

Dosimetría biológica - un enfoque bayesiano en la presentación de la incertidumbre de la dosis estimada en casos de exposición a bajas dosis de radiación

Di Giorgio, M. y Zaretzky, A.

DOSIMETRÍA BIOLÓGICA- UN ENFOQUE BAYESIANO EN LA PRESENTACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE DE LA DOSIS ESTIMADA EN CASOS DE EXPOSICIÓN A BAJAS DOSIS DE RADIACIÓN

Di Giorgio, M.⁽¹⁾ y Zaretzky, A.⁽²⁾

⁽¹⁾ Autoridad Regulatoria Nuclear

⁽²⁾ Comisión Nacional de Energía Atómica
República Argentina

BIOLOGICAL DOSIMETRY - A BAYESIAN APPROACH FOR PRESENTING UNCERTAINTY ON DOSE ESTIMATES

Abstract: *Biodosimetry laboratory experience has shown that there are limitations in the existing statistical methodology. Statistical difficulties generally occur due to the low number of aberrations leading to large uncertainties for dose estimation. Some problems derived from limitations of the classical statistical methodology, which requires that chromosome aberration yields be considered as something fixed and consequently provides a deterministic dose estimation and associated confidence limits. On the other hand, recipients of biological dosimetry reports, including medical doctors, regulators and the patients themselves may have a limited comprehension of statistics and of informed reports. Thus, the objective of the present paper is to use a Bayesian approach to present the uncertainty on the estimated dose to which a person could be exposed, in the case of low dose (occupational doses) radiation exposure. Such methodology will allow the biodosimetrists to adopt a probabilistic approach for the cytogenetic data analysis. At present, classical statistics allows to produce a confidence interval to report such dose, with a lower limit that could not detach from zero. In this situation it becomes difficult to make decisions as they could impact on the labor activities of the worker if an exposure exceeding the occupational dose limits is inferred. The proposed Bayesian approach is applied to occupational exposure scenario to contribute to take the appropriate radiation protection measures.*

Keywords: *biological dosimetry, bayesian inference, occupational exposure.*

RESUMEN

La experiencia en los laboratorios de biodosimetría muestra que existen limitaciones en la metodología estadística existente. Los problemas estadísticos generalmente se presentan debido al bajo número de aberraciones observadas, lo que produce incertidumbres grandes en la determinación de la dosis. Algunas dificultades provienen de las limitaciones de la metodología estadística clásica, que requiere que la frecuencia de aberraciones sea considerada como un dato "fijo" y por tanto provee una estimación determinista de la dosis de radiación y de los límites de confianza asociados.

Por otra parte, los receptores de los informes de dosimetría biológica, incluyendo médicos, reguladores y los mismos pacientes, pueden tener una limitada comprensión de la estadística y de la interpretación de los resultados informados. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es utilizar una aproximación bayesiana para informar la incertidumbre de la dosis estimada a la que puede haber estado sometida una persona, en casos de exposición a bajas dosis (dosis ocupacionales) de radiación ionizante. Esta metodología permitirá al biodosimetrista adoptar un enfoque probabilista para el análisis de los datos citogenéticos. Hasta el momento, la estadística tradicional permite aportar un intervalo de confianza para informar dicha dosis, cuyo límite inferior puede no diferenciarse de cero. Esta situación dificulta la toma de decisiones desde el punto de vista laboral, tal como separar a dichas personas, temporal o definitivamente, de su puesto de trabajo si se infiere una exposición superior al límite de dosis ocupacional establecido.

El enfoque bayesiano propuesto se aplica a escenarios de exposición ocupacional para contribuir a la toma de decisiones desde el punto de vista de la Protección Radiológica.

INTRODUCCIÓN

El amplio uso de fuentes radiactivas y rayos X en aplicaciones médicas e industriales, en agricultura y en investigación, ha aumentado el riesgo de sobreexposición a las radiaciones ionizantes (RI) tanto de personas ocupacionalmente expuestas como de los miembros del público en general.

La Dosimetría Biológica, basada en la estimación de la frecuencia de aberraciones cromosómicas inestables radioinducidas a partir de cultivos de linfocitos obtenidos de una muestra de sangre venosa, tiene como objetivo la estimación de la dosis absorbida por personas presunta o comprobadamente sobreexpuestas a radiaciones ionizantes (1). Complementa las estimaciones dosimétricas realizadas por métodos físicos y en ciertos casos constituye la única estimación posible por falta de registros físicos de la dosis o por imprecisa reconstrucción del escenario de sobreexposición. Desempeña un rol importante en las evaluaciones de las sobreexposiciones accidentales dado que puede proveer información útil respecto de las posibles consecuencias sobre la salud (efectos deterministas y estocásticos). Alternativamente, el hecho de poder determinar que no se observa un incremento de daño cromosómico después de un incidente radiológico, puede brindar reaseguro y confianza a los pacientes, sus familiares y médicos tratantes.

Las muestras biológicas requeridas para realizar la dosimetría son de sangre periférica, a partir de las cuales se efectúan cultivos celulares, a fin de obtener una población representativa de un tipo celular, los linfocitos, que expresan el daño cromosómico radioinducido durante la división celular.

Las aberraciones cromosómicas inestables seleccionadas para el análisis cuantitativo son los dicéntricos. La inducción de dicéntricos es radiación específica, sólo unos pocos agentes químicos como la bleomicina y el endoxan son radiomiméticos. La frecuencia espontánea (background) de dicéntricos, determinada en grandes grupos de individuos sanos, es muy baja: $1,0 \times 10^{-3}$ por célula.

Con fines de calibración se han desarrollado curvas dosis-respuesta *in vitro* para las calidades de radiación más relevantes, obteniéndose relaciones dosis-respuesta lineal cuadrática $y_D = c + \alpha D + \beta D^2$ para radiación de baja transferencia lineal de energía y lineal $y_D = c + \alpha D$ para radiación de alta transferencia lineal de energía; siendo y_D : frecuencia de dicéntricos para la dosis D ; c : frecuencia espontánea; α : coeficiente lineal y β : coeficiente cuadrático.

A partir de las curvas de calibración se pueden realizar estimaciones dosimétricas expresadas con un intervalo de confianza del 95%; estas estimaciones representan dosis equivalente, uniforme, a todo el cuerpo.

El método posee una alta sensibilidad (Límite de detección: 0,1 Gy para radiación de baja transferencia lineal de energía) y una bien conocida dependencia con la dosis hasta alrededor de 5 Gy.

Incertidumbre asociada a la estimación dosimétrica

Si bien el cálculo de la dosis a partir de la ecuación 1 no representa un desafío, existen distintos enfoques que permiten realizar el cálculo de la incertidumbre asociada a dicha medición.

$$D = \frac{-\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - 4\beta(c - y)}}{2\beta} \quad (1)$$

Rutinariamente se expresa con un intervalo de confianza del 95% (2). La dificultad en su determinación reside en que hay dos componentes de incertidumbre:

1. Incertidumbre asociada a la observación: evaluación tipo A con distribución de Poisson, debido a la naturaleza de Poisson de los dicéntricos observados en las muestras de sangre de las personas irradiadas (se asume que la radio-inducción de dicéntricos ocurre al azar y que sigue una distribución de Poisson).
2. Incertidumbre asociada a los coeficientes de la curva de calibración aplicada: evaluación tipo B ya que proviene de mediciones previas, con distribución Normal.

$$u_{global} = \sqrt{(u_{Poisson})^2 + u_y^2} \quad (2), \text{ donde}$$

$$u_{Poisson} = \frac{\sqrt{n^\circ \text{ dicéntricos}}}{n^\circ \text{ metafases}}, \text{ debida a la observación y}$$

$u_y^2 = \sigma_c^2 + \sigma_\alpha^2 \cdot D^2 + \sigma_\beta^2 \cdot D^4$, varianza asociada a los coeficientes de la curva de calibración.

Los límites de confianza del 95% se calculan a partir de la frecuencia media $\pm 1,96 \times U_{global}$ (incertidumbre global expandida), asumiendo una distribución normal, que produce una frecuencia máxima y una mínima que es transformada en dosis máxima y mínima respectivamente, constituyendo los límites del intervalo de confianza.

Presentación de la dosis

El método más comúnmente empleado para presentar o informar las dosis estimadas es la conversión directa de la frecuencia de dicéntricos observados utilizando una curva de calibración apropiada (Ecuación 1) y la cuantificación de las incertidumbres como un intervalo de confianza del 95%, de acuerdo a la metodología previamente mencionada.

En términos prácticos, la dosimetría biológica requiere interpretar escenarios de exposición a la radiación problemáticos para la evaluación biológica de la dosis e identificar las limitaciones asociadas a la metodología estadística aplicada para su resolución. Para frecuencias de aberraciones observadas muy bajas, las incertidumbres en la estimación de la dosis serán grandes y podrían ser mal interpretadas, sugiriendo una exposición a las RI.

Por otra parte, la experiencia muestra que los receptores de los informes de dosimetría biológica, incluyendo médicos, reguladores y los mismos pacientes, pueden tener una limitada comprensión de la estadística y de la interpretación de los resultados informados. Esto puede ser ejemplificado por un caso hipotético:

Un individuo expuesto a radiación gamma de alta energía en el que se observa 1 dicéntrico en 1000 células evaluadas. En la práctica, esto es equivalente a observar el nivel de background de dicéntricos y no hay sospecha de sobreexposición. Sin embargo los resultados estadísticos indicarán una dosis media de 0,00 Gy pero un límite superior del intervalo de confianza de 0,16 Gy. Por lo tanto, existe una necesidad de brindar una explicación coherente para aquellas personas no especializadas respecto de las incertidumbres en los resultados de la dosimetría biológica, debido a la estadística muestral. Esto es de importancia porque los resultados informados serán utilizados para guiar el tratamiento médico de las personas involucradas o para tomar decisiones desde el punto de vista laboral, tal como separar a dichas personas, temporal o definitivamente, de su puesto de trabajo si se infiere una exposición superior al límite de dosis ocupacional establecido (20 mSv/año; 100mSv en 5años, no superando 50 mSv en ninguno de esos años) (3).

La mínima dosis detectable es función de la frecuencia espontánea de dicéntricos, los coeficientes de la curva de calibración y el número de metafases evaluadas. Sin embargo, la menor dosis que puede ser cuantificada con un nivel de incertidumbre aceptado (límite de cuantificación), requiere que el límite inferior del intervalo de confianza sea superior a cero. Por ello, en el presente trabajo se presenta un enfoque bayesiano que permite inferir la

probabilidad de dosis en el intervalo de confianza determinado, para casos de posible exposición a bajas dosis. Este enfoque se aplica a escenarios de exposición ocupacional donde se superen los límites anuales de dosis, para contribuir a la toma de decisiones desde el punto de vista de la Protección Radiológica.

Introducción a la inferencia bayesiana

Los métodos de inferencia bayesiana tienen en común la asignación de una probabilidad como medida de credibilidad de las hipótesis. En este contexto, la inferencia se entiende como un proceso de actualización de las medidas de credibilidad al conocerse nuevas evidencias.

Matemáticamente se trata de obtener las probabilidades de las hipótesis que constituyen distintos escenarios posibles para el proceso en estudio, condicionadas a las evidencias que se conocen.

El teorema de Bayes adopta la forma: (4)

$$p(A_j / B) = \frac{p(A_j) \cdot p(B / A_j)}{p(B)} = \frac{p(A_j \cap B)}{\sum_{i=1}^n p(A_i) p(B / A_i)}, \quad j = 1, \dots, n \quad (3)$$

para eventos B, A_1, \dots, A_n con A_1, \dots, A_n mutuamente excluyentes y siendo $B = (A_1 \cap B) \cup (A_2 \cap B) \cup \dots \cup (A_n \cap B)$ se cumple

$$p(B) = p(A_1 \cap B) + p(A_2 \cap B) + \dots + p(A_n \cap B)$$

El interés por el teorema de Bayes trasciende la aplicación clásica, especialmente cuando se amplía a otro contexto en el que la probabilidad no se entiende exclusivamente como la frecuencia relativa de un suceso a largo plazo, sino como el grado de convicción personal acerca de que el suceso ocurra o pueda ocurrir (definición subjetiva de la probabilidad).

Al admitir un manejo subjetivo de la probabilidad, se pueden emitir juicios de probabilidad sobre una hipótesis H y expresar por esa vía el grado de convicción del experimentador al respecto, tanto antes como después de haber observado los datos.

En su versión más elemental y en este contexto, el teorema de Bayes asume la forma siguiente:

$$p(H / \text{datos}) = \frac{p(\text{datos} / H) \cdot p(H)}{p(\text{datos})}$$

La probabilidad a priori de una hipótesis, $p(H)$, se ve transformada en una probabilidad a posteriori, $p(H/\text{datos})$, una vez incorporada la evidencia que aportan los datos. O sea, se asume una función de densidad de probabilidad *a priori* de un parámetro desconocido y luego se actualiza la distribución con datos experimentales.

Los críticos de este método de inferencia sostienen que puede estar afectado por un prejuicio debido a las creencias iniciales que se deben sostener antes de comenzar a recolectar cualquier evidencia. Sin embargo, estos métodos pueden utilizar información subjetiva (que si está bien fundamentada puede ser de gran valor para la toma de decisiones), pero también pueden utilizar probabilidades *a priori* no informativas, de las cuales hay algunas formas propuestas respecto a cómo establecerlas.

En las distribuciones *a priori* informativas se incorporan resultados de experimentos anteriores o conocimiento del experimentador, pero en los no informativos se parte de la "ignorancia" sobre el parámetro en evaluación. Según Villegas (5), citando a varios autores, el problema es

“determinar si es posible o no desarrollar un enfoque probabilístico de la inferencia, en el cual las inferencias están basadas en consideraciones previas que representan ignorancia”. Por lo tanto, el enfoque bayesiano tiene como dificultad esencial la determinación de las probabilidades *a priori*, las que luego serán actualizadas por la información aportada por los datos experimentales. El método más elemental para establecer probabilidades *a priori* es el de tomarlas inicialmente como todas iguales, para cada escenario que se plantea. Los otros métodos, entre los que se encuentran los de Jeffreys (6) y Jaynes (7) involucran la formalización de los objetivos que cada uno de los autores se planteó para definir un “prior” (distribuciones *a priori*) adecuado. Para Jeffreys, esta formalización está basada en el principio de invariancia, argumentando que un “prior” que represente ignorancia debería ser invariante por transformaciones del modelo que no cambien el espacio paramétrico y la estructura del modelo. Utilizando este concepto se han establecido los “priors” para diferentes procesos, como el de Poisson, normal, el multinomial y otros. En el caso de Jaynes, su objetivo ha partido de la base que “en dos problemas en los que hay la misma información previa, se deberían asignar las mismas probabilidades *a priori*”.

El prior de Jeffreys se define formalmente como la distribución *a priori* sobre un espacio paramétrico que es proporcional a la raíz cuadrada del determinante de la información de Fisher: $p(\vec{\theta}) \propto \sqrt{\det(I(\vec{\theta}))}$. La información de Fisher es una forma de media; es la cantidad de información que una variable aleatoria observable X contiene respecto de un parámetro desconocido θ , del cual depende la probabilidad de X .

Para el caso de la distribución de Poisson, el “prior” de Jeffreys para el parámetro λ es $\frac{1}{\sqrt{\lambda}}$.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra: trabajador ocupacionalmente expuesto cuya evaluación por dosimetría biológica indica la observación de 3 dicéntricos en 1000 células evaluadas.

Esquema de la metodología bayesiana aplicada:

1. Especificación de un modelo de probabilidad que no incluye ningún tipo de conocimiento previo (*a priori*) sobre los parámetros del modelo. Se plantearon dos formas de establecer las probabilidades *a priori* :
 - 1.1 tomar todas las probabilidades iguales
 - 1.2 tomarlas, para cada escenario planteado, como $\frac{1}{\sqrt{\lambda}}$.
2. Actualización del conocimiento sobre los parámetros desconocidos condicionando este modelo de probabilidad a los datos observados.
3. Evaluación del ajuste del modelo a los datos y la sensibilidad de las conclusiones a cambios en los supuestos del modelo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La dosis media estimada a partir de los datos observados (3 dicéntricos en 1000 células evaluadas) y la aplicación de una curva de calibración apropiada es 0,10 Gy con un intervalo de confianza del 95% [0,00 ; 0,29] Gy, tomando en cuenta que la dosis absorbida fue recibida en forma prolongada (exposición prolongada).

Se realizó una partición del intervalo de dosis en subintervalos de 0,020 Gy (20 mGy ~ 20 mSv), valor que representa el límite de dosis anual para trabajadores ocupacionalmente expuestos, y se asignó una probabilidad *a priori* a cada subintervalo.

Tabla 1. Cálculo de la ecuación de Bayes tomando las probabilidades *a priori* como todas las probabilidades iguales en los subintervalos establecidos.

Dosis (D) en Gy	Probabilidad a priori p(D)	Nro. De dicéntricos esperados para el intervalo de confianza	P(3 dic./D)	p(D).p(3 dic/D)	Probabilidad a posteriori p(D) (P(Dosis/nro. de dicéntricos))
0,000	0,0625	1,00	0,0613	0,0038	0,03
0,020	0,0625	1,38	0,1102	0,0069	0,05
0,040	0,0625	1,76	0,1563	0,0098	0,07
0,060	0,0625	2,14	0,1922	0,0120	0,08
0,080	0,0625	2,52	0,2146	0,0134	0,09
0,100	0,0625	2,90	0,2237	0,0140	0,09
0,120	0,0625	3,28	0,2213	0,0138	0,09
0,140	0,0625	3,66	0,2103	0,0131	0,09
0,160	0,0625	4,04	0,1934	0,0121	0,08
0,180	0,0625	4,42	0,1732	0,0108	0,07
0,200	0,0625	4,80	0,1517	0,0095	0,06
0,220	0,0625	5,18	0,1304	0,0081	0,05
0,240	0,0625	5,56	0,1102	0,0069	0,05
0,260	0,0625	5,94	0,0919	0,0057	0,04
0,280	0,0625	6,32	0,0757	0,0047	0,03
0,300	0,0625	6,70	0,0617	0,0039	0,03
			SUMA	0,1486	1,00

En las Tablas 1 y 2 se muestran los posibles escenarios, que consisten en “barrer” algunas dosis posibles entre 0 y 0,29 Gy. La probabilidad a priori p(D) surge de la forma en que se asume su cálculo, según lo planteado en los puntos 1.1 y 1.2.

Para completar la cuarta columna, se calcularon las probabilidades condicionales bajo las hipótesis de dosis posibles dentro del intervalo. La probabilidad *a posteriori*, que aparece en la última columna, es la probabilidad *a priori* modificada por la observación realizada, es decir, actualizada por el dato de haberse observado 3 dicéntricos. Consistió en calcular, en cada caso, con una distribución de Poisson, la probabilidad de 3 dicéntricos condicionada a tener una dosis dada, asociada a un número de dicéntricos esperados.

El parámetro λ en la distribución de Poisson es el valor medio esperado. Este surge de la curva de calibración, ya que de ahí puede evaluarse cuál es el número de dicéntricos esperado para una dosis dada.

Tabla 2. Cálculo de la ecuación de Bayes tomando las probabilidades *a priori* como $\frac{1}{\sqrt{\lambda}}$ en los subintervalos establecidos.

Dosis (D) en Gy	Probabilidad a priori p(D)	Nro. De dicéntricos esperados para el intervalo de confianza	P(3 dic./D)	p(D).p(3 dic/D)	Probabilidad a posteriori p(D) (P(Dosis/nro. de dicéntricos))
0,000	0,1103	1,00	0,0613	0,0068	0,05
0,020	0,0939	1,38	0,1102	0,0103	0,07
0,040	0,0831	1,76	0,1563	0,0130	0,09
0,060	0,0754	2,14	0,1922	0,0145	0,10
0,080	0,0695	2,52	0,2146	0,0149	0,10
0,100	0,0648	2,90	0,2237	0,0145	0,10
0,120	0,0609	3,28	0,2213	0,0135	0,09
0,140	0,0576	3,66	0,2103	0,0121	0,08
0,160	0,0549	4,04	0,1934	0,0106	0,07
0,180	0,0525	4,42	0,1732	0,0091	0,06
0,200	0,0503	4,80	0,1517	0,0076	0,05
0,220	0,0485	5,18	0,1304	0,0063	0,04
0,240	0,0468	5,56	0,1103	0,0052	0,03
0,260	0,0452	5,94	0,0919	0,0042	0,03
0,280	0,0439	6,32	0,0757	0,0033	0,02
0,300	0,0426	6,70	0,0617	0,0026	0,02
			SUMA	0,1485	1,00

La Tabla 2 muestra los valores calculados para la misma partición del intervalo de confianza, tomando las probabilidades *a priori* como $\frac{1}{\sqrt{\lambda}}$. La última columna son las probabilidades actualizadas por la observación realizada para los escenarios posibles considerados.

Se observa que las probabilidades *a posteriori* obtenidas, tomándolas todas iguales (Tabla 1) o según el modelo de Jeffreys (Tabla 2) resultan consistentes entre sí. En el primer caso, tomando como criterio para informar la dosis, la superación de 0,02 Gy (valor que representa el límite anual de dosis para trabajadores ocupacionalmente expuestos) se informa la dosis expresando que la persona presenta una probabilidad (chance) del 3% de no haber recibido dosis (“dosis cero”) o inferior al límite de dosis establecido (8%) y una chance del 97% de haber recibido una dosis inferior al límite superior del intervalo de confianza (0,29 Gy), si bien la probabilidad se concentra(66%) en el intervalo de [0,04; 0,18] Gy. En el segundo caso (modelo de Jeffreys), tomando el mismo criterio para informar la dosis, se informa la dosis expresando que la persona presenta una probabilidad del 5% de no haber recibido dosis (“dosis cero”) o inferior al límite de dosis establecido (12%) y una chance del 95% de haber recibido una dosis inferior al límite superior del intervalo de confianza (0,29 Gy), si bien la probabilidad se concentra (70%) en el intervalo de [0,02; 0,16] Gy. De manera que, en este caso particular, la

persona evaluada presenta una alta probabilidad de haber sido expuesta a dosis que superan los límites permitidos. Esta información permitirá contribuir a la toma de decisiones desde el punto de vista laboral.

CONCLUSIÓN

En los escenarios de exposición ocupacional, los principales problemas estadísticos que se presentan se deben al bajo número de aberraciones cromosómicas observadas, lo que determina que las incertidumbres en la evaluación de la dosis sean grandes. En términos prácticos, esta situación puede generar falsos positivos o falsos negativos, con el consecuente impacto en la toma de decisiones. La principal razón para estas complicaciones es el enfoque determinista de considerar los datos citogenéticos como “fijos”. Este enfoque clásico frecuentista toma en consideración sólo el daño cromosómico que ha sido identificado en una muestra particular y, como tal, no considera la naturaleza intrínsecamente estocástica de la inducción de aberraciones. Sin embargo, el resultado global de un análisis cromosómico es la combinación de la probabilidad de radioinducción de aberraciones y la chance de su detección. Este problema puede resolverse adoptando un enfoque bayesiano en el que se considera que las aberraciones pueden ser inducidas de una manera probabilística pero que podrían no ser detectadas. El marco bayesiano se centra en la inferencia de probabilidades y puede ser utilizado para calcular la verosimilitud (likelihood) de que haya sido recibida una dosis específica o que haya ocurrido una exposición superior a ciertos límites prescritos. Adicionalmente, el enfoque bayesiano permite al biodosimetrista considerar el conocimiento *a priori*.

De este modo, se prevé que con el enfoque bayesiano propuesto para informar las dosis en las que puede incurrir una persona expuesta a bajas dosis de radiación (escenarios de exposición ocupacional), la comunicación de los resultados de la dosimetría biológica pueda ser personalizada para ser adecuadamente comprendida por cualquier interlocutor.

Asimismo, es de destacar que esta metodología permite restringir el intervalo de dosis de exposición inicialmente considerado [0,00 ; 0,29] Gy, generando un nuevo intervalo [0,02 ; 0,16] Gy, dada la evaluación de las probabilidades (bajas) tanto para los escenarios de dosis más altas como más bajas, dentro de ese intervalo. Dado que se está trabajando en el límite de detección del ensayo y en el rango de dosis ocupacionales, es de esperar que la incertidumbre sea grande. De ahí la importancia de poder ajustar la información que se le da al especialista y a la propia persona presuntamente sobreexpuesta a la radiación, permitiendo una mejor determinación de la dosis en comparación con lo que hasta ahora se puede informar utilizando el método clásico.

REFERENCIAS

1. International Atomic Energy Agency, 2001. Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment: A Manual, Technical Reports Series 405. Vienna, IAEA.
2. International Organization for Standardization, 2004. Radiation Protection- performance criteria for service laboratories performing biological dosimetry by cytogenetics. Geneva, ISO 19238.
3. International Commission on Radiological Protection (ICRP) Publicación 103. Las Recomendaciones 2007 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica, editada por la Sociedad Española de protección Radiológica.
4. Wasserman, L. All of Statistics: A Concise Course in Statistical Inference Springer-Verlag, 2004.
5. Villegas, C. “On the representation of ignorance”. Journal of the American Statistical Association, 72(359):651-654, 1977.
6. Jeffreys, H. Theory of Probability, Oxford University Press, 1961.
7. Narsky, I. “Estimation of upper limits using a Poisson statistic”. Nuclear Instruments & Methods in Physics Research A-450: 444-455, 2000.