tanto, para que el depósito de partículas por sedimentación ocurra, la velocidad terminal debe alcanzarse antes de que la partícula salga del conducto respiratorio. Así pues, la probabilidad de depósito por sedimentación es proporcional al tiempo de residencia de la partícula en el conducto respiratorio e inversamente proporcional a la tasa de respiración. En resumen, este mecanismo de depósito resulta importante para partículas con diámetros mayores o iguales a $0.5 \mu\text{m}$ que alcanzan a penetrar en aquellos conductos respiratorios donde la velocidad del aire es relativamente baja (es decir en bronquios medianos, pequeños y bronquiolos).

Las partículas de medida submicroscópica, especialmente aquellas con diámetros menores o iguales a $0.2 \mu\text{m}$, adquieren movimiento aleatorio debido a sus colisiones con las moléculas de aire en los alrededores; este movimiento puede resultar en el contacto de la partícula con las paredes del conducto respiratorio. Más aún, el desplazamiento sufrido por la partícula es función del coeficiente de difusión que está inversamente relacionado a la raíz cuadrada del peso molecular y al cuadrado del diámetro de la partícula; por lo tanto, la difusión browniana es uno de los mecanismos de depósito en los conductos respiratorios cuando el flujo neto es muy bajo o ausente (bronquiolos respiratorios y alveolos). Sin embargo, partículas extremadamente pequeñas pueden depositarse por difusión convectiva en los órganos superiores del sistema respiratorio, tráquea y bronquios principales, debido a los flujos turbulentos desarrollados en estas generaciones.

Bastante trabajo se ha elaborado desde 1930 en relación con el uso de modelos puramente teóricos de depósito pulmonar. Un resumen de todos estos logros correspondiente a diferentes metodologías puede encontrarse en los modelos de depósito de Landahl (Landahl 1950),

Beeckmans (Beeckmans 1965), Yeh (1980) y Egan (Egan 1989). Más aún, para el cálculo de depósitos fraccionales de aerosoles inhalados en las diferentes regiones del pulmón un modelo semi-empírico de depósito se ha desarrollado por Rudolf (Rudolf 1990) el cual, combinado con los cálculos teóricos de Egan, permite la estimación de eficiencias de depósito regional.

En el modelo desarrollado por Egan, el pulmón se representa como un sistema de dicotomías regulares tales que las dimensiones de cada rama dentro de una generación de bifurcación son siempre las mismas. Cada punto en el árbol bronquial está caracterizado por su distancia axial, x , al origen de la tráquea (vease figura 2.7). También asociados a cada distancia axial x están las propiedades y parámetros correspondientes a esa generación (número de ramas, diámetro de las ramas, área transversal total de los conductos respiratorios en esa generación, número de alveolos, etc.). El cambio de concentración del aerosol inhalado a un tiempo t y distancia x , $c(x,t)$, está regulado por: 1) convección a velocidad $u(x,t)$ a través del conducto respiratorio, 2) difusión a lo largo del conducto respiratorio $D(x,t)$ y 3) depósito dentro de las superficies pulmonares $L(x,t)$. Por lo tanto, la ecuación de balance en masa representando la difusión convectiva para determinar el cambio de concentración a lo largo de los conductos respiratorios en el árbol bronquial está dada por la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial[A_T(x,t)c(x,t)]}{\partial t} = - \frac{\partial[A_A(x,t)u(x,t)c(x,t)]}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial x}[A_A(x,t)D(x,t)\frac{\partial(c(x,t))}{\partial x}] - L(x,t) \quad (2.4.1)$$

donde:

$D(x,t)$ = coeficiente de difusión efectiva

$A_A(x,t)$ = Área transversal acumulada a una distancia x , calculada del número de ramas por generación y de las dimensiones dadas en la tabla 2.1.

$A_T(x,t)$ = Área transversal total que permite incluir las superficies alveolares de los conductos respiratorios distales.

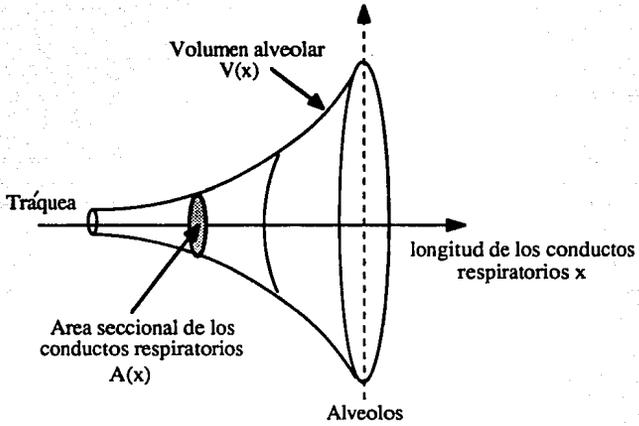


Figura 2.7 Modelo de trompeta del árbol bronquial.

$L(x,t)$ = tasa de depósito por unidad de longitud.

$u(x,t)$ = velocidad de flujo convectiva.

El proceso de respiración se simula permitiendo que las áreas transversales dentro de la región alveolar se expandan y contraigan alrededor de los valores medios calculados en la tabla 2.1. Por consiguiente para los conductos respiratorios alveolares, se tiene que tanto para A_A y A_T el área viene dada por:

$$A(x,t) = A(x)f(t) \quad (2.4.2)$$

donde:

$A(x)$ = Area transversal eficaz media

$f(t)$ = es una función del tiempo elegida para representar cualquier forma de respiración (sinusoidal, diente de sierra, etc)

Adicionalmente se tiene que $(A_T - A_A)$ multiplicado por la longitud, l , de cualquier generación es el volúmen alveolar asociado con esa generación. En ausencia de flujo convectivo, el transporte axial de partículas a lo largo de los conductos respiratorios estaría gobernado por la difusión Browniana. Sin embargo, en presencia de convección los complicados campos de flujo característicos de las primeras generaciones son tales que en relación al flujo medio, ocurrirían procesos de mezcla irreversibles. Por consiguiente, si se supone que las partículas inhaladas siguen los patrones de flujo en los conductos respiratorios, Scherer (Scherer 1975) sugiere coeficientes de difusión efectiva determinados experimentalmente como:

$$D(x,t) = D_B + 1.08u(x,t)d \quad (\text{para inspiración}) \quad (2.4.3)$$

$$D(x,t) = D_B + 0.37u(x,t)d \quad (\text{para expiración}) \quad (2.4.4)$$

donde:

D_B = Coeficiente de difusión Browniana

d = diámetro de un conducto respiratorio individual a través del cual el flujo es considerado.

Si se asume la hipótesis de que el cambio de dimensiones del pulmón actúa sobre flujos incompresibles, entonces el flujo convectivo en cualquier punto x del árbol respiratorio dado por $u(x,t)A_A(x,t)$ será igual a la tasa de cambio del volúmen total en los conductos respiratorios distales a ese punto x . Por tanto:

$$u(x,t)A_A(x,t) = \frac{d}{dt} \int_x^{L_T} A_T(x,t) dx$$

y

$$u(x,t) = \frac{1}{A_A(x,t)} \int_x^{L_T} \frac{\partial}{\partial t} A_T(x,t) dx \quad (2.4.5)$$

donde

L_T = distancia al conducto respiratorio distal.

La ecuación 2.4.1 se resuelve numericamente para $c(x,t)$ tomando en cuenta las condiciones iniciales y de frontera correspondientes, por lo que la solución se encuentra por el uso de la representación en diferencias finitas de Crank-Nicholson: el depósito se evalúa debido a los efectos combinados de impactación inercial, sedimentación y difusión Browniana. El modelaje debido a las contribuciones debidas al término $L(x,t)$ que representa todas las pérdidas en el proceso de depósito dentro del sistema pulmonar, es decir, la tasa de remoción de partículas de las corrientes de aire por unidad de longitud del conducto respiratorio, se calcula como sigue:

Para los conductos respiratorios no-alveolados

$$L = \frac{c(x,t)A_A u(x,t)}{\xi} \eta \quad (2.4.6)$$

donde:

η = Eficiencia de depósito total definida como la razón entre la cantidad de aerosol depositada en cada conducto respiratorio y la cantidad total entrando a éste.

$$\eta = 1 - (1 - \eta_s)(1 - \eta_d)(1 - \eta_i) \quad (2.4.7)$$

donde:

η_s = eficiencia de depósito por sedimentación gravitacional

η_d = eficiencia de depósito por difusión

η_i = eficiencia de depósito por impacto inercial

De acuerdo a Fuch (Fuch 1964) para flujos laminares en tubos cilíndricos:

$$\eta_s = \frac{2}{\pi} [2\phi \sqrt{(1-\phi^{2/3})} - \phi^{1/3} \sqrt{(1-\phi^{2/3})} + \sin^{-1} \phi^{1/3}] \quad (2.4.8)$$

en la que:

$$\phi = \left(\frac{3u_s \xi}{4ud} \right) \sin \varphi \quad (2.4.9)$$

donde:

u_s = velocidad terminal de la partícula

ξ = longitud del conducto respiratorio bajo consideración

d = diámetro del conducto respiratorio

u = velocidad de flujo media

φ = ángulo de gravedad

μ = viscosidad del aire

Si el número de Reynolds ($Re = u d \rho / \mu$) para el flujo excede a 2000 entonces la eficiencia de depósito por sedimentación se calcula como:

$$\eta_s = 1 - \exp\left(-\frac{16\phi}{3\pi}\right) \quad (2.4.10)$$

Para el proceso de depósito por difusión Browniana durante inspiración y expiración la eficiencia de depósito está dada por la ecuación de Ingham (Ingham 1975).

$$\eta_d = 1 - 0.819\exp(-14.63\Delta) - 0.0976\exp(-89.22\Delta) - 0.0325\exp(-228\Delta) - 0.0509\exp(-125.9\Delta^{2/3}) \quad (2.4.11)$$

donde:

$$\Delta = \frac{D_B \bar{c}}{d^2 u} \quad (2.4.12)$$

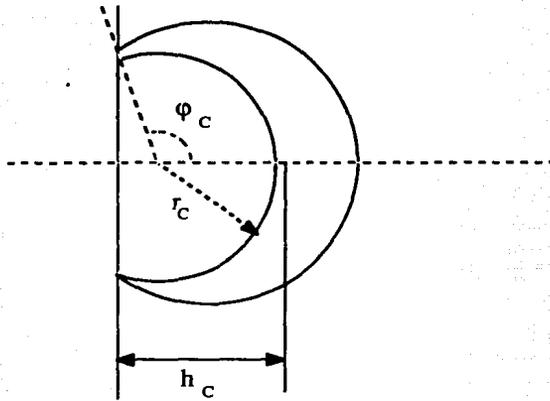
Egan y Nixon (1989) calcularon la eficiencia por impacto inercial, basados en experimentos realizados con moldes bronquiales para flujos con relativamente altos números de Stokes, las ecuaciones propuestas por estos cálculos son:

$$\begin{aligned} \eta_i &= 11.5(\text{Stk})^{1.82} \text{ en las generaciones 1 a 3} \\ \eta_i &= 3.02(\text{Stk})^{1.68} \text{ en las generaciones 4 a 16} \end{aligned} \quad (2.4.13)$$

Para el caso de los conductos respiratorios completamente rodeados de alveolos (ductos alveolares y sacos alveolares), se calcula el flujo de partículas en las paredes de un alveolo individual, el cual, multiplicado por la densidad alveolar permite el cálculo de la tasa de depósito por unidad de longitud. Considerando el esferoide alveolar a 3/4 analizado por Hensen y Ampaya representado en la figura 2.8, se tiene que el flujo de partículas en las paredes alveolares debido a sedimentación está dado por:

$$\phi_s = c \int \int \vec{u}_s \cdot d\vec{s} \quad (2.4.14)$$

donde:



r_c = radio efectivo del núcleo

ϕ_c = ángulo del núcleo

h_c = altura del núcleo

Figura 2.8 Forma geométrica de un esferoide a 3/4 representando a un alveolo inflado.

u_s = velocidad terminal

c = concentración alveolar calculada.

Esta integral de superficie se calcula sobre toda la superficie del núcleo alveolar con el eje de simetría perpendicular a la gravedad, por lo que la ecuación 2.4.14 se reduce a:

$$\phi_s = cu_s r_c^2 \left(\phi_c - \frac{1}{2} \sin 2\phi_c \right) \quad (2.4.15)$$

El flujo difusivo en las paredes alveolares está dado por la ecuación:

$$\phi_d = AD_B [c / (r_a - h_c)] \quad (2.4.16)$$

donde:

r_a = radio efectivo del alveolo

ϕ_c = ángulo del núcleo

h_c = altura del núcleo

Más aún, si se desea calcular la tasa de depósito por unidad de longitud del conducto respiratorio en todos aquellos conductos alveolados debida a las contribuciones de sedimentación y difusión, las ecuaciones 2.4.15 y 2.4.16 se multiplican por el número de alveolos por unidad de longitud N_a/ξ de lo que se obtiene el siguiente resultado:

$$L = (\phi_s + \phi_d) \left(\frac{N_a}{\xi} \right) \quad (2.4.17)$$

donde:

N_a = número de alveolos en una generación dada.

Finalmente, el depósito en la región k del sistema pulmonar para conductos respiratorios alveolados y no-alveolados se obtiene de la integración de la pérdida de partículas por unidad de longitud sobre todo el conducto respiratorio de longitud $l(k)$ y sobre todo el período respiratorio, dividida por el número de partículas inhaladas:

$$DE_k = \frac{\int_0^{t_i + t_e} \int_0^{l(k)} L(x,t) dx dt}{\int_0^{t_i} c(x=0,t) Q(x=0,t) dt} \quad (2.4..18)$$

donde:

DE_k = fracción de material que se deposita en la región k .

t_i , t_e = periodos de inspiración y espiración.

$Q(x=0)$ = flujo de gas a la entrada.

Basados en todos estos cálculos teóricos desarrollados por Egan y Nixon, un grupo de trabajo del ICRP denominado "Task group in lung dynamics" ha propuesto un nuevo modelo de depósito regional, fundamentado en un método semi-empírico de modelaje desarrollado por Rudolf (Rudolf 1990). La ventaja de este modelo radica en el uso directo de resultados experimentales para el cálculo de fracciones de depósito regional, debido a que las eficiencias de depósito son directamente ajustadas a datos experimentales (Lippmann 1977) por medio de mínimos cuadrados. Los parámetros involucrados en este proceso de ajuste hacen posible la estimación de eficiencias de depósito regional como función del tamaño de la partícula, dimensiones del conducto respiratorio, tasas de flujo volumétrico y tiempos de residencia promedio. Un resultado directo de este tipo de modelo es la predicción más precisa de la discrepancia que existe entre los modelos teóricos mencionados anteriormente y los resultados experimentales obtenidos a la hora de calcular la fracción de material depositado en el tórax para partículas de diámetro aerodinámico en el intervalo de medida de 1 a 5 μm . Sin embargo, la estructura de este modelo no permite el cálculo de fracciones de depósito DE_k correspondientes a generaciones específicas del árbol bronquial, puesto que el sistema respiratorio se agrupa en solo tres compartimientos homogéneos considerados como filtros de depósito.

Una nueva modalidad de esta metodología, es el concepto de inhalabilidad desarrollado a fines de los años setentas por la ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). La principal idea de este concepto propone que solo aquellas partículas que podrían poseer un riesgo potencial a la salud son aquellas que son capaces de entrar al cuerpo humano por inhalación. Por consiguiente, en el trabajo experimental llevado a cabo por Vincent (Vincent 1990) se han estimado eficiencias de inspiración para patrones de respiración correspondientes a inspiración en reposo, trabajo normal y trabajo acelerado, promediadas sobre todas las diferentes orientaciones angulares de una cabeza mecánica que se presenta a las diferentes direcciones del viento. Por tanto, la eficiencia de inhalación resultante de estos experimentos viene dada por la siguiente expresión:

$$I = 1 - 0.5(1 - [7.6 \times 10^{-4} d_{ac}^{2.8} + 1]^{-1}) + 1.0 \times 10^{-5} U^{2.75} \exp(0.055 d_{ac}) \quad (2.4.19)$$

donde:

U = velocidad promedio del viento

d_{ac} = diámetro aerodinámico

En el modelaje de depósito aerodinámico y termodinámico, Rudolf ha propuesto un modelo de tres compartimientos homogéneos, representando a las tres regiones principales fisiológicas del sistema respiratorio. La metodología seguida para el cálculo de la fracción de material inhalado que se deposita en las diferentes regiones del sistema respiratorio consiste esencialmente de tres pasos (Rudolf 1990).

El primer paso consiste en el cálculo de eficiencias de depósito regional η_R obtenidas de la solución del sistema de ecuaciones simultáneas que describen las fracciones de depósito regional en los tres compartimientos. Aquí, se grafican las eficiencias de depósito basadas en datos experimentales o predichas por modelos teóricos, contra parámetros de depósito tales como longitud de difusión $\sqrt{D\tau_R}$ en el intervalo de medida termodinámico (.001 μm a .1 μm),

o parámetro de impactación inercial $d_{ie}^2 Q$ en el intervalo de medida aerodinámico (.1 μm a 100 μm).

Por ejemplo, si la eficiencia de depósito fraccional en la región extratorácica está dada por:

$$DE_E = \left(1 - \frac{V_E}{V_t}\right) \eta_E \quad (2.4.20)$$

donde:

DE_E = eficiencia de depósito fraccional en la región extratorácica
(determinada teórica o experimentalmente)

V_E = volúmen de los conductos respiratorios extratorácicos

V_t = volúmen de ventilación.

entonces:

$$\eta_E = DE_E \left(1 - \frac{V_E}{V_t}\right)^{-1} \text{ es graficada contra } \sqrt{D\tau_R} \text{ o } d_{ie}^2 Q,$$

donde:

τ_R = tiempo de residencia promedio en la región de interés

Q = tasa de flujo volumétrico.

El segundo paso consiste en la aproximación analítica de los valores de η_R obtenidos en un proceso de ajuste por la técnica de mínimos cuadrados. Los parámetros involucrados en el proceso de ajuste incluyen longitud de difusión, impactación inercial, tiempos de residencia promedio y factores de escala geométricos del árbol bronquial. Por lo tanto, si se supone que las eficiencias termodinámicas y aerodinámicas compiten en la remoción de las partículas que se depositan, entonces la eficiencia regional total viene dada por:

$$\eta = (\eta_{th}^2 + \eta_{ae}^2)^{1/2} \quad (2.4.21)$$

donde:

η_{th} = eficiencia de depósito en el intervalo de medida termodinámico.

η_{ae} = eficiencia de depósito en el intervalo de medida aerodinámico.

La forma funcional de las eficiencias regionales determinadas por ajuste exponencial de mínimos cuadrados es como sigue:

$$\eta_{E-T} = 1 - (aR^p + 1)^{-1} \quad (2.4.22)$$

$$\eta_{T-B,P-N} = 1 - \exp(-aR^p) \quad (2.4.23)$$

donde:

η_{E-T} = eficiencia de depósito en la región extratorácica (nariz y boca)

η_{T-B} = eficiencia de depósito en la región traqueo-bronquial (generaciones 0-16 del árbol bronquial).

η_{P-N} = eficiencia de depósito en la región pulmonar o alveolar (generaciones 17-24 de el árbol bronquial).

los parámetros a, R y p se obtienen en el ajuste con mínimos cuadrados y se evalúan empíricamente de los resultados experimentales y teóricos de las fracciones de depósito, por lo que {R} se busca como función ya sea de la longitud de difusión, del parámetro de impactación inercial o del tiempo de residencia promedio. Por otro lado, {a} se busca como función del tiempo de residencia promedio o de los factores de escala geométricos del árbol bronquial.

En la tabla 2.2 se muestran los valores de a, R y p estimados por ICRP basados en los cálculos de Rudolf. Estos parámetros, junto con el modelo de Egan, se emplean en el programa computacional desarrollado en este trabajo para el cálculo de las eficiencias regionales de depósito en el sistema respiratorio. Resultados de estos cálculos y procedimientos llevados a cabo se discutirán en el capítulo 4.

Finalmente, el tercer paso consiste en la determinación de las fracciones de depósito regional extrapoladas a todas las medidas de diámetros termodinámicos y aerodinámicos del aerosol inhalado; este proceso se lleva a cabo por medio de las expresiones analíticas ajustadas anteriormente para las eficiencias regionales de depósito y de los valores de fracciones volumétricas del tórax, bronquiolos y alveolos. El cálculo de estas fracciones volumétricas depende de las mediciones experimentales de volúmenes de ventilación y capacidades funcionales residuales correspondientes a diferentes niveles de actividad y edad del sujeto. Por consiguiente, las expresiones empleadas para el cálculo de las fracciones totales de depósito en cada región del sistema respiratorio se estiman de las siguientes representaciones analíticas:

$$\begin{aligned}
 DE_{E-T} &= \phi_T \eta_{E-T} \\
 DE_{T-B} &= \phi_T (1 - \eta_{E-T}) [\eta_B + \eta_b - \eta_b \eta_B] \\
 DE_{P-N} &= \phi_A (1 - \eta_{E-T}) (1 - \eta_B) (1 - \eta_b) \eta_{P-N}
 \end{aligned} \tag{2.4.24}$$

donde:

$$\begin{aligned}
 \phi_T &= [V_{Bb_0} (1 - \frac{V_t}{FRC}) + V_A] / V_t \\
 \phi_A &= \frac{V_A}{V_t} \\
 V_A &= V_t - V_{E-T} - V_{Bb_0} (1 - \frac{V_t}{FRC})
 \end{aligned} \tag{2.4.25}$$

donde:

V_{Bb_0} = volumen de espacio muerto del árbol bronquial

V_{E-T} = volumen de la región extratorácica

V_t = volumen de ventilación

V_A = volumen alveolar.

Para concluir esta sección, se tiene que las fracciones de depósito regional D_{E-T} , D_{T-B} y D_{P-N} que representan a aquella fracción del material inhalado que se deposita o concentra inicialmente en las diferentes regiones del sistema respiratorio, son empleadas junto con los valores de vidas medias biológicas de retención de material en las regiones internas del pulmón, para calcular cual es la concentración de material radiactivo en las diferentes regiones del sistema respiratorio. Al mismo tiempo, estos cálculos permiten estimar cual es la fracción de material que se transporta hacia la sangre como función del tiempo después de la inhalación de cierta cantidad de material radiactivo, con el fin de calcular el posible riesgo en otros órganos debido a contaminación sistémica. Por consiguiente, los valores calculados de D_{E-T} , D_{T-B} y D_{P-N} en función de la edad, tamaño de la partícula y nivel de actividad física, se multiplican por las concentraciones iniciales de material inhalado, para definir las condiciones iniciales del sistema de ecuaciones diferenciales que describen la dinámica de la distribución de material en el sistema respiratorio descrita en el siguiente capítulo.

Eficiencia	a	R	p
$\eta_{n,th}$	-18 SFT	$D^{1/2}Q$	-1/8
$\eta_{n,ac}$	$3 \times 10^{-4} SFT^3$	$d_{ac}^2 Q$	1
$\eta_{m,th}$	-9 SFT	$D^{1/2}Q$	-1/8
$\eta_{m,ac}$	$1.1 \times 10^{-4} SFT^2$	$d_{ac}^2 Q V^{-0.2}$	1.4
$\eta_{B,th}$	16 SFT	$D \tau_B$	1.15/2
$\eta_{B,ac}$	$4 \times 10^{-6} SFB^{2.8}$	$d_{ac}^2 Q$	1.15
$\eta_{b,th}$	$70 + 12 SFB^5$	$D \tau_b$	1.05/2
$\eta_{b,ac}$	$0.009 + 0.165 \tau_b^{1.5}$	$d_{ac} \tau_b^{0.25}$	1
$\eta_{A,th}$	$-450 + 1000 SFA$	$D \tau_A$	2/3
$\eta_{A,ac}$	0.140 SFA	$d_{ac}^2 \tau_A$	2/3

SFT = razón entre el diámetro de la tráquea del sujeto de referencia "reference man" y el diámetro de la tráquea del sujeto de interés.

SFB = razón entre el diámetro del primer conducto respiratorio bronquial (generación 9) en el sujeto de referencia y el sujeto de interés.

SFA = razón de los diámetros de los conductos respiratorios generaciones 16-25 en el sujeto de referencia y el sujeto de interés.

Tabla 2.2 Parámetros de depósito regional.

CAPITULO 3

MECANISMOS BIOQUIMICOS E INMUNOLOGICOS INVOLUCRADOS EN EL TRANSPORTE DEL MATERIAL DEPOSITADO EN LOS TEJIDOS PULMONARES.

3.1 MECANISMOS BIOLÓGICOS DE LIMPIEZA PULMONAR

La estimación del riesgo debido a la inhalación de aerosoles radiactivos en los tejidos pulmonares depende principalmente de dos factores: el primero está en relación directa con los mecanismos de depósito del material inhalado en las superficies de los tejidos pulmonares, y el segundo está directamente relacionado a los procesos mecánico-biológicos y químico-biológicos de limpieza pulmonar que regulan el transporte de material inhalado a las diferentes partes del sistema respiratorio y a los diferentes órganos del cuerpo humano, vía la circulación sanguínea.

Los mecanismos de limpieza del árbol respiratorio difieren regionalmente en términos de las rutas específicas seguidas por el material que se remueve biológicamente y en términos de la cinemática de estas partículas (vidas medias de retención biológica, tasas de disolución pulmonar, etc.). En la tabla 3.1 se muestran los principales mecanismos de limpieza en las tres principales regiones del sistema respiratorio para el caso de partículas solubles e insolubles que se depositan en las superficies de los tejidos pulmonares. Como puede observarse, en la región extratorácica la limpieza o remoción mecánica de partículas insolubles depositadas en los pasajes nasales posteriores, se lleva a cabo vía transporte mucociliar del moco que fluye en dirección hacia la faringe. Por otro lado, puesto que el epitelio de los pasajes nasales anteriores es no ciliado y dado que el flujo del moco es hacia adelante, entonces se tiene que la limpieza del material que se deposita en estos lugares se lleva a cabo por estornudo o por escurrimiento nasal. En relación con el material soluble que se deposita en los epitelios nasales, se puede decir que parte de éste es accesible a las células epiteliales si es capaz de difundirse a través del

Región Extratorácica	Transporte mucociliar Estornudo Disolución (para partículas solubles)
Región Traqueobronquial	transporte mucociliar tos Disolución (para partículas solubles)
Región Pulmonar (conductos alveolados)	Macrófagos Rutas Intersticiales Disolución

Tabla 3.1 Mecanismos de limpieza pulmonar

moco antes de ser removido por la acción del movimiento mucociliar. Así pues, dado que en el epitelio nasal existe una vasta distribución vascular, entonces el material que se difunde en las células epiteliales también se difunde a través de las membranas vasculares de los capilares nasales, siendo capaz de alcanzar a la sangre que por lo general tiene acceso a los demás órganos del cuerpo humano. Por último, partículas insolubles depositadas en los pasajes orales se tragan hacia el sistema gastrointestinal y aquellas partículas de carácter soluble se absorben rápidamente después de haber sido depositadas (Swift , Proctor ;1988).

En la región traqueobronquial, al igual que en los pasajes nasales, las partículas insolubles depositadas en las superficies de los conductos del árbol bronquial se remueven mayormente por la acción del transporte mucociliar de las células ciliadas de los epitelios traqueobronquiales. Como resultado de este proceso, el flujo neto del moco removido por la acción de células ciliadas fluye de las regiones más internas del árbol bronquial hacia la faringe, donde se tragan hacia el sistema gastrointestinal. Finalmente, aquellas partículas solubles que se depositan en los epitelios traqueobronquiales pueden absorberse a través del moco epitelial y difundirse hacia la sangre.

La limpieza de la región pulmonar ocurre vía diferentes rutas y mecanismos de remoción, de los cuales los últimos involucran ya sea procesos de absorción tales como disolución o procesos de no-absorción en los que ambos pueden ocurrir simultáneamente. La figura 3.1 muestra en un diagrama de flujo los principales mecanismos de limpieza pulmonar llevados a cabo por procesos de no-absorción, los cuales son mediados generalmente vía macrófagos alveolares. Este tipo de células del sistema inmunológico se mueven libremente sobre los epitelios pulmonares y son capaces de deglutir, transportar y desintoxicar el material que se deposita, con el cual entran en contacto ya sea por movimiento aleatorio o vía movimiento dirigido bajo la influencia de factores químico-táctiles. Aunque los macrófagos generalmente representan alrededor del 3% del número total de células pulmonares en seres humanos sanos (no-fumadores), el número de estas células dependerá del número de partículas inhaladas depositadas en las superficies pulmonares. Pocas partículas depositadas por lo general no

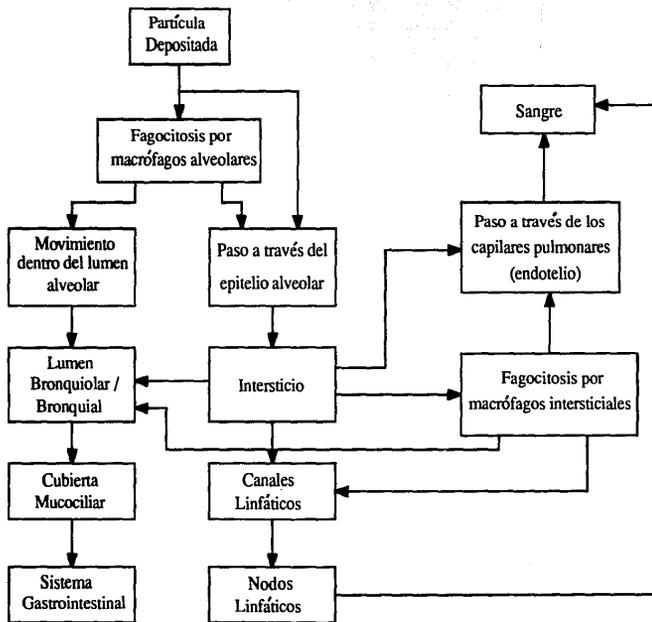


Figura 3.1 Diagrama de flujo de las vías y mecanismos para procesos de no-absorción para partículas depositadas en la región pulmonar.

producen un incremento en el número de estas células; sin embargo, por encima de cierto nivel el número de macrófagos se incrementa proporcionalmente al número de partículas depositadas hasta un cierto nivel de saturación (Adamson, Bowdwen 1981; Brain 1971). Puesto que la magnitud de este incremento se relaciona con el número de partículas depositadas en vez de con el depósito total por peso, se puede presentar el caso en el que masas iguales de una misma sustancia podrían no producir la misma respuesta si la medida física de las partículas (distribución de medida) resulta ser diferente. Debido a este hecho, se tiene que el factor principal tomado en consideración para la descripción de diferentes modelos de disolución pulmonar está relacionado con la superficie total de las partículas depositadas y no con su masa.

Las partículas atrapadas por macrófagos pueden removerse de la región pulmonar a lo largo de diferentes rutas, algunas de las cuales se representan en la figura 3.1. La ruta principal es vía transporte mucociliar una vez que los macrófagos han alcanzado la capa de moco correspondiente a los bronquiolos terminales más distales del árbol bronquial. Sin embargo, la manera en la que los macrófagos alcanzan estos puntos no está bien determinada, por lo que se supone que probablemente se mueven a lo largo de las superficies alveolares debido a los gradientes de tensión superficial entre los alveolos y los conductos respiratorios; o debido a la locomoción directa a lo largo de los gradientes producidos por factores químico-táctiles liberados a la hora de la ingestión del material depositado (Sorokin, Brain 1975); o al paso a través de las paredes alveolares dentro del intersticio alveolar desde el cual los macrófagos pueden alcanzar la superficie de los conductos respiratorios ciliados.

Macrófagos que no son removidos vía el árbol bronquial pueden migrar activamente dentro del intersticio alveolar hacia los canales linfáticos más cercanos que, junto con aquellas partículas que no fueron ingeridas por éstos, pueden ser llevados en el flujo del fluido intersticial hacia el sistema linfático. Existe cierta evidencia de que las partículas que no son ingeridas o los macrófagos situados en el intersticio pulmonar pueden pasar a través del endotelio capilar alveolar hacia la sangre. Finalmente, una vez que los macrófagos

transmigrados o partículas libres han alcanzado el sistema circulatorio, tienen la oportunidad de viajar en el torrente sanguíneo hacia los órganos externos, que en el caso de aerosoles radiactivos representa uno de los procesos de contaminación sistémica interna más importante del material inhalado.

Por otro lado, los procesos de limpieza pulmonar por absorción generalmente involucran el mecanismo de disolución pulmonar. Así pues, partículas que están disueltas en los fluidos alveolares pueden difundirse a través del epitelio y el intersticio alveolar hacia las linfas o a la sangre y aquellas partículas que son transportadas y atrapadas en los sitios intersticiales pueden ser absorbidas ahí mismo.

La disolución es una de las principales vías de limpieza pulmonar, incluso para partículas que algunas veces son consideradas insolubles (Mercer 1967). Si bien los factores que determinan la disolución de partículas depositadas en los epitelios pulmonares no están muy claramente entendidos, es bien reconocido que este mecanismo está influido por la razón superficie-volumen de las partículas depositadas y algunas otras propiedades de superficie tales como el tamaño, la forma de la partícula, la porosidad y la energía superficial que resultan de interés para la disolución y transferencia de material relativamente insoluble cuando que hidrólisis, adsorción y precipitación juegan un papel importante en la disolución de material relativamente soluble. Por consiguiente, materiales generalmente considerados relativamente insolubles tienen altas tasas de disolución y vidas medias de disolución pequeñas si el tamaño de la partícula considerada es pequeño.

Algunas partículas depositadas pueden sufrir disolución después de la acción fagocítica llevada a cabo por las células macrófagas; por ejemplo, algunos metales pueden ser disueltos en el medio ácido de los fagosomas. Sin embargo, no se sabe con certeza si el material disuelto emigra de los macrófagos.

3.2 CINEMATICA DE LOS PROCESOS DE LIMPIEZA DEL ARBOL RESPIRATORIO

3.2.1 Región Extratorácica

La remoción biológica o limpieza de partículas inhaladas a través de la laringe, la orofaringe, los pasajes posteriores nasales y la nasofaringe está influida por muchos factores que no pueden modelarse fácilmente. Sin embargo, es posible hacer una estimación general del tiempo que le toma a las partículas depositadas el atravesar estas regiones.

Las velocidades de flujo del moco en los conductos respiratorios nasales han sido estudiadas, ya sea después de la instilación de material etiquetado radiactivamente o después de la inhalación de polvos o resinas de material radiactivo insoluble (polvos inertes, albúminas de ^{131}I , resinas de $\text{Tc}^{99\text{m}}$ etcetera). La mayor parte de estas mediciones se ha realizado en las regiones posteriores de los conductos nasales en los que los valores medios de remoción biológica o velocidades de limpieza nasal reportados se encuentran en el orden de 0 a 24 mm/min, con un valor promedio de 6 mm/min. Debido a que la región posterior nasal es aproximadamente 6 cm en longitud, el tiempo efectivo de retención biológica del material depositado en esta región tiene una vida media biológica de 10 min. (Stanley 1985).

Por otro lado, las partículas que se depositan en las regiones no-ciliadas (pasajes nasales anteriores) son removidas muy lentamente (1-2 mm/hr) por el moco que se remueve debido a la tracción de células ciliadas distales. Este proceso puede tomar tiempos de remoción biológica del orden de 12 hrs; tales depósitos son usualmente removidos por estornudo o por escurrimiento nasal, en cuyo caso los tiempos de remoción biológica son del orden de 30 min. (Morrow 1977).

En resumen, para fines de modelaje los cálculos de remoción mecánico-biológica de partículas depositadas en la región extratorácica serán considerados de acuerdo al modelo de ICRP30 en el cual se propone un valor más conservador de 10 hrs. para la vida media

biológica del material depositado en esta región, ya que de esta manera se evita una desestimación del valor real de la concentración de material radiactivo en esta región.

La absorción del material depositado en los epitelios nasales hacia la sangre no ha sido lo suficientemente estudiada. Sin embargo, parece razonable suponer que en algunos de los conductos respiratorios nasales parte del material depositado permanece en solución junto con el moco en vez de ser absorbido hacia los epitelios nasales. Bailey ha propuesto para este proceso una tasa de disolución con vida media de 10 min. (Bailey 1985). Sin embargo, con el fin de ser consistentes con la metodología de ICRP30, el valor propuesto para representar la tasa de disolución del material depositado y absorbido hacia la sangre es igual a un tiempo de vida media biológica de 14.4 min. en la región extratorácica para cualquier tipo de material inhalado (D,W,Y).

3.2.2 Región Traqueobronquial

La remoción biológica del material depositado en el árbol bronquial debida al transporte mucociliar se ha estudiado para partículas insolubles por medio del uso de técnicas tales como broncoscopia con fibras ópticas para partículas visibles, fluoroscopia con partículas radioopacas y conteo externo por medio del uso de partículas radiactivas. La técnica más comunmente usada es la instilación o inhalación de partículas trazadoras radiactivas en la que el bolo removido desde la tráquea es seguido por medio de una cámara de rayos gamma.

El transporte del moco en el árbol bronquial ocurre a diferentes tasas de remoción en las diferentes regiones del árbol bronquial; así pues, la velocidad del moco resulta ser más rápida en la tráquea y decrece de una manera progresiva en los conductos respiratorios más distales. Mediciones de las velocidades de flujo en tráqueas humanas oscilan entre 4 y 20 mm/min, dependiendo de que tipo de técnica experimental se emplee, puesto que mediciones directas de las tasas de flujo en los conductos respiratorios distales resultan ser muy complicadas. Se han desarrollado modelos matemáticos del transporte del moco en las diferentes generaciones del

árbol bronquial, para determinar las diferentes velocidades de flujo en función de aquellas medidas en tráquea. Así pues, Lee (Lee 1979) demostró que la tasa de transporte en cada generación disminuye en forma inversamente proporcional a la circunferencia total de todos los conductos respiratorios en esa generación, por lo que la tasa o velocidad de transporte del moco v_α en cualquier generación α del árbol bronquial está dada por la relación:

$$v_\alpha = \frac{v_0 d_0}{2^\alpha d_\alpha} \quad (3.2.2.1)$$

donde:

d_0 = diámetro de la tráquea

d_α = diámetro de la generación α

v_0 = velocidad de flujo en tráquea

v_α = velocidad de flujo en la generación α

Las duraciones temporales totales de remoción biológica en el árbol bronquial frecuentemente son índices de la función mucociliar de transporte del moco, por lo que en adultos sanos no fumadores, se ha encontrado que el 90% de partículas insolubles depositadas en el árbol bronquial, son removidas en tiempos de 2.5 a 20 hrs. después del depósito dependiendo del sujeto y la medida de las partículas removidas. En cualquiera de los casos, la remoción biológica del 99% del material depositado se completa en 48 hrs. (Bailey 1985). Los valores medios de remoción biológica en el árbol bronquial reportados por ICRP30 son iguales a 5 hrs., por lo que en el modelo compartimental usado en este trabajo este valor se empleará para los cálculos de concentración en la región traqueobronquial.

La absorción a través de los epitelios bronquiales hacia la sangre para compuestos de elementos transuránicos, tales como $^{239}\text{PuO}_2$, $^{253}\text{Es}(\text{NO}_3)_3$, $^{252}\text{Cf}(\text{NO}_3)_3$, ^{249}Bk , ^{237}Np , $^{241}\text{AmO}_2$, $^{241}\text{Am}(\text{NO}_3)_3$ y $^{244}\text{Cm}(\text{NO}_3)_3$ se clasifica en dos grupos, dependiendo de si el material es soluble o insoluble. Compuestos solubles de einstenio y californio, compuestos

solubles de plutonio, todos los compuestos de americio y de curio, así como aerosoles de óxidos de plutonio en el orden de medida de nanómetros se consideran como materiales clase W de acuerdo a la clasificación de ICRP30, por lo que su vida media biológica es de 15 minutos. El mismo valor se asocia a óxidos de plutonio y americio para el caso de aerosoles radiactivos insolubles.

3.2.3 Región Pulmonar

Como se mencionó en la sección anterior, debido a la ausencia de mecanismos eficientes de limpieza pulmonar en la región alveolar, las partículas depositadas son retenidas en esta región cientos de días. Por lo tanto, las tasas a las que estas partículas se remueven hacia el árbol bronquial y a la región gastrointestinal, deben determinarse a partir de estudios con sujetos que inhalan aerosoles muy insolubles; es decir, estudios de este tipo deberían producir información en relación con procesos de disolución lentos y de absorción hacia la sangre sobre períodos de tiempo muy largos.

La remoción mecánico-biológica de partículas depositadas en la región pulmonar, se describe generalmente por funciones exponenciales en las que cada componente representa uno de los diferentes mecanismos o rutas de remoción. Por ejemplo, para la fase inicial caracterizada como "fase de remoción mecánica rápida" se ha estimado una vida media biológica de remoción que oscila entre 2 y 6 semanas, dependiendo de la especie animal analizada. Esta fase esta asociada generalmente o se asocia a los procesos de remoción desde la región alveolar hacia el árbol bronquial por la acción de las células macrófagas mencionadas anteriormente. Por otro lado, en la segunda fase caracterizada como "fase de remoción prolongada", se ha estimado una vida media biológica de remoción del orden de meses a años y representa a los procesos de disolución. Esta última varía bastante; sin embargo, probablemente domina a todos los procesos de retención prolongada de materiales relativamente insolubles; por último, una fase intermedia con vida media biológica del orden de meses posiblemente

representa a la remoción de partículas por macrófagos hacia las vías intersticiales. Se ha observado que por lo tanto, la remoción de material insoluble inerte en seres humanos sanos y no fumadores consiste siempre de dos fases, la primera con una vida media biológica medida en días y la segunda medida en cientos de días.

En resumen, las vidas medias de remoción biológica para la región pulmonar debidas a limpieza mecánica llevada a cabo por células ciliadas distales y por células macrófagas se estiman por ICRP30 con un valor de 1 día para la primera fase y 50 días para la segunda fase, en el caso de material soluble tipo W, y con 50 días y 500 días para las primera y segunda fases, respectivamente, en el caso de material insoluble tipo Y.

En relación con los procesos de absorción del material radiactivo a través de las membranas e intersticios alveolares, ICRP30 ha propuesto los siguientes valores de vidas medias biológicas de retención: 50 días para material soluble tipo W y 500 días para material insoluble tipo Y. Sin embargo, cabe hacer el comentario de que a pesar de que materiales con forma química similar se absorben hacia la sangre, este proceso depende de muchos factores, entre ellos: área superficial de la partícula, historia térmica previa, actividad específica del radioisótopo, masa y estructura cristalina de la partícula y la presencia de otros factores que pueden afectar la solubilidad *in vivo* de las partículas en los fluidos pulmonares.

La composición precisa de todos los compuestos actínidos potencialmente respirables que se manejan y almacenan en la industria nuclear no está bien determinada hasta la fecha; más aún, la presencia de reacciones complejas (cadenas, reversibles y laterales al mismo tiempo) en los fluidos pulmonares y en los macrófagos, es otro factor adicional que afecta la capacidad del actínido para alcanzar la sangre. Por ejemplo, partículas de $^{239}\text{PuO}_2$ inhaladas en el intervalo de medida de micras (μm) son transportadas hacia la sangre con vidas medias de varios cientos de días, lo cual está en buen acuerdo con la clasificación Y propuesta por el modelo pulmonar de ICRP30; sin embargo, las tasas de disolución y transporte varían con la medida de la partícula, temperatura de formación y la presencia de otros elementos. En contraste directo, se observa que partículas de $^{238}\text{PuO}_2$ en el mismo intervalo de medida (μm) son transportadas

hacia la sangre diez veces más rápido que partículas de $^{239}\text{PuO}_2$, y por tanto deben ser clasificadas como material clase W en el modelo de ICRP30. Así mismo, actínidos inhalados tales como $^{239}\text{PuO}_2$ en el orden de medida de nanómetros (nm), compuestos solubles de plutonio, einstenium y californio, son transportados a la sangre con vidas medias biológicas del orden de varias decenas de días, lo cual está nuevamente en buen acuerdo con la clasificación W propuesta por ICRP30. Sin embargo, una vez más estas tasas de disolución y absorción dependerán de la masa del material que es inhalado y del proceso competitivo de las tasas de hidrólisis, polimerización y de las reacciones en los fluidos pulmonares.

En conclusión, es esencial que cuando se trata de predecir procesos de limpieza pulmonar, ya sean mecánicos o de absorción, de compuestos actinidos en la región pulmonar, toda la información de solubilidades *in vivo* disponibles debería ser empleada, ya que el amplio espectro de las clasificaciones D,W,Y propuestas por ICRP30 fue diseñado únicamente para fines de protección radiológica, en vez de predecir el comportamiento metabólico de los individuos y actínidos específicos inhalados.

3.3 DISTRIBUCION Y REPRESENTACION COMPARTIMENTAL DEL SISTEMA RESPIRATORIO.

3.3.1 Descripción del Modelo Pulmonar de ICRP30

En el modelo matemático de los pulmones desarrollado por ICRP30 el sistema respiratorio se divide en tres regiones diferentes: 1) la primer región llamada extratorácica o nasofaringeal (E-T) está constituida por los pasajes nasales, laringe y faringe 2) una segunda región llamada traqueobronquial (T-B) constituida por la tráquea y el árbol bronquial y 3) la tercer región llamada pulmonar (P-N) constituida por los bronquiolos respiratorios y los sacos alveolares. La tabla 3.2 es una representación resumida de las principales características anatómicas y fisiológicas que se consideraron para el desarrollo de esta subdivisión matemática. Del contenido de esta tabla, es posible observar que la división del sistema respiratorio en tres regiones principales no es más que una simplificación matemática de todos los complejos procesos y estructuras que integran al sistema respiratorio.

Por otro lado, la figura 3.2 muestra la distribución compartimental propuesta por ICRP30 para representar matemáticamente al sistema respiratorio. Como puede observarse en esta representación, el sistema respiratorio se ha subdividido en 10 compartimientos matemáticos correspondientes a la regiones E-T, T-B y P-N, cada una de las cuales está a su vez subdividida en diferentes compartimientos representando los procesos bio-cinmáticos de limpieza pulmonar discutidos anteriormente. Más aún, con el fin de asegurar el balance en masa del sistema, dos compartimientos adicionales representando a la sangre y al sistema gastrointestinal son considerados como depósitos matemáticos del material liberado a las principales vías de contaminación externas al sistema respiratorio.

Como se mencionó anteriormente, el depósito de material se supone varía con las propiedades aerodinámicas del aerosol inhalado y se describe con los parámetros D_{E-T} , D_{T-B} ,

Funciones	Citología (Epitelios)	Histología (Paredes)	Gen.	Anatomía	Region
Acondicionamiento térmico e higroscópico del aire inhalado. Limpieza mecanicobiológica rápida. Conducción del aire.	Células Globet	Membrana mucosa Epitelio respiratorio Glándulas		Nariz Boca Faringe Laringe	(E-T)
	Células Globet	Membrana mucosa Epitelio respiratorio Glándulas Anillos cartilagosos	0	Tráquea	(T-B)
			1	Bronquio Principal	
		Membrana mucosa Epitelio respiratorio Glándulas Placas cartilagosas Capa de músculo blando	2,8	Bronquios	
Sin células Globet	Membrana mucosa Epitelio respiratorio sin glandulas sin cartilago Capa de músculo blando	9,14	Bronquiolos		
Conducción de aire Intercambio de gases Limpieza mecanicobiológica lenta	Células tipo AII Basales Superficiales Endocrinas Ciliadas Basales No-ciliadas -Intermedias -Brush -Clara -Nerviosas -Secretorias	Membrana mucosa Epitelio es capa simple Menos células ciliadas Capa de músculo blando	15	Bronquiolos terminales	(P-N)
			16,18	Bronquiolos respiratorios	
Intercambio gaseoso Limpieza pulmonar muy lenta	Células alveolares epiteliales (Tipo I) cubriendo el 93% del área superficial alveolar Células alveolares cuboidales (Tipo II) produciendo surfactante cubriendo 7% del área superficial alveolar Macrófagos Alveolares	Pared consiste de anillos alveolares a la entrada Líquido surfactante		Ductos alveolares	
		Membrana alveolar conteniendo capilares y surfactante		Sacos alveolares	
				Linfas	

Tabla 3.2 División del sistema respiratorio

D_{p-N}, los cuales representan la fracción de material inhalado depositada inicialmente en las regiones E-T, T-B y P-N, respectivamente.

Para describir la limpieza o remoción biológica del material radiactivo que se inhala y deposita en los pulmones, los materiales se han clasificado por ICRP30 como D, W e Y de acuerdo a su retención químico-biológica. Esta clasificación se aplica a los intervalos con vidas medias biológicas de menos de 10 días para materiales tipo D, de 10 a 100 días para materiales de tipo W y mayores de 100 días para materiales tipo Y. Como se muestra en la figura 3.2, las tres regiones E-T, T-B y P-N descritas arriba se subdividen en dos y cuatro compartimientos.

En la región extratorácica (E-T), el compartimiento -a- representa el transporte rápido o de absorción del material depositado en los conductos nasales hacia la sangre y el compartimiento -b- representa los procesos de remoción mecánico-biológica rápidos de todos los aerosoles que son depositados en los conductos nasales posteriores, llevados a cabo por el transporte mucociliar del material.

Por otro lado, en la región traqueobronquial (T-B) el compartimiento -c- representa los procesos de absorción rápida a través de las membranas del árbol bronquial hacia la sangre y el compartimiento -d- es análogo al compartimiento -b-, solo que en este caso el proceso de transporte mucociliar se lleva a cabo por células ciliadas del árbol bronquial, por lo que el aerosol removido va directamente hacia el sistema gastrointestinal.

La región pulmonar (P-N) se ha subdividido en cuatro compartimientos matemáticos, en los que: -e- representa el transporte directo del aerosol depositado hacia la sangre desde los alveolos, -f- representa una fase relativamente rápida de limpieza pulmonar llevada a cabo por las células macrófagas acopladas a las células ciliadas del árbol bronquial, por lo que las partículas removidas desde -f- viajan hacia el sistema gastrointestinal a través del árbol bronquial; -g- es una segunda fase de limpieza pulmonar, que por lo general es mucho más lenta que -f-; pero que de cualquier manera todavía depende de los procesos de endocitosis y de los procesos mucociliares en los que el material se dirige hacia el sistema gastrointestinal vía T-B. El

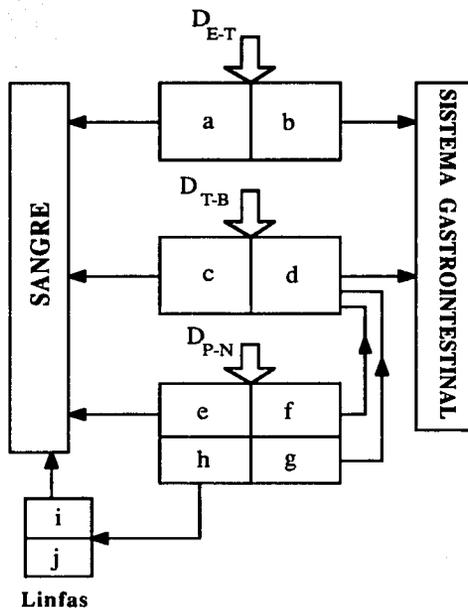


Figura 3.2 Representación compartimental del sistema respiratorio de acuerdo al modelo matemático de ICRP30.

		Clasificación					
		D		W		Y	
Región	Comparti- miento	T		T		T	
		días	F	días	F	días	F
N-P (D = 0.30)	a	0.01	0.5	0.01	0.1	0.01	0.01
	b	0.01	0.5	0.40	0.9	0.40	0.99
T-B (D = 0.08)	c	0.01	0.95	0.01	0.5	0.01	0.01
	d	0.2	0.05	0.2	0.5	0.20	0.99
P-N (D = 0.25)	e	0.5	0.8	50	0.15	500	0.05
	f	n.a.	n.a.	1.0	0.4	1.0	0.4
	g	n.a.	n.a.	50	0.4	500	0.4
	h	0.5	0.2	50	0.05	500	0.15
L	i	0.5	1.0	50	1.0	1000	0.9
	j	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	inf	0.1

n.a. = no se aplica

inf = infinita

Tabla 3.3 Parámetros biocinéticos empleados por el modelo matemático propuesto por ICRP30.

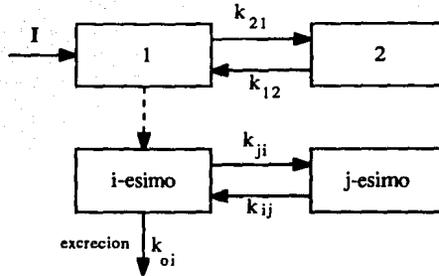
compartimiento -h- describe los procesos de remoción por absorción lenta desde la región pulmonar hacia la sangre, vía el sistema linfático; -i- representa un camino secundario de limpieza pulmonar llevado a cabo por las linfas, en el cual 90 % del material retenido en este compartimiento se transporta lentamente a la sangre; y, por último, -j- es un compartimiento representando la retención indefinida de material insoluble tipo Y en los nodos linfáticos.

Finalmente para concluir esta sección, en la tabla 3.3 se muestra un resumen de los principales parámetros biocinéticos considerados por el modelo de limpieza de ICRP30. Estos valores serán considerados a su vez para el cálculo de las concentraciones de material radiactivo inhalado en las diferentes regiones del sistema respiratorio. Por tanto, las funciones temporales de retención biológica derivadas del uso de esta distribución compartimental permitirán el cálculo de los valores de actividad acumulada (U_5) en períodos de 50 años, como función de los nuevos valores de depósito propuestos en este trabajo de tesis.

3.3.2 Consideraciones Matemáticas

El formalismo matemático empleado para calcular la cantidad de material radiactivo concentrado en cada región del sistema respiratorio, está basado en la teoría lineal de sistemas de compartimientos con coeficientes de transferencia constantes; esta teoría se apoya a su vez en la teoría de solución de sistemas lineales de ecuaciones diferenciales simultáneas. Por lo tanto, se toman las siguientes hipótesis: 1) el volumen de material concentrado en cada uno de los compartimientos está uniformemente distribuido; 2) la masa total del sistema se conserva, por lo que las ecuaciones de balance en masa para cada compartimiento son válidas.

En general, si se supone que hay una distribución de n-compartimientos interconectados entre sí a través de la transferencia de material k_{ij} de un compartimiento a otro, como el mostrado en la siguiente figura:



entonces la ecuación de balance de masa que rige el comportamiento dinámico de la cantidad de material concentrada en el i -ésimo compartimiento como función del tiempo está dada por:

$$\frac{d(V_i C_i)}{dt} = - \sum_{j=0} k_{ji} C_i + \sum_{j=1} k_{ij} C_j + I_i - k_{oi} C_i \quad (3.3.2.1)$$

donde: V_i = volumen de material en el i -ésimo compartimiento

C_i = concentración de material en el i -ésimo compartimiento (Bq/cm³)

k_{ji} = tasa de flujo de material desde el i -ésimo compartimiento hasta el j -ésimo compartimiento (cm³/min)

I_i = Función de entrada externa de material al i -ésimo compartimiento (Bq/día)

Sean $q_i = V_i C_i$ y $f_{ji} = k_{ji}/V_i$; entonces :

$$\frac{dq_i}{dt} = - \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n f_{ji} q_i + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n f_{ij} q_j + I_i \quad (3.3.2.2)$$

Además, si se etiqueta a todas las pérdidas de material desde el i -ésimo compartimiento

como:

$$f_{ii} = - \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n f_{ji} \quad (3.3.2.3)$$

entonces la ecuación matricial que representa el comportamiento dinámico de las ecuaciones de balance en masa en cada compartimiento está dada por:

$$\frac{d\vec{q}}{dt} = \mathbf{F} \cdot \vec{q} + \vec{I} \quad (3.3.2.4)$$

donde:

$\vec{q}(t) = (q_1, q_2, \dots, q_n)$ es el vector de soluciones en cada compartimiento

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} f_{11} & \dots & f_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ f_{n1} & \dots & f_{nn} \end{bmatrix} \text{ es la matriz compartimental del sistema (inf. biocinemática)}$$

$\vec{I}(t)$ = es la función de perturbación externa al sistema

En el caso particular en el que la ecuación 3.3.2.4 es homogénea, se tiene que si las raíces del polinomio característico son distintas (Jacquez 1988), entonces el conjunto de eigenvalores y eigenvectores del sistema forma un conjunto de n-soluciones linealmente independientes que, combinadas, llevan a una solución general del sistema homogéneo de la forma:

$$\vec{q}(t) = \sum_{j=1}^n c_j \vec{u}_j e^{\lambda_j t} \quad (3.3.2.5)$$

donde:

c_j = constante determinada de las condiciones iniciales

λ_j = eigenvalores de \vec{F}

\vec{u}_j = eigenvector correspondiente a λ_j

Si la ecuación 3.3.2.4 se reescribe en términos de la matriz de distribución de perturbaciones externas \mathbf{B} para perturbaciones múltiples de un compartimiento, entonces el problema con condición inicial implica la solución del sistema:

$$\begin{aligned}\frac{d\vec{q}}{dt} &= \mathbf{F} \cdot \vec{q} + \mathbf{B}\vec{u} \\ \vec{q}(0) &= \vec{q}_0\end{aligned}\quad (3.3.2.6)$$

en donde las componentes del vector $\vec{I}(t)$ de la ecuación 3.3.2.4 se han reescrito como:

$$I_i(t) = \sum_{k=1}^r b_{ik} u_k(t)$$

Por lo que la solución general del sistema de ecuaciones no homogéneas 3.3.2.6 está dada por:

$$\vec{q}(t) = \exp[\vec{F}t] \cdot \vec{q}(0) + \int_0^t \exp[\vec{F}(t-\tau)] \mathbf{B}\vec{u}(\tau) d\tau \quad (3.3.2.7)$$

Dada la distribución compartimental mostrada en la figura 3.2 para representar al sistema respiratorio, se tiene entonces que el conjunto de ecuaciones de balance en cada compartimiento está representado por una serie de ecuaciones diferenciales simultáneas de primer orden, cuya solución general se estima por la ecuación 3.3.2.7. Por consiguiente, el conjunto de ecuaciones a resolver analítica o numéricamente, cuyas soluciones describen el comportamiento dinámico del material radiactivo depositado en la diferentes regiones del pulmón está dado por:

$$\frac{dq_a(t)}{dt} = \dot{I}(t) \cdot D_{E,T} \cdot F_a - \lambda_a q_a(t) - \lambda_R q_a(t) \quad (3.3.2.8a)$$

$$\frac{dq_b(t)}{dt} = \dot{I}(t) \cdot D_{E,T} \cdot F_b - \lambda_b q_b(t) - \lambda_R q_b(t) \quad (3.3.2.8b)$$

$$\frac{dq_c(t)}{dt} = \dot{I}(t) \cdot D_{T,B} \cdot F_c - \lambda_c q_c(t) - \lambda_R q_c(t) \quad (3.3.2.8c)$$

$$\frac{dq_d(t)}{dt} = \dot{I}(t) \cdot D_{T \cdot B} \cdot F_d + \lambda_r q_r(t) + \lambda_g q_g(t) - \lambda_a q_d(t) - \lambda_R q_d(t) \quad (3.3.2.8d)$$

$$\frac{dq_e(t)}{dt} = \dot{I}(t) \cdot D_{P \cdot N} \cdot F_e - \lambda_e q_e(t) - \lambda_R q_e(t) \quad (3.3.2.8e)$$

$$\frac{dq_f(t)}{dt} = \dot{I}(t) \cdot D_{P \cdot N} \cdot F_f - \lambda_r q_f(t) - \lambda_R q_f(t) \quad (3.3.2.8f)$$

$$\frac{dq_g(t)}{dt} = \dot{I}(t) \cdot D_{P \cdot N} \cdot F_g - \lambda_g q_g(t) - \lambda_R q_g(t) \quad (3.3.2.8g)$$

$$\frac{dq_h(t)}{dt} = \dot{I}(t) \cdot D_{P \cdot N} \cdot F_h - \lambda_h q_h(t) - \lambda_R q_h(t) \quad (3.3.2.8h)$$

$$\frac{dq_i(t)}{dt} = F_j \cdot \lambda_h q_h(t) - \lambda_i q_i(t) - \lambda_R q_i(t) \quad (3.3.2.8i)$$

$$\frac{dq_j(t)}{dt} = F_j \cdot \lambda_h q_h(t) - \lambda_R q_j(t) \quad (3.3.2.8j)$$

$$\frac{dq_{GR}(t)}{dt} = \lambda_b q_b(t) + \lambda_a q_d(t) \quad (3.3.2.8k)$$

$$\frac{dq_{SAN}(t)}{dt} = \lambda_a q_a(t) + \lambda_c q_c(t) + \lambda_e q_e(t) + \lambda_i q_i(t) \quad (3.3.2.8l)$$

donde : $q_r(t)$ = es la actividad del radioisotopo inhalado en el r-ésimo compartimiento

$\dot{I}(t)$ = es la tasa de actividad inhalada del radioisótopo de interés

λ_r = la tasa de remoción biológica desde el r-ésimo compartimiento

λ_R = la constante de decaimiento radiactivo

F_r = la fracción de material que entra a las diferentes regiones del pulmón

D = coeficiente de depósito regional calculado de los procesos físicos de depósito pulmonar calculados por el nuevo modelo de depósito

La solución del conjunto de ecuaciones diferenciales 3.3.2.8 se obtiene tomando en cuenta el problema con condición inicial, en el que se supone que al tiempo $t=0$ la función de perturbación externa $I(t)$ corresponde a lo que en teoría de control se llama función impulso; es decir, el depósito y concentración inicial de material se suponen instantáneamente al tiempo cero, lo que significa que $I(t)$ está descrita por una función delta de Dirac (Kuo 1987).

En los cálculos llevados a cabo en este trabajo, la solución de este sistema de ecuaciones diferenciales se llevó a cabo por medio del uso de un código de simulación SAAM (Simulation Analysis and Modeling) desarrollado por Berman (Berman 1978). Este código está diseñado exclusivamente para resolver cadenas de compartimientos con coeficientes constantes y su descripción se esboza brevemente en el siguiente capítulo.

Finalmente, los valores de los parámetros biocinéticos F_r y $\lambda_r = \ln 2 / 86400 T_r$ se consideran de acuerdo a la clasificación químico-biológica D,W,Y del aerosol transuránico inhalado para cada región del sistema respiratorio, y se escogieron de los valores mostrados en la tabla 3.3 reportada por ICRP30.

CAPITULO 4

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 CARACTERISTICAS DEL CODIGO DE DEPOSITO PULMONAR.

Se desarrolló un código de simulación escrito en FORTRAN 77 para estimar las fracciones de depósito de material radiactivo en las diferentes regiones del sistema respiratorio. El código se basó en los cálculos de depósito del modelo de Rudolf (Rudolf 1990), y a su vez permitió el cálculo de concentraciones de material radiactivo cuando se le combinó con el modelo de limpieza pulmonar de la Publicación número 30 del ICRP. El programa BIODP (Biokinetic Deposition) se escribió en forma modular y corre en una computadora VAX 8650. La forma modular de este programa se intentó con el fin de simplificar el acceso a cualquier tipo de información relacionada con nuevas mediciones del árbol bronquial y región acinar, o cualquier tipo de información relacionada con nuevos cálculos de los procesos físicos que describen el depósito de partículas inhaladas en el sistema respiratorio. Más aún, la estructura modular de este programa permite fácilmente la interconexión de los cálculos de eficiencias regionales con cualquier tipo de distribución compartimental empleada para la descripción de los procesos de limpieza pulmonar.

La figura 4.1 muestra un diagrama de flujo de la estructura principal del código de simulación BIODP, el cual se diseñó de un modo interactivo amigable, que permite al usuario correr el programa sin la necesidad de una comprensión completa de los procesos físicos involucrados en el cálculo de eficiencias regionales. Sin embargo, en la determinación de los cálculos de concentración de material radiactivo como función del tiempo en las diferentes regiones del sistema respiratorio, el conocimiento preciso de las ecuaciones compartimentales y tasas de transferencia biológica para un radioisótopo en específico deben ser conocidas y especificadas explícitamente.

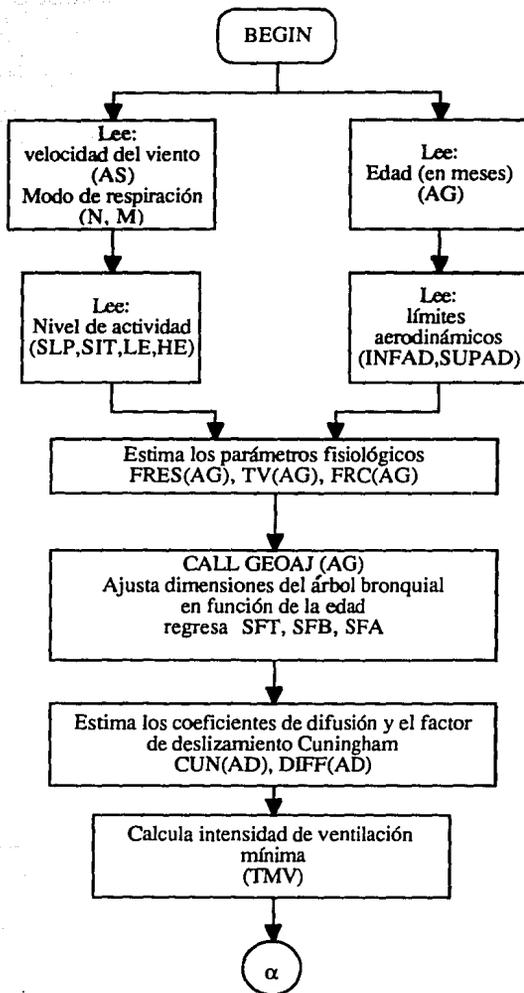


Figura 4.1 Diagrama de flujo del código de simulación empleado para el depósito de aerosoles radiactivos en las diferentes regiones del sistema respiratorio.

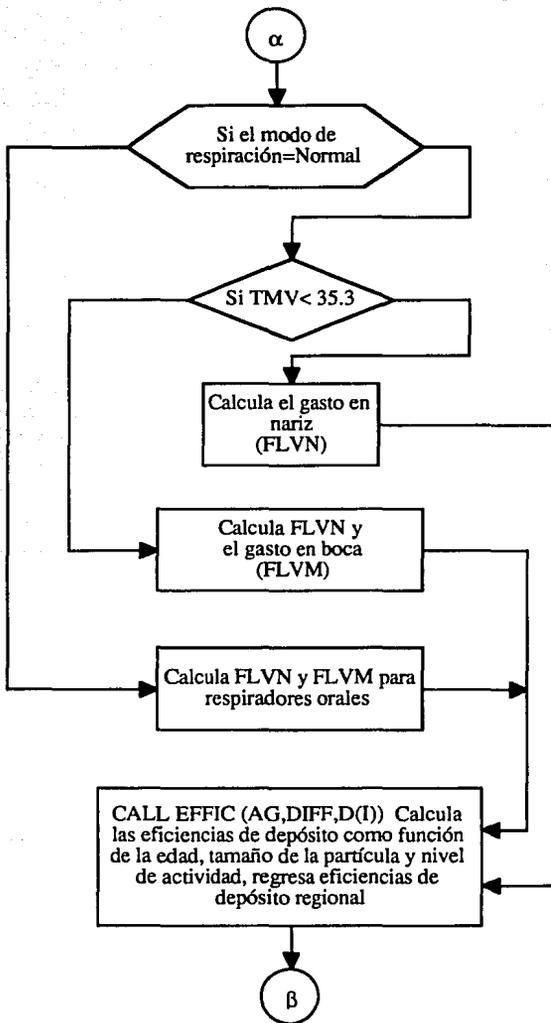


Figura 4.1 (Continuación)

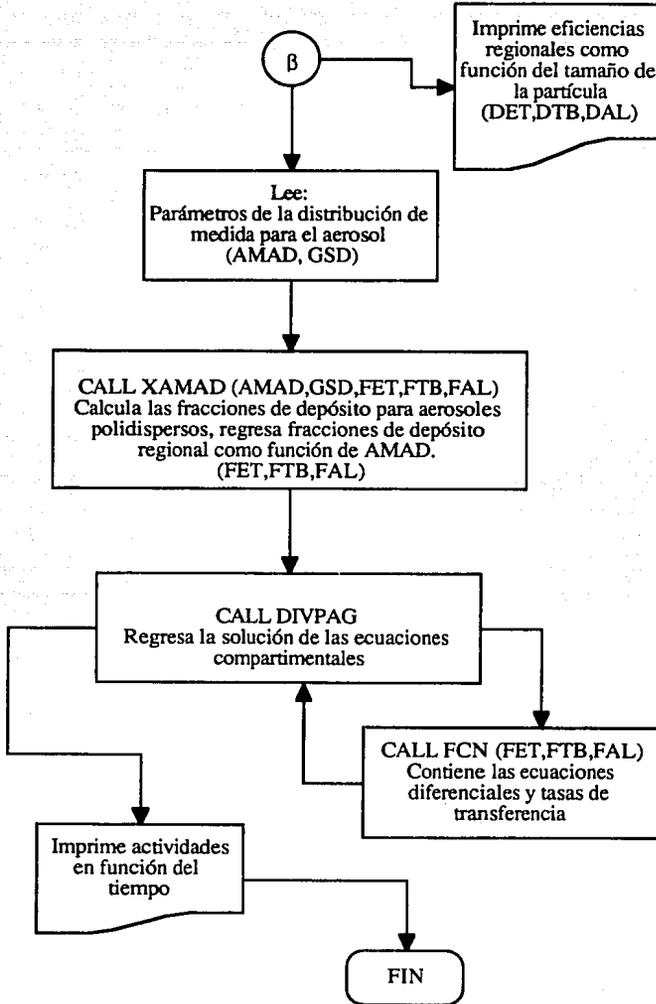


Figura 4.1 (Continuación)

La siguiente serie de parámetros deben especificarse a la entrada del programa BIODP:

- 1) Selecciona la velocidad del viento en el sitio de exposición al aerosol radiactivo. Los valores típicos de la velocidad del viento en los sitios de trabajo raramente exceden el valor de 4 m s^{-1} . Sin embargo, algunas veces llegan a alcanzar valores de 10 m s^{-1} o más al nivel de la superficie terrestre en el medio ambiente. Para propósitos prácticos se puede suponer que la velocidad del viento es igual a 1 m s^{-1} en el interior de los sitios de trabajo en la industria nuclear. La combinación de este parámetro de entrada, junto con el diámetro aerodinámico de las partículas inhaladas, permite al código de simulación BIODP evaluar lo que se llama "eficiencia de inhalación", de acuerdo a las nuevas normas del concepto de inspiración propuestos por la asociación de ingenieros en higiene industrial, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH 1985).
- 2) Selecciona el modo de respiración. En este paso, el modo interactivo de BIODP pregunta por la selección de uno de dos posibles tipos de respiradores encontrados frecuentemente en la industria (inhaladores nasales o inhaladores bucales).
- 3) Selecciona la edad del sujeto en meses. En este momento, BIODP requiere la edad del sujeto en un intervalo de 3 a 240 meses.
- 4) Selecciona los límites de los diámetros aerodinámico y termodinámico. En este paso, BIODP pregunta por los límites inferiores y superiores de los diámetros aerodinámico y termodinámico de la distribución de partículas inhaladas, los cuales pueden elegirse de cualquier valor entre $(0.001, 0.1) \mu\text{m}$ para el intervalo termodinámico y entre $(0.1, 100) \mu\text{m}$ para el intervalo aerodinámico.
- 5) Selecciona el nivel de actividad física. Cuatro niveles de actividad física son considerados por BIODP, entre los que se encuentran: inactividad total (durmiendo), actividad moderada (sentado), actividad normal en ejercicio ligero y actividad total durante ejercicio pesado. Cuando cualquiera de estos niveles se selecciona, el código de simulación BIODP interpola los valores de frecuencia respiratoria, volumen de ventilación mínima y capacidad funcional residual (necesarios para los cálculos de depósito y ajuste de las

medidas del árbol bronquial), como función de la edad del sujeto correspondientes a ese nivel de actividad física.

Tan pronto como los parámetros de entrada se han seleccionado, el programa principal llama a la subrutina GEOAJ para hacer los ajustes correspondientes de los valores de longitudes y diámetros del árbol bronquial, correspondientes a un volumen de inflación normal tomados de la base de datos publicada Raabe (1976). Inmediatamente después, estos parámetros geométricos se ajustan nuevamente a los valores correspondientes de longitud y diámetro en función de la edad, con el fin de determinar las razones SFT, SFB, y SFA definidas en la tabla 2.2 del Capítulo 2. Antes de llamar a la subrutina EFFIC, el programa principal hace una discriminación entre inhaladores nasales y oronasales, dependiendo de los valores de la intensidad de ventilación IVM y considerando los flujos volumétricos de aire en la tráquea. Por lo tanto, una vez que se han determinado todos los parámetros mencionados anteriormente, el siguiente paso llevado a cabo por el programa principal es el llamado de la subrutina EFFIC, con el fin de comenzar a evaluar las eficiencias de depósito regional en función de la edad, diámetro de la partícula y nivel de actividad física después de la inhalación de un aerosol monodisperso. Por último, todas las eficiencias regionales en función del diámetro de las partículas se imprimen para los diferentes intervalos termodinámicos y aerodinámicos seleccionados a la entrada.

Para propósitos de aplicación en las ramas de higiene industrial y en algunos otros experimentos en los que la medida de las partículas inhaladas está bien determinado, es suficiente el llevar a cabo un análisis de eficiencias de depósito regional después de la inhalación de aerosoles monodispersos. Sin embargo, la liberación de aerosoles radiactivos al ambiente exterior o a los interiores de las zonas de trabajo en la industria nuclear y en hospitales, resulta generalmente en una distribución estadística de actividades en función de la medida de las partículas con carácter logarítmico-normal. Por lo tanto, si se tienen mediciones experimentales de la distribución de actividades para cualquier radioisótopo liberado al ambiente o a los lugares de trabajo bajo condiciones de laborales específicas, entonces el

código de simulación BIODEP llama a la subrutina XAMAD para hacer el cálculo de las fracciones de depósito en las distintas regiones del sistema respiratorio considerando la inhalación de un aerosol polidisperso bajo una distribución estadística logarítmico-normal.

Una vez que se han determinado las fracciones de depósito regional en función de AMAD (diámetro medio de actividad aerodinámico) y GSD (desviación estandar promedio) para la inhalación de un aerosol polidisperso, el siguiente paso es usar estos valores junto con las condiciones iniciales del sistema de ecuaciones diferenciales que describen a los procesos de limpieza pulmonar, para estimar la concentración de material radiactivo en cada región del sistema respiratorio. Por lo tanto, BIODEP llama a la subrutina DIVPAG con el fin de resolver el sistema de ecuaciones diferenciales 3.3.2.8 propuesto en el Capítulo 3, retornando las fracciones de actividad concentrada en cada región del sistema respiratorio como función del tiempo después de la exposición del individuo a cierta cantidad inicial de material radiactivo. Finalmente, las concentraciones de actividad en función del tiempo se imprimen junto con todos los datos de entrada para dar fin al proceso de simulación. Adicionalmente, con el fin de comparar los resultados obtenidos en este trabajo de tesis con los resultados obtenidos en el reporte número 30 de ICRP, se llevó a cabo una simulación de los mismos por medio del código de simulación SAAM (Simulation Analysis and Modeling), el cual ha mostrado bastante aceptación en las ramas de medicina nuclear.

4.2 FRACCIONES DE DEPOSITO EN FUNCION DE LA EDAD Y DE LOS NIVELES DE ACTIVIDAD PULMONAR.

Del análisis del modelo de depósito propuesto en el Capítulo 2, se entiende que un conocimiento detallado del depósito de aerosoles en las superficies de los tejidos del sistema respiratorio es importante para diferentes aplicaciones industriales, entre las cuales se encuentran el cálculo del riesgo asociado después de la inhalación de partículas contaminantes, aerosoles radiactivos y para la estimación de dosis necesarias en la administración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades pulmonares. Numerosas investigaciones al respecto se han llevado a cabo con adultos sanos. Sin embargo, motivos de carácter ético y legal no permiten el desarrollo de trabajo experimental para el cálculo de depósitos fraccionales en niños y adolescentes; por lo que la necesidad de modelos de simulación predictiva es de extrema importancia en estos casos. De investigaciones experimentales llevadas a cabo con adultos, se ha mostrado que la cantidad y los sitios de depósito dependen de tres factores principales: (1) características de las partículas tales como tamaño, forma, masa, densidad y carga eléctrica; (2) condiciones de respiración tales como volumen de ventilación mínima, frecuencia de respiración y modo de respiración y (3) geometría de los pasajes respiratorios relacionadas con las dimensiones y estructura de los conductos respiratorios. A medida que el pulmón humano crece (desde el nacimiento hasta la madurez), tanto la geometría de los conductos respiratorios como las condiciones de respiración varían en función de la edad.

El sistema respiratorio de un niño no es simplemente una versión reducida del sistema respiratorio de un adulto. Cada uno de los componentes estructurales (conductos respiratorios, alveolos y vasos vasculares) presenta un patrón de crecimiento diferente en número y en medida. Reid (Reid 1977) resumió el proceso de crecimiento de los conductos respiratorios y de los alveolos de la siguiente manera:

- 1) Todas las bifurcaciones de los conductos respiratorios traqueobronquiales (generaciones 1 a 16) están presentes al momento de nacer y además la forma de estas bifurcaciones es

similar a través del periodo de vida. Sin embargo, las medidas de los conductos respiratorios se incrementan a medida que la edad progresa.

- 2) Al momento de nacer existen alrededor de 20 millones de sacos alveolares en el pulmón. Los alveolos y los conductos respiratorios (ductos alveolares y bronquios respiratorios), crecen rápidamente después del nacimiento, incrementándose en número hasta la edad de 8 años e incrementándose en tamaño hasta que el crecimiento de la cavidad torácica se completa en la madurez. De estas consideraciones se deduce que el crecimiento posnatal del pulmón humano puede subdividirse en dos períodos: desde el nacimiento hasta los 8 años se caracteriza por la formación de nuevos conductos respiratorios y de los forros de estos conductos con los alveolos. De los 8 años en adelante el desarrollo del pulmón se ha completado, por lo que un crecimiento adicional ocurre únicamente debido al incremento en las dimensiones lineales.

En relación con el cambio de la geometría de los conductos respiratorios como función de la edad, BIODÉP supone que el árbol traqueobronquial está completamente desarrollado al momento del nacimiento y que el número de conductos respiratorios en esta región permanece constante durante el crecimiento posnatal de los mismos. Más aún, se reconoce que la estructura de la región alveolar depende fuertemente de la edad; por lo tanto, se supone que las generaciones 17 a 20 están completas al momento del nacimiento, mientras que el número de conductos respiratorios en las generaciones 21 a 25 se incrementa con la edad. Ahora bien, aparte de estos cambios geométricos del árbol bronquial como función de la edad, se interpolaron matemáticamente los cambios en las condiciones de respiración tales como volumen de ventilación mínima y la frecuencia respiratoria en función de la edad, con ayuda de las bases de datos publicadas por Zapletal y Hofmann (Zapletal 1987; Hofmann 1989).

La siguiente tabla muestra un resumen de los principales parámetros fisiológicos asociados con diferentes niveles de actividad física para el "Reference Man":

Nivel de actividad física	Velocidad del viento (m/seg)	Modo de respiración	Frecuencia de respiración (min ⁻¹)	Volumen de ventilación mínima (ml)	FRC (ml)
DORMIDO	1	nariz	12	625	3300
SENTADO	1	nariz	12	750	3300
EJERCICIO LIGERO	1	nariz	20	1250	3300
EJERCICIO PESADO	1	nariz	26	1920	3300

Por otro lado, la figura 4.3 muestra los resultados obtenidos después de la aplicación del código de simulación BIODP, para calcular las fracciones de depósito regional en el "Reference Man" sujeto a un nivel de actividad física correspondiente a actividad normal en ejercicio ligero graficadas como función del tamaño de las partículas inhaladas. Como se muestra en esta figura, la probabilidad de depósito en la región extratorácica se ve altamente favorecida para partículas de diámetro muy pequeño (1 a 5 nm) y para partículas grandes en la región aerodinámica (5 a 20 μm). Es importante observar que el depósito de partículas de medida muy pequeña en la región extratorácica está dominada principalmente por procesos de difusión convectiva para partículas ultrafinas, debido a la acción de flujos altamente turbulentos en la nariz y la laringe. Por otro lado, el depósito de partículas de medida grande en esta región, se incrementa debido a que la inercia de las partículas aumenta a medida que el diámetro aerodinámico crece y por consiguiente el depósito de estas partículas por impacto inercial resulta favorecida, principalmente en los conductos nasales de la región extratorácica.

Por lo tanto, el depósito de partículas ultrafinas en las regiones superiores del sistema respiratorio, debe tomarse en cuenta en las ramas de higiene industrial e ingeniería ambiental cuando el análisis de smogs en el control de emisiones vehicular, o bien en la liberación de polvos metalurgicos en la industria manufacturera. Más aún, los sitios y el tiempo de absorción de estos gases y vapores están determinados en su mayor parte por sus

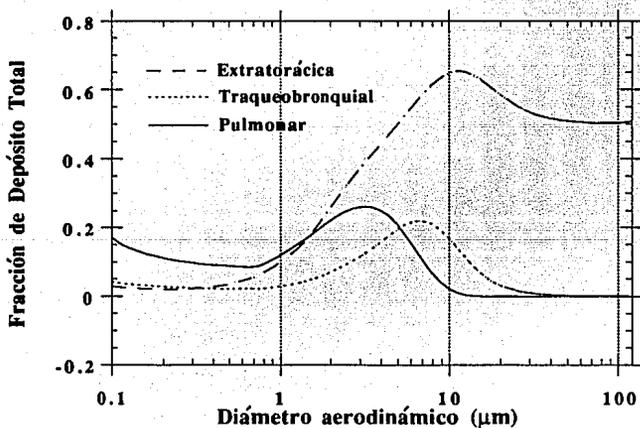
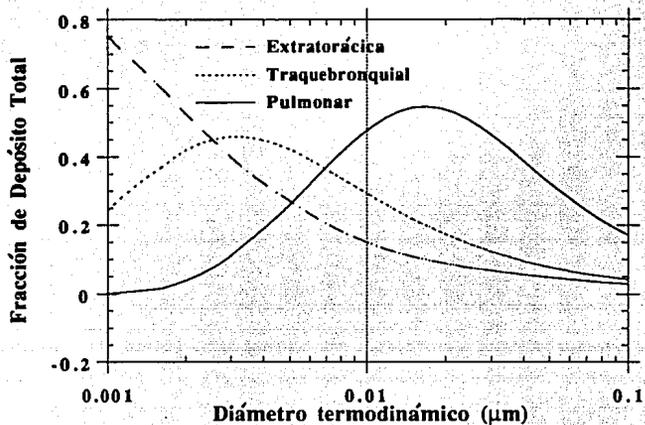


Figura 4.3 Fracciones de depósito regional para el Reference Man sujeto a un nivel de actividad física ligera.

características solubles en agua, por lo que gases altamente solubles tales como SO_2 se absorben principalmente en las regiones superiores del sistema respiratorio, mientras que aquellos gases menos solubles tales como NO_2 llegan a alcanzar las regiones más internas del pulmón correspondientes a los conductos respiratorios de la región alveolar. Por otra parte, aerosoles de diámetro aerodinámico grande tales como dióxidos de uranio, UO_2 , y hexafluoruros de uranio, UF_6 , que generalmente se liberan en la producción de combustible nuclear y que están caracterizados con diámetros aerodinámicos en el orden de 6 a 10 μm , tienen una buena probabilidad de depositarse en las regiones superiores del sistema respiratorio de acuerdo a la Fig. 4.3; naturalmente, el hexafluoruro de uranio es extremadamente soluble cuando se le compara con dióxido de uranio, por lo que este tipo de radioisótopo posee un alto riesgo para las superficies osteales una vez que logra alcanzar el torrente sanguíneo, después de ser absorbido a través de los epitelios nasales.

El depósito en la región traqueobronquial, incluye los mecanismos de impacto inercial para aquellos conductos respiratorios de diámetro grande del árbol bronquial y de sedimentación gravitacional para los conductos de diámetro menor cercanos a los bronquiolos respiratorios. De acuerdo con la Fig. 4.3, el depósito en la región traqueobronquial decrece para partículas de diámetro mayor a 8 μm , ya que casi todas estas partículas se depositaron previamente en la región extratorácica por el mecanismo de impacto inercial. Adicionalmente, en la región traqueobronquial se muestra que no existe depósito para partículas en el intervalo de medida comprendido entre 0.1 μm y 2 μm , lo cual resulta de gran importancia para el uso de radioaerosoles médicos tales como $\text{Tc}^{99\text{m}}$ (0.8 μm AMAD), ya que existe la seguridad de que gran parte del material inhalado logra alcanzar la región alveolar. Más aún, la probabilidad de depósito para partículas ultrafinas en el intervalo de medida de 2 a 10 nm se ve favorecida nuevamente para los conductos respiratorios de diámetro pequeño en la región traqueobronquial, debido al decremento en las velocidades de flujo asociadas en estas generaciones del árbol bronquial; lo cual favorece una vez más el depósito de partículas de diámetro pequeño por los mecanismos de difusión y sedimentación gravitacional.

Finalmente, en relación con el depósito de material en la región alveolar, la Fig. 4.3 muestra que cuando el diámetro aerodinámico aumenta, más y más partículas se depositan en las regiones extratorácica y traqueobronquial, por lo que el depósito de partículas en la región alveolar decrece para diámetros mayores a $3 \mu\text{m}$, mostrando la forma de campana característica del depósito aerodinámico en las regiones traqueobronquial y alveolar que corresponde al proceso competitivo de una serie de filtros en serie. Más aún, partículas de diámetros mayores a $10 \mu\text{m}$ no penetran la región alveolar y partículas en el intervalo de medida de 70 nm a $2 \mu\text{m}$ se depositan casi exclusivamente en la región alveolar, lo cual puede ser extremadamente útil para estudios de permeabilidad pulmonar de radiofármacos y para estudios de remoción biológica de material en la región alveolar.

Las figuras 4.4, 4.5 y 4.6 muestran un estudio comparativo de las eficiencias de depósito regional para el "Reference Man", correspondientes a cuatro niveles de actividad física diferentes. Como se muestra en la figura 4.4 las fracciones de depósito en la región extratorácica disminuyen a medida que la actividad física se incrementa. Para partículas ultrafinas (1 a 10 nm) este comportamiento es consecuencia del incremento en el coeficiente de difusión a medida que el diámetro de la partícula disminuye. En otras palabras, aunque si bien las tasas de flujo promedio de aire se incrementan con el aumento de actividad física, la tendencia predominante en estos procesos es el de la colisión de las partículas con las paredes de los conductos respiratorios, debidas a un incremento de la acción del movimiento Browniano a medida que las partículas fluyen en los conductos nasales. Por otro lado para partículas en el intervalo aerodinámico (1 a $10 \mu\text{m}$) la fracción de depósito disminuye a medida que la actividad física se incrementa. Este comportamiento resulta ser aparentemente contradictorio, ya que el que la tasa de flujo se incremente tiene como consecuencia que el parámetro de impacto $d^2_{ac}Q$ se incremente también, lo cual debería producir un incremento en las fracciones de depósito por el mecanismo de impacto inercial. Inclusive en 1961, Pattle (Pattle 1961) observó que la eficiencia de depósito nasal se incrementaba linealmente como función del parámetro $\log(d^2_{ac}Q)$, así que el uso de $d^2_{ac}Q$ como un parámetro de normalización

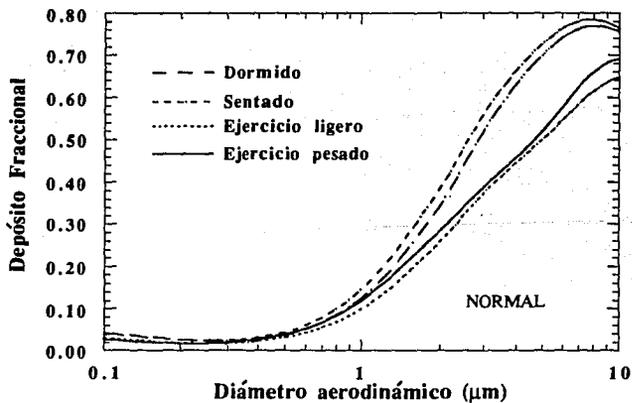
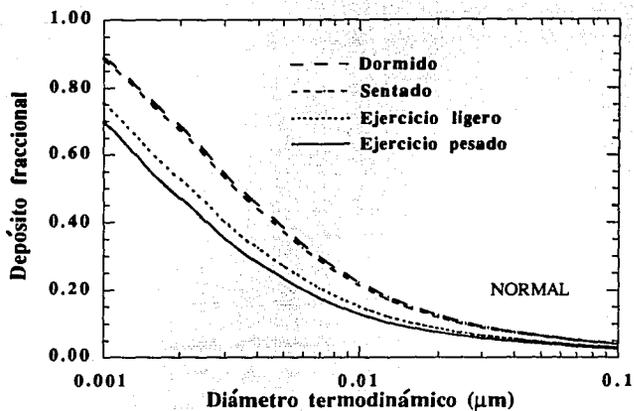


Figura 4.4 Depósito regional en la región extratorácica para el Reference Man sujeto a cuatro niveles de actividad física.

en los procesos de depósito por impacto inercial es razonable siempre y cuando la geometría del conducto respiratorio sea fija, lo cual asegura que la velocidad de las partículas sea proporcional a la tasa de flujo. Sin embargo, las dimensiones de los pasajes oronasales cambian bruscamente con las diferentes condiciones de respiración asociadas a los diferentes niveles de actividad física; por lo tanto, se ha observado experimentalmente que la eficiencia de depósito en los pasajes superiores del sistema respiratorio es inversamente proporcional al cambio en las tasas de flujo promedio, por lo que un incremento en la actividad física del sujeto producirá el decremento observado en las fracciones de depósito mostradas en la figura 4.4.

La Fig. 4.5 muestra un decremento de la fracción de material que se deposita en la región traqueobronquial para partículas en el intervalo de 5 nm a 0.1 μm cuando el nivel de actividad física aumenta, lo cual está relacionado con la reducción de los tiempos de residencia promedio de las partículas en esta región a consecuencia del incremento en las tasas de flujo con el nivel de actividad física. Como resultado del aumento en los niveles de actividad física, el depósito de material radiactivo vía el proceso de sedimentación se reduce marcadamente debido a que el tiempo que las partículas permanecen en los conductos respiratorios bronquiales no es suficiente para permitirles alcanzar sus velocidades terminales, si se les compara con los tiempos de permanencia promedio para tasas de flujo correspondientes a los niveles de actividad bajo. Más aún, existe también una reducción en las probabilidades de depósito por el mecanismo de difusión, el cual es uno de los mecanismos más efectivos para la colección de partículas de diámetro pequeño; sin embargo, para el caso de partículas ultrafinas en el intervalo de 1 a 5 nm este proceso predomina sobre los mecanismos de sedimentación, a pesar de la reducción en los tiempos de residencia promedio.

Para el caso de los intervalos de medida aerodinámicos (0.5 a 10 μm) la Fig. 4.5 muestra que las fracciones de depósito se incrementan a medida que la actividad física aumenta, lo cual es consistente con el incremento en la efectividad de los mecanismos de depósito por impacto inercial para los conductos respiratorios superiores de la región traqueobronquial, resultado del incremento en $d_{ac}^2 Q$ cuando las tasas de flujo se incrementan en estas regiones. Para aerosoles

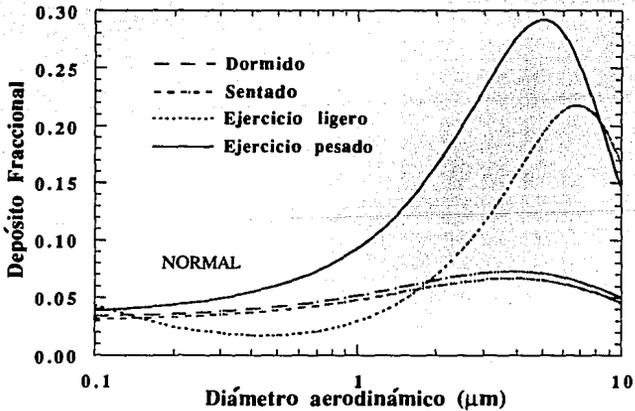
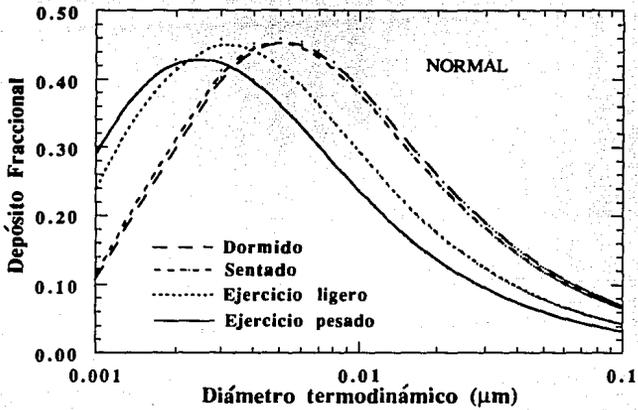


Figura 4.5 Depósito regional en la región traqueobronquial para el Reference Man sujeto a cuatro niveles de actividad física.

con partículas cuyos diámetros están en el intervalo de 2 a 6 μm la Fig.4.5 muestra una triplicación de las fracciones de depósito para los niveles de actividad alta comparados con los niveles de reposo, lo cual puede ser de importancia en la estimación de los riesgos debidos a la concentración de aerosoles radiactivos en esta región, sobre todo para el caso de sustancias tóxicas, ya que los mecanismos biológicos de limpieza mecánica podrían no ser lo suficientemente rápidos y efectivos comparados con los tiempos de absorción de estos materiales hacia la sangre.

La Fig. 4.6 muestra un incremento en las fracciones de depósito en la región alveolar, las cuales describen un comportamiento regular para partículas ultrafinas en el intervalo de 1 a 30 nm; también se muestra que a pesar de la correspondiente reducción en los tiempos de residencia promedio asociados a esta región a medida que las tasas de flujo promedio se incrementan, el depósito por difusión sigue siendo uno de los mecanismos predominantes. En esta región, los flujos de aire son completamente laminares con números de Reynold muy bajos (< 2.5); por lo tanto, cualquier incremento en la velocidad promedio de las partículas debido a un incremento en actividad física resulta ser muy pequeño comparado con la actividad Browniana de las partículas mismas en los intervalos de medida ultrafinos.

El depósito fraccional como función de la edad, se muestra en las figuras 4.7, 4.8 y 4.9. Todos estos cálculos se realizaron para sujetos involucrados en un nivel de actividad física ligero. De estas figuras, se puede ver que en los intervalos aerodinámicos para el caso de las regiones traqueobronquial y alveolar, los depósitos fraccionales se incrementan en un factor de tres a medida que las estructuras pulmonares crecen. Desafortunadamente, no es posible dar una explicación física directa, ya que el mecanismo que favorece ya sea a los procesos de impacto inercial o a los procesos de sedimentación depende de varios parámetros al mismo tiempo. En otras palabras, los cálculos de eficiencias en estas regiones dependen de los cambios geométricos asociados al árbol bronquial y a las tasas de flujo volumétrico, que a su vez dependen de cambios en las frecuencias respiratorias y volúmenes de ventilación mínima como función de la edad. Por ejemplo, durante el desarrollo de la subrutina de ajuste se

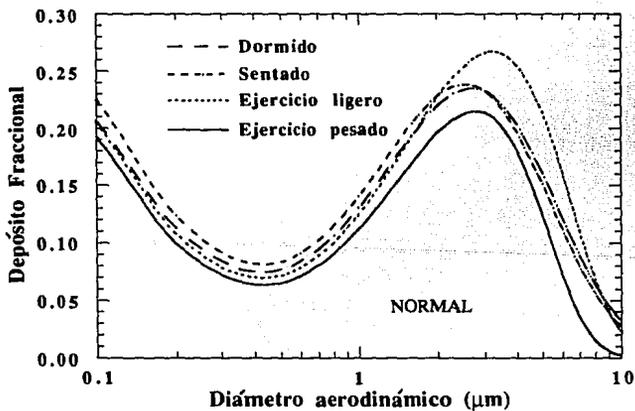
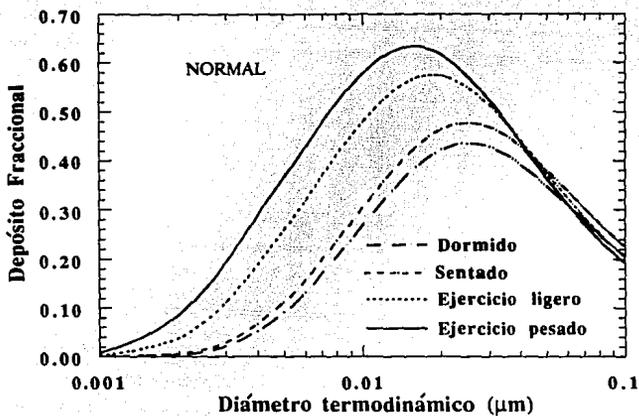


Figura 4.6 Depósito regional en la región alveolar para el Reference Man sujeto a cuatro niveles de actividad física.

encontró que cuando los valores del volúmen de ventilación mínima como función de la edad se incrementan monótonamente de forma cuadrática, los valores de las frecuencias de respiración como función de la edad decrecen monótonamente siguiendo una ley de proporcionalidad inversa; por lo tanto, puesto que el flujo volumétrico es el producto de estos dos parámetros, no existe manera de predecir si la multiplicación de esta cantidad por cualquiera de los factores SFT, SFB o SFA cambia los valores de las eficiencias de depósito, ya sea en favor de los mecanismos de impacto inercial o de sedimentación. Esto es lo que ocurre para el caso del depósito de partículas en el intervalo de medida aerodinámico en la región extratorácica (Fig. 4.7), donde el mecanismo de impacto inercial resulta mayormente favorecido para niños comparados con adultos, lo cual a su vez está en contraste directo con el comportamiento mostrado en la región traqueobronquial (Fig. 4.8). Todas estas variaciones de depósito regional como función de la edad en el intervalo de medida aerodinámico pueden aplicarse para la estimación del riesgo asociado en la simulación de accidentes en los que tienen lugar la liberación de partículas contaminantes o radiactivas al medio ambiente. Algunos ejemplos de este tipo de aerosoles incluyen: material liberado en plantas de desperdicio nuclear, humos conteniendo aceites industriales, cementos y polvos insecticidas.

Más aún, en el intervalo de medida termodinámico, las figuras 4.7, 4.8 y 4.9 muestran una variación del 10% entre los depósitos fraccionales calculadas para niños y adultos; de hecho, este cambio se muestra más agudo en las regiones traqueobronquial y alveolar para partículas en el intervalo de medida de 2 a 10 nm, lo que sugiere la posibilidad de que si los procesos de difusión favorecen el depósito de material inhalado en adultos, entonces el riesgo asociado a un pulmón maduro después de la inhalación de partículas radiactivas ultrafinas comparado con el riesgo asociado a pulmones en desarrollo es mayor bajo las mismas condiciones de remoción biológica.

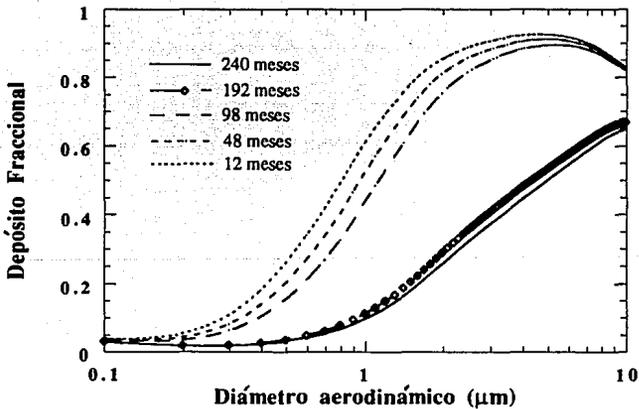
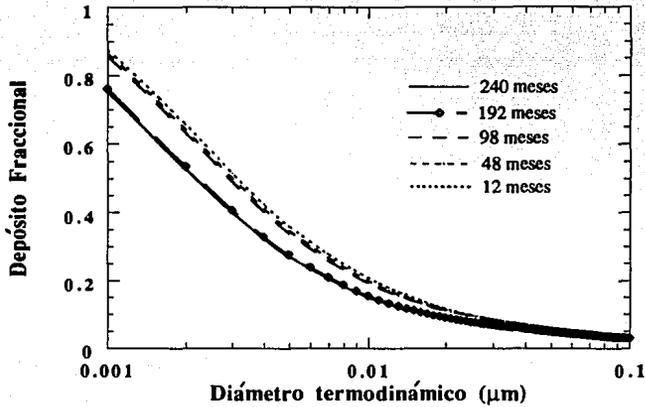


Figura 4.7 Depósito fraccional en función de la edad para la región extratorácica para sujetos en actividad física ligera.

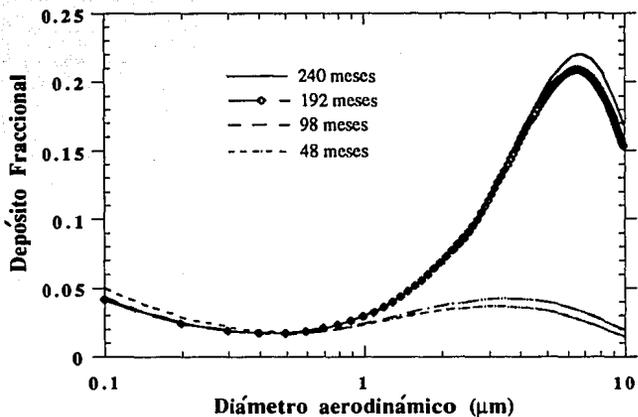
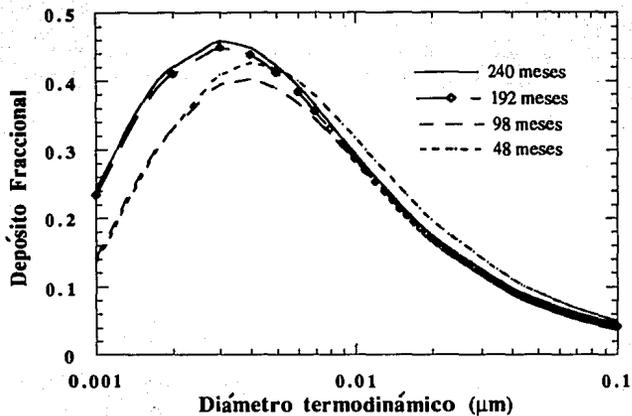


Figura 4.8 Depósito fraccional en función de la edad para la región traqueobronquial para sujetos en actividad física ligera.

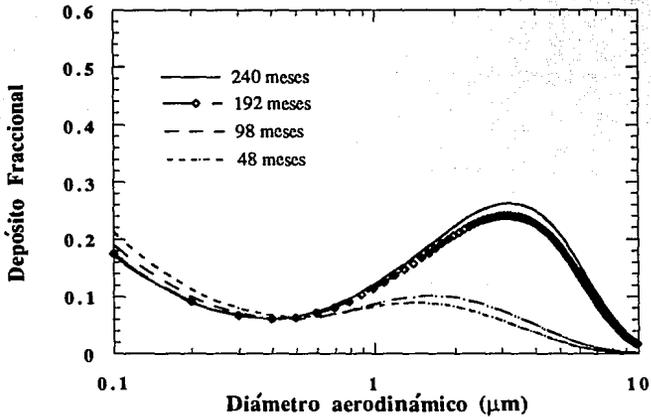
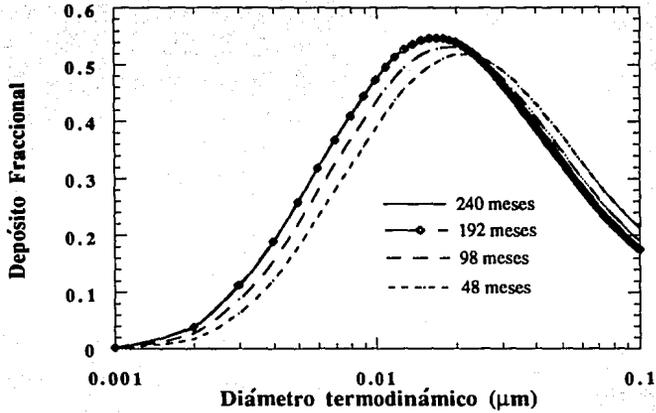


Figura 4.9 Depósito fraccional en función de la edad para la región alveolar para sujetos en actividad física ligera.

4.3 CONCENTRACIONES DE RADIATIVIDAD PARA ELEMENTOS TRANSURANICOS.

La estimación de concentraciones de material radiactivo en las diferentes regiones del sistema respiratorio después de la inhalación de una unidad de radiactividad para diferentes aerosoles, se llevó a cabo aplicando el código de simulación BIODP a la distribución compartimental propuesta en la figura 3.2 del Capítulo 3. En este proceso, la distribución de concentraciones radiactivas para elementos transuránicos tales como $^{241}\text{AmO}_2$, $^{240}\text{Cm}_2\text{O}_3$, UO_2 , $^{238}\text{PuO}_2$, $^{239}\text{PuO}_2$, y UF_6 , con la adición del compuesto Nb_2O_5 en las regiones internas del pulmón, se realizó considerando los valores de mediciones experimentales de las distribuciones estadísticas de concentración de radiactividades medidas en los ambientes de trabajo de plantas nucleares (Thind 1986), y por medio de la aplicación de los parámetros biocinmáticos propuestos por la publicación número 30 del ICRP (vease tabla 3.3).

Para la determinación de las fracciones de depósito regional como función del parámetro AMAD y para establecer las condiciones iniciales del sistema de ecuaciones diferenciales (3.3.2.8), se analizaron mediciones directas de las distribuciones estadísticas de radiactividad como función de los diámetros aerodinámicos de las partículas, ya que el concepto de AMAD se prefiere en vez de MMAD (diámetro medio de masa aerodinámico). En la metodología propuesta por la publicación número 30 de la ICRP se reconoce que la cantidad de radiactividad transportada por una partícula contaminante no es necesariamente proporcional a su masa; sin embargo, en los cálculos realizados en este reporte de ICRP se supone que si se grafican las fracciones de depósito regional como función de MMAD, entonces la abscisa de estas gráficas puede ser interpretada como AMAD. En este trabajo se prefieren mediciones directas de radiactividad sobre mediciones de masa, ya que definen directamente los riesgos potenciales al medio ambiente. Al mismo tiempo, AMAD también provee una unidad consistente para definir las características de la distribución de medida en lugares donde la presencia de mezclas de radioisótopos provocan una pérdida de proporcionalidad entre masa y

radiactividad. Por ejemplo, cuando en los lugares de trabajo hay mezclas de ^{238}Pu y ^{239}Pu , la determinación de las distribuciones estadísticas de masas de los aerosoles liberados, no toma en cuenta que la radiactividad específica de ^{238}Pu es 274 veces mayor que la radiactividad específica asociada a ^{239}Pu ; por lo tanto, de las mediciones de masa colectada correspondientes a un diámetro aerodinámico específico, no es posible deducir que proporción de radiactividad corresponde a cada radioisótopo.

La tabla 4.1 muestra los parámetros principales de las distribuciones logarítmico-normales de radiactividad correspondientes a la liberación de aerosoles radiactivos en diferentes lugares de la industria nuclear. Dichos parámetros se consideraron por BIODP para el cálculo de los correspondientes depósitos fraccionales como función de la edad, AMAD y nivel de actividad física en cada región del sistema respiratorio. En consecuencia, la Tabla 4.2 muestra los resultados obtenidos del cálculo de fracciones de depósito regional para individuos involucrados en un nivel de actividad física ligero. Los resultados de las simulaciones por computadora de las cantidades de material retenido como función del tiempo para las regiones internas del pulmón, se muestran en las Figs. 4.10 a 4.14, para las cuales se usaron todos los parámetros mencionados anteriormente. En el caso de materiales transuránicos buscadores de las superficies osteales, tales como Am y UF_6 en donde el órgano crítico es el esqueleto, los valores de actividades acumuladas, U_s , en las superficies osteales se estimaron por medio de la distribución biocinemática propuesta en la Fig. 3.2 combinada con los modelos biocinemáticos de la publicación número 54 de la ICRP (ICRP 1988).

El radioisótopo ^{241}Am se produce artificialmente a partir del reciclaje de material radiactivo obtenido de instalaciones nucleares viejas; este radioisótopo es empleado en una gran variedad de aplicaciones industriales entre las que se encuentran: la incorporación de este material en fuentes de neutrones para producir la reacción $^4\alpha_2 + ^9\text{Be}_4 = ^{12}\text{C}_6 + ^1_0\text{n}$ donde la emisión de neutrones produce rayos gamma cuya energía es de 60 KeV y se emplean frecuentemente en mediciones de densidad de materiales y radiografía industrial. La producción y fabricación de este tipo de fuentes ha llevado a exposiciones accidentales vía inhalación en

Tabla 4.1 Parámetros de la distribución logarítmico-normal empleados para calcular el depósito fraccional de elementos transuránicos en las diferentes regiones del sistema respiratorio.

Compuesto Radiactivo	AMAD μm	GSD
Nb ₂ O ₅	1.6 to 2.5	2.0
Cm ₂ O ₃	1.4	1.16
²⁴¹ AmO ₂	1.8	1.65
²³⁸ PuO ₂	1.4	1.51
²³⁹ PuO ₂	0.1	1.5
²³⁹ PuO ₂	1.0	2.0
²³⁹ PuO ₂	5.8	3.7
UO ₂	6.1	2.1
UF ₆	6.6	1.7

Tabla 4.2 Depósito fraccional para cada región del sistema respiratorio para sujetos involucrados en el nivel de actividad ligero (ejercicio ligero).

(AMAD,GSD)	Edad en meses	12	48	96	192	240
Compuesto						
Nb ₂ O ₅	DF(E-T)	0.7547	0.7099	0.6609	0.2878	0.2578
(2.0,2.0)	DF(T-B)	0.0244	0.0297	0.0327	0.0813	0.0829
	DF(P-N)	0.0584	0.0645	0.0747	0.1722	0.1861
Cm ₂ O ₃	DF(E-T)	0.72	0.655	0.5832	0.1818	0.1589
(1.4,1.16)	DF(T-B)	0.0253	0.0274	0.029	0.0426	0.0428
	DF(P-N)	0.0796	0.0842	0.0933	0.1512	0.1608
²³⁸ PuO ₂	DF(E-T)	0.6964	0.6347	0.5691	0.1969	0.1735
(1.4,1.51)	DF(T-B)	0.0257	0.028	0.0298	0.048	0.0483
	DF(P-N)	0.0745	0.079	0.0877	0.1518	0.1619
²³⁹ PuO ₂	DF(E-T)	0.0418	0.0396	0.0381	0.0296	0.0291
(0.1,1.50)	DF(T-B)	0.0679	0.0506	0.0438	0.042	0.0431
	DF(P-N)	0.2457	0.2118	0.1916	0.1768	0.1742
²³⁹ PuO ₂	DF(E-T)	0.5598	0.4901	0.4316	0.142	0.1261
(1.0,2.0)	DF(T-B)	0.0226	0.0234	0.0245	0.0385	0.0389
	DF(P-N)	0.073	0.0731	0.077	0.1227	0.1302
²³⁹ PuO ₂	DF(E-T)	0.7291	0.7083	0.6852	0.4473	0.4271
(5.8,3.7)	DF(T-B)	0.0111	0.011	0.0117	0.0177	0.0189
	DF(P-N)	0.0263	0.0298	0.0196	0.1006	0.1112
UO ₂	DF(E-T)	0.814	0.801	0.7846	0.5184	0.4929
(6.1,2.1)	DF(T-B)	0.0131	0.0165	0.0283	0.1336	0.1411
	DF(P-N)	0.0105	0.012	0.0146	0.1161	0.1289
UF ₆	DF(E-T)	0.8318	0.8218	0.8092	0.5539	0.5276
(6.6,1.7)	DF(T-B)	0.0177	0.0241	0.0291	0.1542	0.1633
	DF(P-N)	0.0076	0.0106	0.015	0.1086	0.1219
²⁴¹ AmO ₂	DF(E-T)	0.7576	0.7081	0.6529	0.2543	0.2277
(1.8,1.65)	DF(T-B)	0.027	0.0305	0.0334	0.0683	0.0691
	DF(P-N)	0.0665	0.0734	0.0844	0.1755	0.1886

donde la forma química del compuesto es $^{241}\text{AmO}_2$ (Yesberger 1977). Los isótopos de Curio son emisores alfa resultado de la fisión de combustible nuclear en reactores nucleares moderados por agua ligera (LWR); el Curio se emplea como blanco para la producción artificial de elementos transuránicos, por lo que para los fines de este proceso, el isótopo se convierte en polvos oxidantes tales como CmO_2 y Cm_2O_3 . Los isótopos de Niobio son emisores gamma-beta y se encuentran presentes en los remanetes ambientales de explosiones nucleares y en los productos de fisión nuclear del combustible nuclear. Los dióxidos de plutonio ($^{239}\text{PuO}_2$, $^{238}\text{PuO}_2$) se emplean en grandes cantidades en los ciclos para la generación de potencia nuclear y en aplicaciones militares; también han encontrado un uso extensivo como fuentes de potencia termoeléctrica de naves espaciales y como marcapasos cardíacos; por lo tanto, poseen un riesgo potencial debido a inhalación accidental para los miembros de la población y para trabajadores de la industria nuclear. La mayor parte de los reactores nucleares en el mundo pertenecen a la clase LWR, por lo que requieren de U^{235} enriquecido producido por medio de procesos de difusión usando UF_6 , el cual proviene de la conversión de U_3O_8 en este material. El primer producto resultante de este proceso es UO_2 el cual se convierte en UF_4 , que cuando se trata a altas temperaturas con gases fluorinados se convierte en UF_6 por medio de otra reacción química. Por lo tanto, un riesgo potencial para la inhalación de este tipo de aerosoles en los lugares de trabajo también existe.

La figura 4.10, muestra una simulación por computadora de la retención de $^{241}\text{AmO}_2$ después de la inhalación de un Becquerel de material radiactivo como función de el tiempo y como función de la edad del sujeto. La gráfica muestra que en el caso de un aerosol polidisperso con un AMAD de $1\mu\text{m}$; antes de 150 días después de la exposición inicial, la metodología de ICRP 30 sobrepredice la retención de material en el pulmón mientras que los depósitos fraccionales en las regiones traqueobronquial y alveolar propuestas por el modelo de simulación en este trabajo son menores. Sin embargo, después de 150 días la simulación por computadora muestra una sobre-estimación de la retención de material radiactivo en el modelo aquí propuesto cuando se le compara con ICRP 30. De este comportamiento se deduce que el

modelo de ICRP 30 sobre-estima la absorción de material total debido a que una mayor cantidad se deposita y absorbe en los compartimientos extratorácico y traqueobronquial. Más aún, el modelo propuesto aquí (vease Fig. 4.10) muestra una menor retención de material radiactivo en niños comparados con adultos. Dado a que se toman medidas de protección muy conservadoras en las ramas de seguridad radiológica, esta diferencia podría no ser tan importante; sin embargo, en el caso de un accidente nuclear se tiene que desde el punto de vista médico la tasa de absorción de americio para miembros de la población general podría jugar un papel importante a la hora de determinar los tiempos de terapia médica a través del uso de materiales llamados "chelating agents". También, la Fig. 4.10 muestra que de el 26% de material que se deposita inicialmente en el pulmón, alrededor de el 50% es retenido en el hígado y 25% es retenido en los huesos, haciendo a estos últimos un órgano crítico debido a su gran sensibilidad radiactiva a emisores de partículas alfa. Por último, el valor de actividad acumulada U_s , en los huesos predicho por ICRP 30 es menor en un 15% comparado con el valor calculado en este modelo (Vease Tabla 4.4).

En relación con el comportamiento de material relativamente insoluble como lo es el caso de $^{240}\text{Cm}_2\text{O}_3$ mostrado en la Fig. 4.11, la retención de material en los tejidos pulmonares es menor en el modelo propuesto aquí comparado con ICRP 30; por lo tanto, es de esperarse una mayor absorción hacia la sangre de este elemento, lo cual incrementa el riesgo asociado a otros órganos externos al sistema respiratorio. El valor de actividad acumulada en los tejidos pulmonares obtenido por el modelo propuesto aquí, fué de un 24% menor al valor reportado por ICRP 30, por lo que si se supone que en ambos casos el valor de SEE (Specific Effective Energy) es el mismo, entonces las dosis radiactivas a los tejidos pulmonares predichas por el modelo de ICRP 30 se sobreestiman en un 24% comparadas con el modelo propuesto aquí.

La retención de material inhalado en los tejidos pulmonares para el caso de partículas altamente insolubles tales como $^{239}\text{PuO}_2$ y Nb_2O_5 se muestran en las Figs. 4.13 y 4.11, en donde los procesos de limpieza pulmonar biológica se aproximan mucho por ambos modelos

Tabla 4.4 Valores de actividad acumulada U_s después de la inhalación de una unidad de radiactividad para compuestos transuránicos

Compuesto	Organo crítico	ICRP 30	Este modelo
$^{95}\text{Nb}_2\text{O}_5$	PULMON	7.1×10^6	1.7×10^7
$^{240}\text{Cm}_2\text{O}_3$	PULMON	3.5×10^5	2.6×10^5
$^{238}\text{PuO}_2$	PULMON	1.8×10^7	6.6×10^6
$^{239}\text{PuO}_2$	PULMON	1.9×10^7	1.47×10^7
UO_2	PULMON	1.0×10^6	1.1×10^6
UF_6	HUESOS	6.6×10^6	2.4×10^6
$^{241}\text{AmO}_2$	HUESOS	3.5×10^7	4.0×10^7

antes de 100 días después de la exposición inicial al material radiactivo. Tanto para $^{239}\text{PuO}_2$ como para Nb_2O_5 se observa una intersección de ambas curvas de retención cuando se comparan ambos modelos a los 150 días después de la exposición inicial, de lo cual se deduce que existe una desestimación de la retención de material en los tejidos pulmonares predicha por ICRP 30 para los procesos de limpieza pulmonar lentos (remoción de partículas atrapadas por células macrófagas). De hecho, las gráficas mostradas en las figuras 4.11 y 4.13 muestran que para ambos radioisótopos, la retención total de material resulta ser mayor de acuerdo al modelo de depósito propuesto aquí; sin embargo, se encontró que el valor de U_s calculado para $^{239}\text{PuO}_2$ resultó ser menor en un 22% comparado con el valor propuesto por ICRP 30, y que el valor de U_s para Nb_2O_5 calculado por BIODP fue mayor en un 240% comparado con el valor de ICRP 30.

También se puede observar que para aerosoles con AMAD's mayores a $1\ \mu\text{m}$ la retención de material radiactivo en adultos resulta mayor que la retención del mismo en niños; sin embargo, la figura 4.13 muestra que para aerosoles de medida pequeña con AMAD's cercanos a $0.1\ \mu\text{m}$, la retención de material se ve más favorecida en infantes que en el caso de adultos por lo que un incremento del 41% en el valor de U_s para sujetos de un año se observa comparado con los valores de U_s para el "Reference Man". Ahora bien, puesto que en estos casos las tasas de absorción y de remoción mecánico-biológica al momento de hacer las simulaciones fueron las mismas para todas las edades, se concluye que la diferencia de los valores de U_s proviene únicamente del incremento en las fracciones de depósito regional como función de la edad para partículas ultrafinas en la región alveolar.

Las Figs. 4.12 y 4.14 muestran que la retención de material radiactivo en los tejidos pulmonares para UO_2 relativamente insoluble y para UF_6 altamente soluble resultan en un buen acuerdo con los cálculos de ICRP 30. Por ejemplo, el valor de U_s para UO_2 estimado por este modelo difiere en solo un 10% del valor propuesto por ICRP 30 y el valor de U_s estimado para UF_6 difiere en solo 18% del valor predicho por ICRP 30. Más aún, la Fig. 4.14 también muestra que UF_6 tiene una gran tendencia a alcanzar los riñones y las superficies osteales y,

además, el valor de U_s en las superficies osteales del esqueleto calculado en este modelo resultó ser un 63% menor comparado con el valor reportado por ICRP 30.

Finalmente, para incluir los nuevos valores de U_s dentro de la misma filosofía de seguridad radiológica para la protección de trabajadores en la industria nuclear propuesta por ICRP 30, se hicieron estimaciones de ALI (límite de inhalación anual) considerando al pulmón como el órgano crítico. Por lo tanto, con el fin de calcular ALI, se calculó la dosis equivalente $H_{50,T}$ de la siguiente definición:

$$H_{50,T}(S \rightarrow T)_i = U_s \times SEE \times (1.6 \times 10^{-10} \text{ MeV} \cdot \text{Kg}^{-1})_i \quad (4.3.1)$$

donde U_s es el número de transformaciones radiactivas del radioisótopo j en el órgano fuente S en un período de 50 años y SEE es la energía específica para radiaciones del tipo i .

En consecuencia, siguiendo las nuevas recomendaciones de ICRP Publicación número 60 (ICRP 1990), se tiene que el factor de riesgo w_T asociado al pulmón es igual a 0.13 y los valores de ALI para efectos estocásticos sugeridos por esta nueva metodología se definen como:

$$ALI \text{ (Bq} \cdot \text{a}^{-1}) = \frac{0.02 \text{ (Sv} \cdot \text{a}^{-1})}{w_T H_{50,T} \text{ (Sv} \cdot \text{Bq}^{-1})} \quad (4.3.2)$$

La tabla 4.5 muestra los nuevos valores de ALI propuestos en este modelo para la inhalación de una unidad de radiactividad para cualquiera de los elementos transuránicos analizados en este trabajo, los cuales se comparan con los valores reportados por la publicación número 30 de la ICRP.

Tabla 4.5 Valores de ALI (Límite anual de inhalación) para compuestos transuránicos.

Compuesto	ICRP 30	Este modelo
Radioactivo	ALI(Bq/año)	ALI(Bq/año)
$^{95}\text{Nb}_2\text{O}_5$	4×10^7	1×10^7
$^{240}\text{CmO}_3$	2×10^4	1×10^4
$^{239}\text{PuO}_2$	500	300
UO_2	3×10^4	1×10^4
UF_6	5×10^4	9×10^4
$^{241}\text{AmO}_2$	200	300

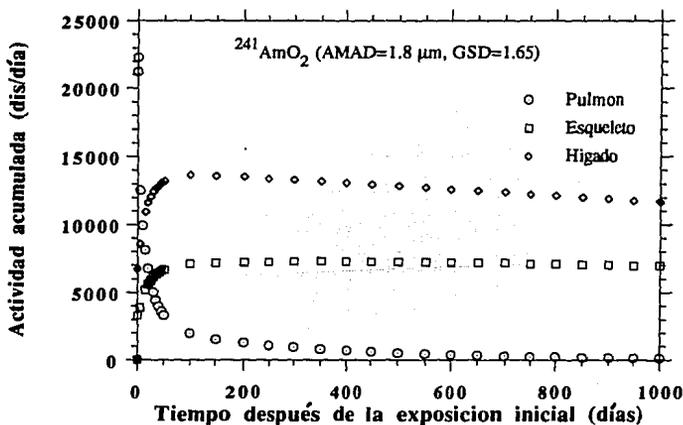
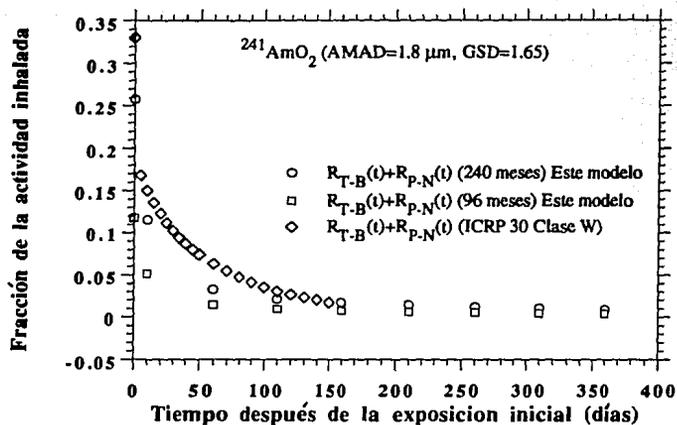


Figura 4.10 Retención de $^{241}\text{AmO}_2$ en el pulmón y otros órganos del cuerpo humano después de la inhalación de 1 Bq de radiactividad.

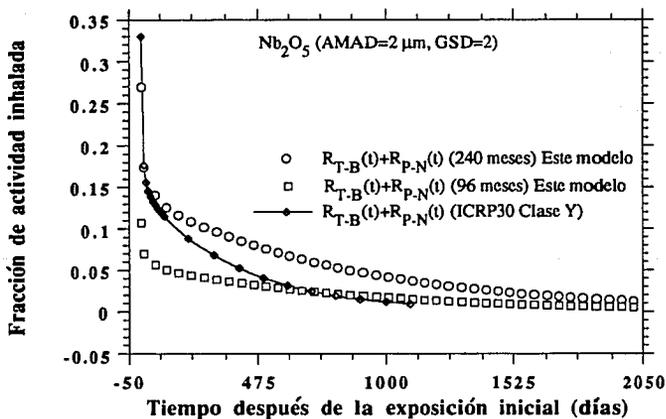
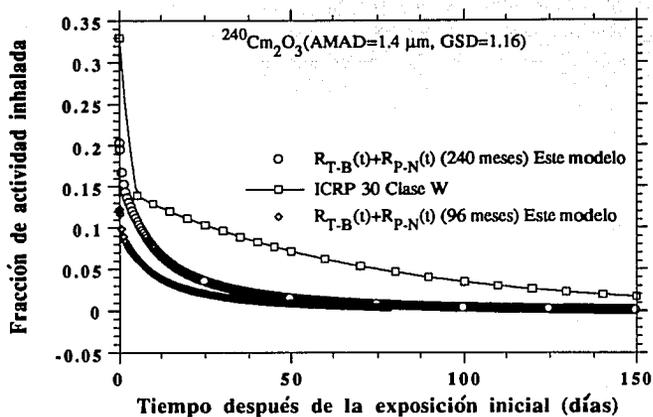


Figura 4.11 Retención pulmonar para $^{240}\text{Cm}_2\text{O}_3$ y $^{95}\text{Nb}_2\text{O}_5$ después de la inhalación de 1 Bq de radiactividad.

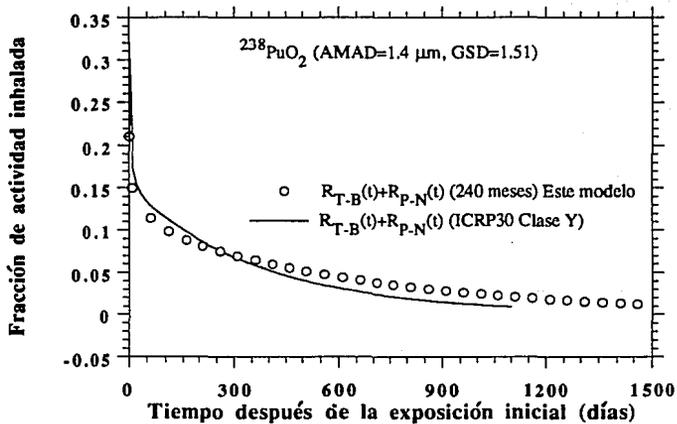
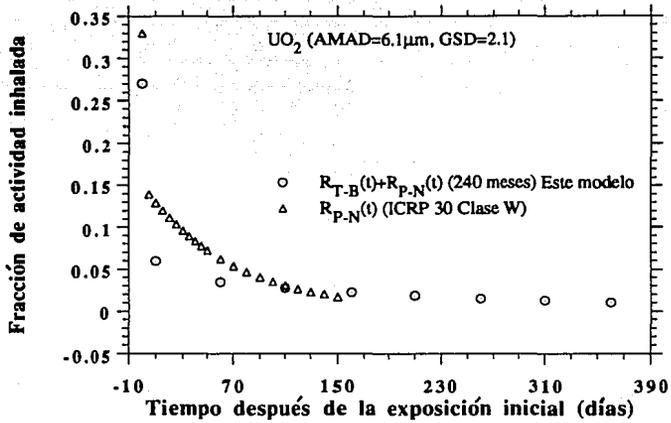


Figura 4.12 Retención pulmonar para UO_2 y $^{238}\text{PuO}_2$ después de la inhalación de 1 Bq de material radioactivo.

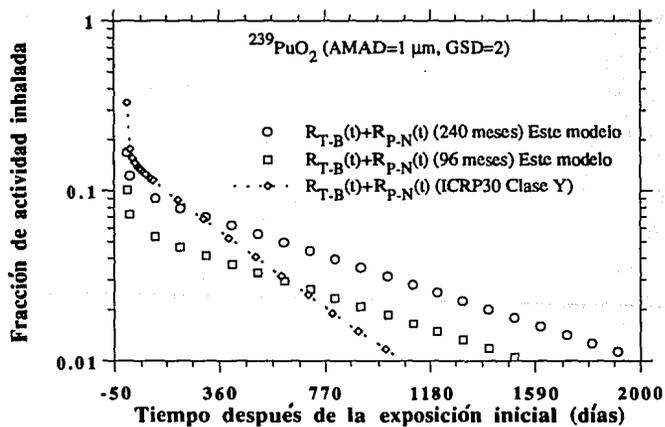
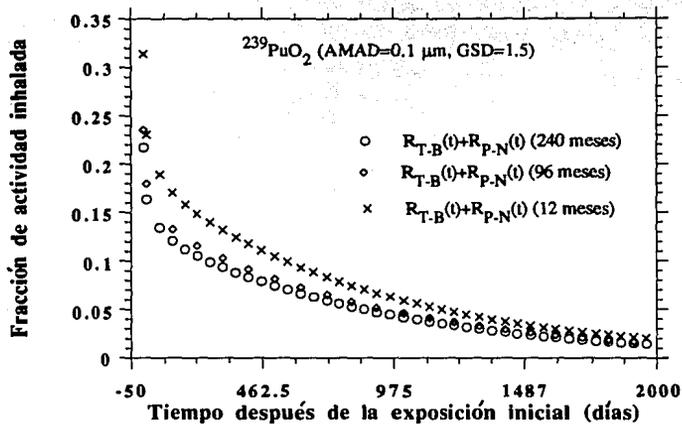


Figura 4.13 Retención pulmonar para $^{239}\text{PuO}_2$ después de la inhalación de 1 Bq de material radiactivo.

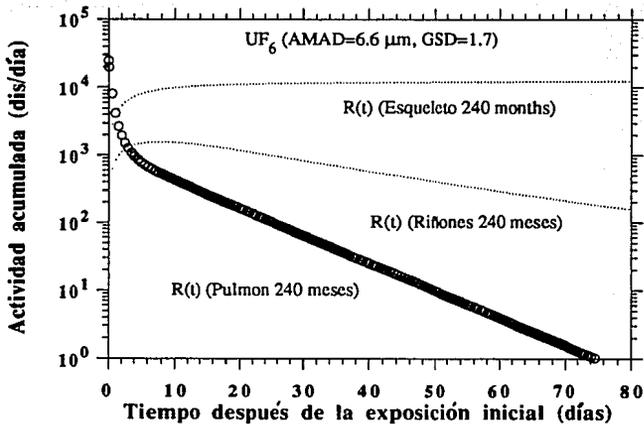
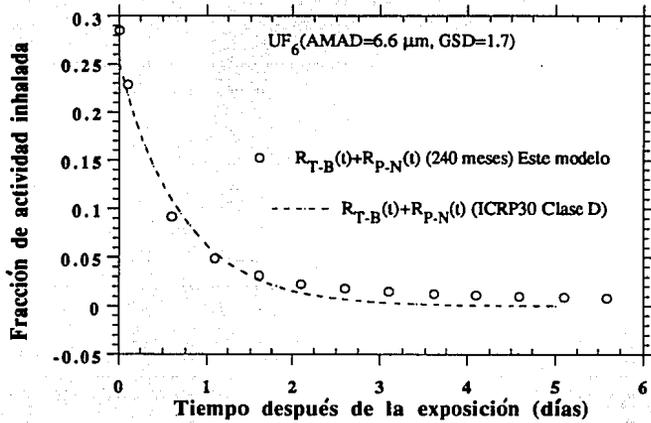


Figura 4.14 Retención de UF_6 en el pulmón y otros órganos del cuerpo humano después de la inhalación de 1 Bq de material radiactivo.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta tesis muestran que: (1) Las eficiencias de depósito regional para partículas radiactivas en el sistema respiratorio son altamente dependientes de los niveles de actividad física cuando se considera todo el espectro de medidas aerodinámicas y termodinámicas. (2) También se demostró que para partículas en el intervalo de medida aerodinámico, los valores de eficiencias regionales en las regiones internas del pulmón dependen considerablemente de la edad del sujeto. (3) La forma de las curvas de depósito regional como función de la medida de las partículas inhaladas, tiene un comportamiento similar para todas las edades; por lo tanto, se concluye que no existe un cambio en los mecanismos fundamentales de depósito para cualquier variación de parámetros fisiológicos tales como volúmenes de ventilación mínima y frecuencias respiratorias para diferentes edades; por lo que para todos los casos de actividad física y diferente edad, el depósito de partículas ultrafinas se ve altamente favorecido por procesos de difusión en todas las regiones del sistema respiratorio; además, para partículas en el intervalo aerodinámico de 1 a 10 μm las curvas vuelven a mostrar similitud debido a los mecanismos combinados de impactación inercial y sedimentación.

Si bien los resultados presentados en este trabajo son producto de simulaciones por computadora basados en datos experimentales, la estructura de BIODP es lo suficientemente flexible para la adquisición de cualquier tipo de información experimental nueva en términos de análisis biocinéticos del pulmón y parámetros de depósito regional.

En términos de seguridad radiológica y protección a los trabajadores en las plantas nucleares, el modelo de limpieza pulmonar empleado en este trabajo describe de una manera relativamente precisa la retención de material en los tejidos pulmonares para compuestos insolubles y relativamente insolubles después de la inhalación instantánea de aerosoles radiactivos. Las tasas de absorción y remoción mecánico-biológica empleadas en este modelo

son el resultado final de una simplificación matemática para un amplio espectro de procesos fisicoquímicos y biológicos que juegan un papel importante en la conversión de partículas aerosolizadas a una forma química que se absorbe en los epitelios pulmonares hacia la sangre; sin embargo, se recomienda muy fuertemente que en aquellos casos en los que existe información detallada de cualquiera de estos procesos para radioisótopos específicos, el uso de esta información experimental específica sea empleada directamente en vez de los parámetros propuestos por la publicación número 30 de la ICRP .

La retención de los materiales transuránicos insolubles analizados en este trabajo, se subestima en un 24% en el modelo aquí propuesto en comparación con el modelo de ICRP 30; la retención de UO_2 y UF_6 por el contrario se subestima en un 15% y 25% por el modelo de ICRP 30 comparado con el modelo usado aquí. Sin embargo, en términos de la concentración de UF_6 en las superficies osteales, la retención de material se sobreestima en un 165% por el modelo de ICRP 30 comparada con los cálculos de BIODEP. En resumen, el uso de las nuevas recomendaciones de la publicación número 60 del ICRP, en combinación con los nuevos valores de U_s propuestos aquí, resultan en valores de ALI cercanos a los cálculos de ICRP 30 para compuestos transuránicos insolubles; sin embargo no existe un buen acuerdo entre ambos modelos cuando se considera el análisis de compuestos transuránicos solubles y relativamente solubles.

REFERENCIAS

- Adamson, I. Y.; Bowden, D. H. Dose response of pulmonary macrophagic system to various apertures and its relationship to transepithelial passage of free particles. *Exp. Lung Res.* 2:165-175; 1981.
- Bailey, M. R.; Fry, F. A.; James, A. C. Long-term retention of particles in the human respiratory tract. *J. Aer. Science.* 16:295-305; 1985.
- Beeckmans, J. M. The deposition of aerosols in the respiratory tract. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 43:157-172; 1965.
- Bowes, S. M. I.; Swift, D. L. Deposition of inhaled particles in the oral airway during oronasal breathing. *Aerosol Science and Technology.* 11:157-167; 1989.
- Brain, J. D. The effects of increased particles on the number of alveolar macrophages. In: *Inhaled particles III*, edited by WH Walton. Old Woking, U.K.: Unwin Bros; Vol.1; 209-223; 1971.
- Chan, T. L.; Lippmann, M. Experimental measurements and empirical modeling of the regional deposition of inhaled particles in humans. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41:399-409; 1980.
- Cheng, Y.; Yamada, Y.; Yeh, H. Deposition of ultrafine aerosols in a human oral cast. *Aerosol Science and Technology.* 12:1075-1081; 1990.
- Egan, M. J.; Nixon, W.; Robinson, N. I.; James, A. C.; Phalen, R. F. Inhaled aerosol transport and deposition calculations for the ICRP task group. *J. Aerosol Sci.* 20:1301-1304; 1989.
- Findeisen, W. "Über das Absetzen kleiner, in der Luft suspendierten Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung". *Pflüger Arch. f.d. ges. Physiol.* 236:367-379; 1935.
- Fuchs, N. A. *The mechanics of aerosols.* First printing. Oxford: Pergamon Press; 1964.
- Grado, L. Diffusional particle deposition in the human nose and mouth. *Aerosol Science and Technology.* 11:213-220; 1989.

- Guilmette R. A. Morphometry of human nasal airways in vivo using magnetic resonance imaging. *J. of Aerosol Med.* 2:365-377; 1989.
- Haefeli-Bleuer, B.; Weibel, E. R. Morphometry of the human pulmonary acinus. *The Anatomical Record.* 220:401-414; 1988.
- Hansen, J. E.; Ampaya, E. P. Human air space shapes, sizes, areas, and volumes. *J. Applied Physiol.* 38-6:990-995; 1975.
- Hofmann, W.; Martonen, T. B.; Graham, R. C. Predicted deposition of nonhygroscopic aerosols in the human lung as a function of subject age. *J. of Aerosol Med.* 2:49-68; 1989.
- Horsfield, K.; Dart, G.; Olson Dan E.; Filley, G. F.; Cumming, G. Models of the human bronchial tree. *J. of Applied Physiology.* 31-2:207-217; 1971.
- Ingham, D. B. Diffusion of aerosols from a stream flowing through a cylindrical tube. *Aerosol Science.* 6:125-132; 1975.
- International Commision on Radiological Protection. 1990 Recommendations of the International Commision of Radiological Protection. ICRP Publication 60. Oxford: Pergamon Press; Annals Of the ICRP 21(1-3); 1991.
- International Commision on Radiological Protection. Individual monitoring for intakes of radionuclides by workers: design and interpretation . ICRP Publication 54. Oxford: Pergamon Press; 1988.
- International Commission on Radiological Protection. Limits for intakes of radionuclides by workers. ICRP Publication 30. Oxford: Pergamon Press; Part 1. *Ann. ICRP* 2 (3/4); 1979.
- International Commision on Radiological Protection. Reference Man: Anatomical, Physiological and Metabolic Characteristics. ICRP Publication 23. Oxford: Pergamon Press; 1975.
- International Commision on Radiological Protection. Report of commitee II on permissible dose for internal radiation. ICRP Publication 2. Oxford: Pergamon Press ; 1959.
- Jacquez, J. A. Compartmental Analysis in biology and medicine. Second edition. Michigan: The University of Michigan Press; 1988.

- Kuo, B. C. Automatic Control Systems. Prentice Hall Inc. New Jersey: 1987.
- Landahl, H. D. On the removal of air-borne droplets by the human respiratory tract: I. The lung. *Bulletin of Mathematical Biophysics*. 12:43-56; 1950.
- Lee, P. S.; Gerrity, T. R.; Hass, F. J. A model of tracheobronchial clearance of inhaled particles in man and a comparison with data. *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-26* (11):624-630; 1979.
- Lim, T. P. K. Physiology of the lung. First printing. Springfield, Illinois: Charles C Thomas; 1983.
- Lippmann M. Regional deposition of particles in the human respiratory tract. In: *Handbook of physiology Section 9*. Bethesda MD: 213-232; 1977.
- Mercer. T.T. On the role of particle size in the dissolution of lung burdens. *Health Phys.* 13:1211-1221; 1967.
- Morrow, P. E. Clearance kinetics of inhaled particles. In: *Respiratory defense mechanisms, part II*, edited by JD brain, DF Proctor, and LM Reid. New York: Marcel Dekker; 491-543; 1977.
- Pattle, R. In: C. Davis ed. *Inhaled particles and vapours*. Oxford: Pergamon Press; 301-311; 1961.
- Raabe, O. G.; Yeh, H. C.; Schum, G. M.; Phalen, R. F. Tracheobronchial morphometry: human, dog, rat, hamster. Albuquerque, New Mexico: Lovelace Foundation for Medical Education and Research; LF-53; 1976.
- Reid, L. The lung: Its growth and remodeling in health and disease. *Am. J. Roentgenol.* 129:777-788; 1977.
- Rudolf, G.; Köbric, R.; Stahlhofen W. Modelling and algebraic formulation of regional aerosol deposition in man. *J. of Aerosol Sci.* 21:403-406; 1990.
- Scherer, P. W.; Shendalman, L. H.; Greene, N. M.; Bouhuys, A. Measurement of axial diffusivities in a model of the bronchial airways. *J. of Applied Physiol.* 38-4:719-723; 1975.

- Sorokin, S. P.; Brain, J. D. Pathways of clearance in mouse lungs exposed to iron oxide aerosols. *Anat. Rec.* 181:581-600; 1975.
- Stahlhofen, W.; Gebhart, J.; Heyder, J. Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41:385-398; 1980.
- Stanley, P. J.; Wilson, R.; Greenstone, M. A.; Mackay, I. S.; Cole, P. J. Abnormal nasal mucociliary clearance in patients with rhinitis and its relationship to concomitant chest disease. *Br. J. Dis. Chest.* 79:77-82; 1985.
- Swift, D. L.; Proctor, D. F. A dosimetric model for particles in the respiratory tract. In: Dogson, J.; Mc Callum, R.I.; Bailey, M.R.; Fisher, D.R., eds. *Inhaled particles VI.* (sup. to *Ann. Occup. Hyg.*). 1035-1044; 1988.
- Thind, K. S. Determination of particle size for airborne UO_2 dust at a fuel fabrication work station and its implication on the derivation and use of ICRP Publication 30 Derived Air Concentration values. *Health Phys.* 51:97-105; 1986.
- Weibel, E. R. *Morphometry of the human lung.* First printing. New York: Springer-Verlag;
- Yeh, H.; Schum, G. M. Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition. *Bulletin of Math Biology.* 42:461-480; 1980.
- Yesberger, G. R. Handford americium contamination accident. *Health Phys.* 33:676; 1977.
- Zapletal, A. *Lung function in children and adolescents.* First printing. New York: Karger; 1987.