

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS

DEPARTAMENTO DE ESTRUCTURA DE LA MATERIA, FÍSICA TÉRMICA Y
ELECTRÓNICA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Código de TFG: ETE17

Teranóstica, una tendencia al alza en medicina nuclear

Theranostics, a rising trend in nuclear medicine

Supervisor: José Luis Contreras González

Gabriela Moreno Leguey

Grado en Física

Curso académico 2024-25

Convocatoria ordinaria

Calificación: 9.6

Resumen:

Este trabajo aborda el estudio de la teranóstica, una estrategia en medicina nuclear que integra diagnóstico y tratamiento utilizando radiofármacos capaces de emitir tanto partículas terapéuticas como señales detectables por imagen médica. Se explican los fundamentos físicos involucrados en la interacción de la radiación con la materia, el papel de los distintos tipos de desintegración nuclear y las propiedades necesarias que debe cumplir un radioisótopo para su aplicación clínica eficaz.

Con el objetivo de evaluar la distribución de dosis depositada en tejidos simulados, se emplea el programa *LegPy*, una herramienta basada en el método de Monte Carlo, para simular la interacción de electrones emitidos por los radioisótopos Lutecio-177 (^{177}Lu) y Terbio-161 (^{161}Tb) en esferas de agua que representan metástasis de diferentes tamaños. Se construyen espectros agregados a partir de datos del IAEA y se validan mediante comparación con resultados previos obtenidos por otros autores con herramientas de simulación diferentes.

Los resultados muestran una buena concordancia entre ambos conjuntos de datos, lo que confirma la validez del método y del uso de *LegPy* en el contexto de simulaciones dosimétricas simples para aplicaciones teranósticas. Se discuten además las principales fuentes de incertidumbre asociadas a los datos de entrada y al tratamiento estadístico empleado.

Abstract:

This work focuses on the study of theranostics, a strategy in nuclear medicine that combines diagnosis and therapy using radiopharmaceuticals capable of emitting both therapeutic particles and detectable signals for medical imaging. The physical principles governing radiation-matter interactions are explained, along with the key nuclear decay processes and the criteria that radioisotopes must meet to be effectively used in clinical settings.

To evaluate dose deposition in simulated tissues, the Monte Carlo-based software *LegPy* is used to simulate electron transport from Lutetium-177 (^{177}Lu) and Terbium-161 (^{161}Tb) within water spheres representing metastases of various sizes. Aggregated spectra were built from IAEA data and validated by comparison with previous results obtained by other authors using different simulation tools.

The results show good agreement between both data sets, confirming the validity of the method and supporting the use of *LegPy* for simplified dosimetric simulations in the context of theranostic applications. Main sources of uncertainty related to input data and statistical processing are also discussed.

Índice

1. Introducción	2
1.1. La medicina nuclear	2
1.2. Tipos de desintegraciones nucleares	3
1.3. Teranóstica en medicina nuclear	3
1.4. Curabilidad	4
1.5. Radioisótopos en teranóstica	6
2. Objetivos	7
3. Metodología	7
3.1. Radioisótopos	8
3.2. <i>LegPy</i> y el método de Monte Carlo	9
4. Resultados y discusión	11
4.1. ^{177}Lu	11
4.2. ^{161}Tb	14
4.3. Fuentes de incertidumbre	18
5. Conclusiones	19

1. Introducción

El tratamiento con radioisótopos es una técnica en auge en medicina nuclear, especialmente en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. En los últimos años, la aprobación de medicamentos como Pluvicto (aprobado en 2022) y Lutathera (aprobado en 2017) ha marcado un avance significativo en este campo, destacándose como terapias efectivas para el tratamiento de cáncer de próstata y tumores neuroendocrinos, respectivamente [1]. Estos tratamientos son un claro ejemplo de la teranóstica, un enfoque innovador que combina diagnóstico y tratamiento, utilizando el mismo compuesto para ambas funciones. Además, otros medicamentos basados en este principio están actualmente en fase de pruebas clínicas, lo que augura un futuro prometedor para la medicina personalizada y mínimamente invasiva.

1.1. La medicina nuclear

La medicina nuclear es una especialidad médica que utiliza elementos radiactivos, incluidos en radiofármacos, para diagnosticar y tratar diversas enfermedades. Se basa en el principio de que ciertas sustancias radiactivas pueden ser absorbidas por órganos o tejidos específicos del cuerpo, permitiendo obtener imágenes funcionales y realizar diagnósticos precisos o administrar tratamientos dirigidos.

El procedimiento a seguir consiste en lo siguiente. En primer lugar se administran radiofármacos al paciente, compuestos por un elemento radiactivo unido fuertemente a una molécula portadora, que actúa como trazador. A continuación, estos radiofármacos son captados por órganos o tejidos, acumulándose en la zona de interés según el metabolismo. Puesto que se fijan en esas zonas de interés, la radiación que emiten una vez dentro del organismo es mayoritariamente desde esa posición, lo que permite realizar, en último lugar, diagnóstico o terapia.

El funcionamiento del diagnóstico se realiza con fotones o positrones. Se basa en que la radiación emitida por los radiofármacos localizados llega hasta un detector, obteniéndose imágenes funcionales (que aportan información acerca del funcionamiento del órgano) mediante una reconstrucción tridimensional de la distribución de las moléculas trazadoras radiactivas a partir de diversas proyecciones. Existen dos técnicas fundamentales: el diagnóstico por fotones individuales usando cámaras gamma (SPET) y el diagnóstico por pares de fotones usando escáneres (PET). El SPET es más común y barato, pero menos sensible, y el PET tiene mayor sensibilidad, pero es más caro y complicado. Se emplean principalmente para diagnosticar enfermedades del corazón, detectar trastornos óseos, enfermedades neurológicas, como Alzheimer o epilepsia, y para detectar y monitorear el cáncer. Estas medidas de medicina nuclear se acompañan casi siempre de escáneres de rayos X para ver la anatomía.

Su uso terapéutico se realiza con electrones o partículas alfa. Consiste en que la radiación emitida puede afectar a pequeña o media escala a las células cercanas y de la zona en que se fijan los radiotrazadores, lo que se conoce como tratamiento con radioisótopos. El objetivo es la administración de altas dosis de radiación al tejido enfermo, minimizando lo máximo posible la dosis en los tejidos sanos adyacentes.

1.2. Tipos de desintegraciones nucleares

Los diferentes tipos de desintegración nuclear son [2]:

- Desintegración alfa (α). Consiste en núcleos de helio, compuestos por dos protones y dos neutrones. Aunque tienen relevancia en medicina nuclear, no se consideran en este trabajo.
- Desintegración beta (β). Consiste en electrones de alta velocidad que se originan en el núcleo. Sus propiedades son idénticas a las de los electrones atómicos. Otro tipo de radiación beta es la radiación de positrones, partículas de la misma masa que los electrones, pero con una unidad positiva de carga. Los electrones (β^-) son extremadamente importantes en medicina nuclear terapéutica, y los positrones (β^+) en diagnóstica (PET).
- Radiación gamma. Consiste en radiación electromagnética, normalmente de energía entre 100 keV y algunos MeV, nos referiremos a ella también como fotones.

Los espectros de electrones de los radioisótopos empleados en medicina nuclear terapéutica están compuestos por radiación beta, electrones Auger y de conversión interna (CI). Los electrones Auger son electrones emitidos por los átomos cuando un electrón de un nivel energético superior llena un vacío en un nivel inferior y la energía se transmite a un electrón de otra capa más externa que es expulsado del átomo. La conversión interna es un proceso nuclear en el que un núcleo decae electromagnéticamente y la energía se transfiere a un electrón atómico en lugar de a un fotón. Los electrones Auger tienen normalmente energías de transición atómicas, del orden de 10 – 20 keV; los electrones de conversión interna tienen energías del orden de cientos de keV; y los electrones del espectro beta alcanzan hasta energías nucleares, de varios MeV.

1.3. Teranóstica en medicina nuclear

La teranóstica o teragnóstica es el término, acuñado por John Funkhouseen en 1998 [3], utilizado para describir la técnica en medicina nuclear que permite realizar diagnóstico y terapia usando el mismo radiofármaco o dos muy similares. Aunque el término se empezó a usar a finales de los años 90, en medicina nuclear ya se aplicaba desde mucho antes, por ejemplo en el tratamiento del cáncer de tiroides con yodo radiactivo. En los últimos años, ha ganado mucha importancia dentro de la medicina personalizada, especialmente en el campo de la oncología.

En la actualidad, la teranóstica permite seleccionar a los pacientes más adecuados para ciertos tratamientos, basándose en los resultados de las imágenes médicas obtenidas previamente. Esto ha demostrado ser muy útil en algunos tipos de cáncer, como los tumores neuroendocrinos o el cáncer de próstata. De esta forma, se pueden ofrecer tratamientos más dirigidos, con mejores resultados y menores efectos secundarios. Algunos de los radiofármacos empleados actualmente son Xofigo, cuyo radioisótopo es el ^{223}Ra , empleado para metástasis óseas; Lutathera (^{177}Lu), usado para tumores neuroendocrinos NET; y Pluvicto (^{177}Lu), utilizado para cancer de próstata metastásico resistente a castración [4]. La Figura [1] muestra la respuesta de un paciente tras dos ciclos de Lu-PSMA, radiofármaco compuesto por el trazador PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen) y el radionúclido terapéutico ^{177}Lu .

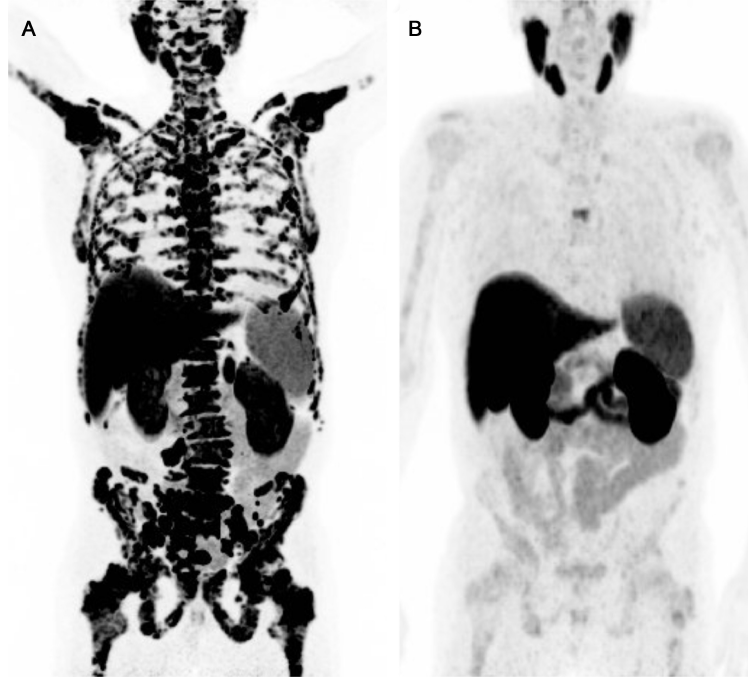


Figura 1: Paciente de 73 años con una respuesta parcial espectacular tras dos ciclos de Lu-PSMA. Las imágenes de ^{18}F -PSMA-PET/CT muestran la carga tumoral antes (A) y un mes después del segundo ciclo (B) [5].

De cara al futuro, se espera que la teranóstica siga creciendo, con el desarrollo de nuevos radiofármacos. También se está estudiando su uso en fases más tempranas de la enfermedad. Todos estos avances están haciendo que los profesionales de medicina nuclear tengan que adaptar su formación, adquiriendo más conocimientos clínicos y participando de forma más activa en el manejo de los pacientes, especialmente en el entorno oncológico. En resumen, la teranóstica representa uno de los pilares del futuro de la medicina personalizada en oncología [6].

1.4. Curabilidad

Uno de los principales motivos por los cuales los tumores malignos representan una amenaza grave para la salud es su capacidad para generar metástasis en órganos alejados del lugar de origen. Estas metástasis, especialmente cuando son múltiples, heterogéneas y de diferentes tamaños, suelen ser imposibles de extirpar quirúrgicamente o de tratar mediante radioterapia externa. En estos casos, el tratamiento debe basarse en métodos como la quimioterapia, la inmunoterapia o el tratamiento con radioisótopos.

La terapia con radioisótopos se basa en la administración de radiofármacos que se fijan preferentemente a células tumorales. Su principal ventaja es la selectividad, ya que permiten concentrar la radiación sobre los tejidos tumorales, minimizando el daño en células sanas. Sin embargo, esta misma radiación puede afectar a otros órganos, causando efectos secundarios.

La eficacia de la terapia con radioisótopos depende significativamente del tamaño del tumor o de las metástasis. Para eliminar una célula tumoral mediante radiación, es necesario alcanzar una dosis mínima letal. Si esta dosis no se alcanza, la célula puede reparar el daño y seguir proliferando.

En la terapia dirigida con radioisótopos, la cantidad de energía depositada en el tumor depende de cuántas células expresan el marcador al que se fija el radiofármaco, que depende del tamaño del tumor. Sin embargo, no toda la energía emitida se queda dentro del tumor: esto depende del rango de penetración de las partículas emitidas. En tumores pequeños, gran parte de la energía escapa de su volumen, reduciendo la dosis efectiva absorbida y, por tanto, la probabilidad de curación. Por ello, en muchos casos es deseable que el depósito de energía sea tan local como se pueda lograr. Los emisores de partículas de corto alcance (alfa o electrones de baja energía) son más eficaces para eliminar metástasis pequeñas, porque concentran la dosis en un volumen muy localizado. Por el contrario, en tumores grandes, donde no todas las células captan el radiofármaco, puede ser más ventajoso utilizar radioisótopos de mayor alcance.

La Figura [2] muestra una gráfica (de confección propia, empleando los datos del NIST [7]) que representa el rango CSDA (Continuous Slowing Down Approximation) de los electrones en agua como función de su energía. Esta gráfica representa la distancia promedio que un electrón recorrería si perdiera su energía de manera continua avanzando en línea recta, sin grandes dispersiones. Es útil para entender las energías necesarias en teranóstica para tratar tumores de diferentes tamaños ya que se puede ver dónde depositan electrones de diferentes energías dicha energía. En realidad, la distancia a la que llegan es algo menor, ya que realmente los electrones no avanzan en línea recta, pero esta aproximación permite hacer el cálculo de forma más sencilla. En la gráfica se muestran también el diámetro medio celular, $\sim 10 \mu\text{m}$, que indica que los electrones que dejan toda su energía en una distancia menor al diámetro de una célula son aquellos correspondientes a energías menores de $\sim 0,02 \text{ MeV}$; y la energía media aproximada de la radiación beta en los radioisótopos que estudiaremos, $\sim 0,15 \text{ MeV}$, que corresponde a un mayor rango, $\sim 0,03 \text{ cm}$. La energía media de los electrones Auger, en nuestro caso, es menor que 10 keV , que es la energía mínima que proporcionan los datos del NIST, por lo que no es posible mostrar el rango en la gráfica. Sin embargo, observando la tendencia de la gráfica, según la cual electrones de menores energías tienen un menor rango, se puede afirmar que su rango va a ser menor que el diámetro celular. Es por esto que la función de los electrones Auger es extremadamente importante, ya que depositan su energía en una distancia muy pequeña, pudiendo afectar a las células en las que se ha fijado el trazador.

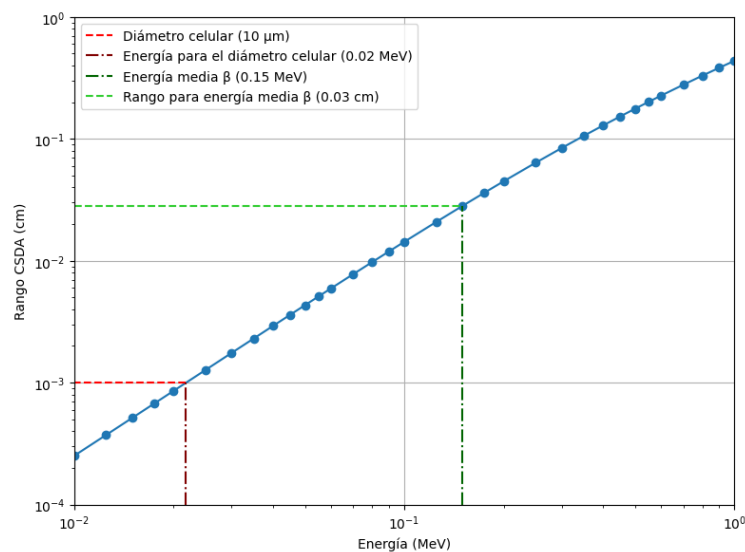


Figura 2: Rango CSDA de los electrones en agua.

Además del efecto directo de la radiación, también existen efectos secundarios beneficiosos que contribuyen a la curación: el efecto “bystander”, en el que la muerte de una célula provoca la liberación de señales que dañan células cercanas; y la activación del sistema inmunitario, que puede reconocer y destruir células tumorales afectadas por el tratamiento o que compartan antígenos con las células destruidas.

Por tanto, la curabilidad en terapia con radioisótopos no depende únicamente de la dosis total administrada, sino también de factores físicos, biológicos e inmunológicos. Elegir el radioisótopo adecuado, según el tamaño, la distribución y la heterogeneidad del tumor, y considerar cómo afecta ese radioisótopo en concreto al tumor, resulta fundamental para maximizar la probabilidad de éxito.

1.5. Radioisótopos en teranóstica

Para que un radioisótopo pueda ser empleado en tratamiento, debe tener las siguientes propiedades:

- Vida media adecuada. Su vida media debe ser del orden de algunas horas a varios días, para conseguir que el radioisótopo emita la mayor parte de su radiación durante el tiempo en que está presente en el tejido objetivo. No puede ser demasiado corta (minutos), ya que en ese caso, se podría liberar la mayor parte de su radiación antes de llegar al tumor, de forma que no solo no se irradiaría la zona enferma, sino que además se irradiarían zonas sanas. Además también son inconvenientes por cuestiones técnicas, ya que deben ser producidos muy cerca del lugar de uso. Tampoco es conveniente que sea demasiado larga (decenas de días), porque la radiación no se concentra lo suficientemente rápido en el tumor, y por tanto se reduce el daño terapéutico eficaz. Además el paciente debería estar aislado durante un tiempo largo.
- Radiación adecuada. Como se ha comentado antes, para realizar terapia es necesario que el radioisótopo emita electrones. Para que pueda ser empleado en teranóstica hace falta además que él mismo emita fotones o positrones, de forma que se pueda ver en imagen, lo cual es muy difícil. Otra opción es que pueda formar un “par teranóstico”. Esto es un par de radioisótopos que puedan insertarse con el mismo radiofármaco, de forma que uno de los dos sirva para terapia (porque emite electrones) y otro para diagnóstico (porque emite fotones o positrones).
- Energía. En terapia, la energía de los electrones tiene distintos efectos. Radioisótopos que emiten electrones de energías más altas, irradiarán zonas de mayor tamaño, mientras que aquellos que emiten electrones de energías más bajas, zonas de menor tamaño. Escoger el radioisótopo adecuado en términos de energía es crucial, ya que las metástasis tienen tamaños variables y por tanto algunos radioisótopos tendrán mayor eficacia que otros en cada caso.
- Propiedades químicas para poder integrarse en radiofármacos. Los radiofármacos se constituyen de uno o varios radioisótopos y de compuestos biológicos. Es necesario que los radioisótopos empleados tengan las propiedades adecuadas de forma que se puedan incorporar al radiofármaco manteniendo sus propiedades radiativas sin suponer un peligro dentro del organismo. Una forma de incorporar el radioisótopo es mediante quelatos. Un quelato es una sustancia formada por la unión de un metal con una molécula orgánica, llamada ligando. Esta molécula envuelve al metal formando un anillo cerrado, lo que lo estabiliza mediante enlaces de coordinación. Al “encerrar” el metal, el ligando ayuda a que este se mantenga activo y disponible para su función dentro del organismo, sin que reaccione de manera no deseada [8].

2. Objetivos

Los objetivos de este trabajo son los siguientes. El primero es introducir el concepto de teranóstica dentro del campo de la medicina nuclear, explicando cómo se combinan diagnóstico y tratamiento en una sola estrategia basada en radiofármacos. El segundo es estudiar la relación entre las propiedades de los elementos usados en el tratamiento con radioisótopos, y la radiación impartida a tumores de distintos tamaños usando un modelo simple y dos de los radioisótopos más prometedores. El tercero, es evaluar la aplicabilidad del código de simulación *LegPy* en teranóstica, comparando sus resultados con datos reportados en publicaciones del campo.

3. Metodología

En primer lugar se leyeron varios artículos y publicaciones para entender en qué consiste la teranóstica y realizar una introducción al tema.

En segundo lugar se realizó un proceso de búsqueda en las bases de datos del International Atomic Energy Agency (IAEA) para localizar los espectros pertinentes de los dos radioisótopos mencionados anteriormente [9]. Dichos espectros comprenden varios tipos de procesos de desintegración: β^- , electrones Auger y de conversión interna, radiación gamma y rayos X. La magnitud física considerada en dichos espectros es la distribución de la radiación emitida por el radioisótopo en función de la energía de la misma. De todos ellos fueron seleccionados únicamente la radiación β^- , los electrones Auger y los electrones de conversión interna, es decir, todos los electrones, debido a que son las partículas que depositan la energía localmente. Una forma de completar este trabajo sería incluir el espectro de los fotones. El espectro β^- es un continuo, mientras que los electrones Auger y de conversión interna tienen picos bien definidos a diferentes energías. Asimismo el espectro beta se proporciona como una distribución de densidad de probabilidad continua, mientras que para los electrones Auger y de conversión interna, los datos son las energías de las líneas y sus intensidades en porcentaje. Por ello fue necesario un tratamiento preliminar de los datos espectrales. En primer lugar se convirtió la distribución espectral beta en un histograma con espaciado uniforme, sobre el se sumaron las intensidades de los valores discretos normalizadas al tamaño del canal. Se obtuvo como resultado un histograma con espaciado constante de 1 keV, normalizado al número total de electrones emitidos por desintegración.

En tercer lugar, se realizó una comparación de control entre los datos empleados en el presente trabajo y los utilizados por Hindie et al. en [10], ya que en dicho artículo se utiliza una base de datos diferente, concretamente la del Committee on Medical Internal Radiation Dose (MIRD) [11]. Para ello se representaron los datos procedentes del IAEA y se realizó una comparación visual con la Figura 3 de [10]. En estas gráficas aparecen representados en diferentes colores el espectro beta, electrones Auger y de conversión interna, de forma que se pudieron comparar la intensidad y posición de los picos y del espectro continuo. Este paso es importante para comprobar que los datos iniciales son lo suficientemente similares y descartar que discrepancias finales se deban a diferencias entre datos brutos.

En cuarto lugar se realizó un tratamiento más completo de los datos del IAEA previamente testeados. Sumando las intensidades de las energías de los espectros beta, Auger y de conversión interna se construyó un espectro agregado de intensidad de dicha radiación en función de la energía. Se presentan de modo agregado porque para el análisis posterior no es relevante cuál es el proceso que origina la radiación. Además, tras este paso, el espectro resultante tiene ya un equiespaciado en las energías, necesario porque la simulación de Monte Carlo posterior requiere dicho formato.

En quinto lugar se realizó una simulación para calcular la dosis por desintegración depositada en esferas de agua de diferentes diámetros. La dosimetría es fundamental para cuantificar la radiación absorbida por la materia y en particular el efecto sobre las células. Se definen varios tipos de dosis, cada una con un propósito y unidad específica. Los tipos más relevantes son: la dosis absorbida, que es la energía depositada por unidad de masa en un tejido, cuya unidad son los Grays, Gy, equivalentes a un Julio por kilogramo de masa; la dosis equivalente, que es la dosis absorbida ponderada por el tipo de radiación (porque algunas radiaciones, como los neutrones o las partículas alfa, son más dañinas que otras); y la dosis efectiva, que es la dosis equivalente ponderada por la sensibilidad biológica de los órganos y tejidos afectados [12]. En este trabajo se calcula la dosis absorbida. Por otro lado, las esferas representan metástasis de distintos tamaños, y se emplea agua como medio ya que es el principal componente de las células y por tanto es una descripción suficientemente apropiada para nuestros propósitos. Esta simulación se realizó con el programa *LegPy*, que se basa en el método de Monte Carlo. Los resultados son objeto de análisis en la sección de Resultados y discusión.

3.1. Radioisótopos

Los radioisótopos empleados son el ^{177}Lu y el ^{161}Tb . Fueron escogidos por la relevancia que tienen en este campo. A continuación se exponen algunas de sus características relevantes.

- El ^{177}Lu pertenece al grupo de los lantánidos (tierras raras) y forma iones trivalentes. Tiene una vida media de 6,65 días y emite radiación β^- , con una energía máxima de 497 keV; electrones Auger de bajas energías, menores de 100 keV; electrones de conversión interna, de energías menores a 350 keV; y rayos gamma, cuyos picos más intensos corresponden a energías de 113 keV y 208 keV [9]. Se trata de un isótopo completamente sintético, y hay dos formas de producirlo: la ruta directa y la indirecta [13].

La ruta directa $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ consiste en la irradiación de un blanco enriquecido en ^{176}Lu con neutrones térmicos en un reactor nuclear de alto flujo de neutrones. Este tipo de reactores es necesario ya que la reacción tiene una sección eficaz pequeña y hace falta un gran flujo. Al ser un tipo de reactor muy concreto, hay pocos lugares en el mundo donde se puede producir el radioisótopo. Posteriormente el material se purifica. El producto final contiene hasta un 0,07% de ^{177}Lu . Las ventajas de esta ruta son su eficiencia y el bajo coste del material inicial, pero tiene la desventaja de la creación de una pequeña fracción del isótopo metaestable ^{177m}Lu de 160 días de vida media, que puede suponer un problema de seguridad radiológica en la gestión de residuos radiactivos y una amenaza para la salud del paciente.

La ruta indirecta, $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ consiste en la irradiación de un blanco enriquecido en ^{176}Yb con neutrones térmicos en un reactor nuclear. A continuación se purifica el material, separando el ^{177}Lu del ^{176}Yb . La principal ventaja de esta ruta es que el producto final no contiene ^{177m}Lu ni ^{176}Lu , pero el proceso es mucho menos eficiente y el material inicial es considerablemente más caro.

- El ^{161}Tb también pertenece al grupo de los lantánidos (tierras raras) y también forma iones trivalentes. Tiene una vida media de 6,89 días y emite radiación β^- , con una energía máxima de 593 keV; electrones Auger de bajas energías, menores de 50 keV; electrones de conversión interna, de energías menores a 100 keV; y gamma, cuyos picos más intensos corresponden a energías de 26 keV y 49 keV [9]. Su producción consiste en la irradiación de un blanco enriquecido en ^{160}Gd con neutrones térmicos en un reactor nuclear, seguida de la separación del ^{161}Tb obtenido de las impurezas [14].

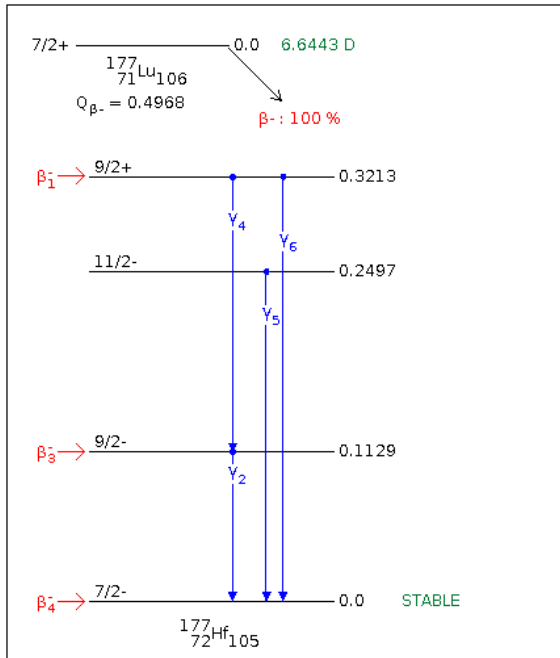


Figura 3: Diagrama de niveles del ^{177}Lu .
[15]

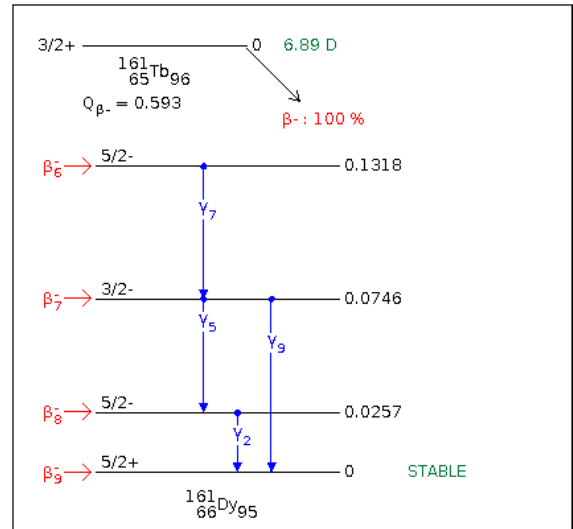


Figura 4: Diagrama de niveles del ^{161}Tb .
[15]

Se puede comprobar como ambos isótopos cumplen las especificaciones detalladas anteriormente: tienen una vida media de 6-7 días y son “autosuficientes” como radioisótopo teranóstico en un radiofármaco, ya que emiten tanto electrones como fotones. Como ambos son tierras raras y forman iones trivalentes pueden ser fácilmente quelados con ligandos como DOTA (ácido dietilentriamino-pentaacético) para su vinculación a anticuerpos o péptidos [14].

3.2. *LegPy* y el método de Monte Carlo

Para la simulación se empleó el programa *LegPy* (Low Energy Gamma in Python), un paquete de simulación Monte Carlo desarrollado en Python, diseñado para modelar el transporte de rayos gamma y electrones a través de diversos medios materiales. Su objetivo principal es educativo, permitiendo, por ejemplo, visualizar cómo se comportan las partículas al interactuar con la materia. A través de simulaciones basadas en el método de Monte Carlo, *LegPy* genera trayectorias individuales de partículas, mostrando de forma gráfica cómo avanzan y se dispersan antes de detenerse (Figura [5]). El programa admite diferentes medios (homogéneos o con interfaces entre dos materiales) y geometrías (cilindros, ortoedros, esferas). En este trabajo, se ha utilizado agua como medio, una geometría esférica y un rayo (beam) isotrópico compuesto únicamente por electrones. Cabe destacar que el algoritmo ignora procesos como la producción de pares y la emisión de radiación de frenado (Bremsstrahlung), lo que limita su aplicabilidad a energías bajas [16].

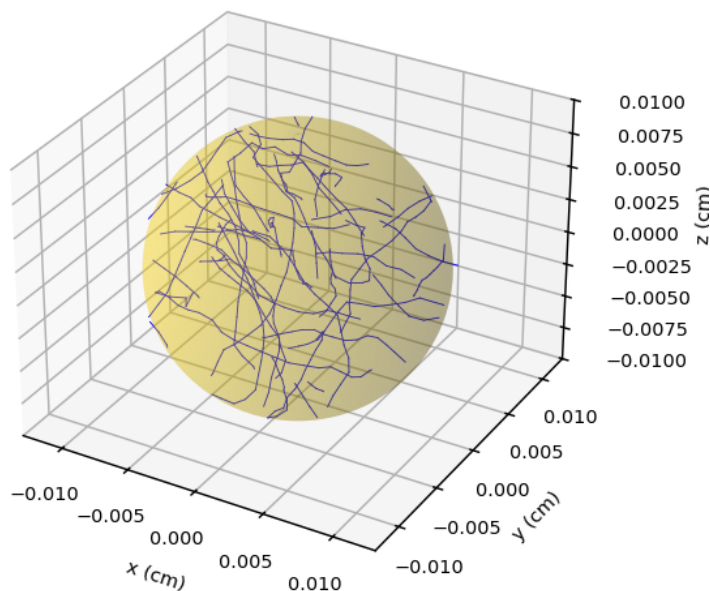


Figura 5: Trazas de los electrones de energía media $E = 0,133$ MeV generados uniformemente dentro de una esfera de agua de diámetro $D = 100 \mu\text{m}$ en la simulación de Monte Carlo (comunicación personal de Víctor Moya, 2025)

Como hemos dicho *LegPy* usa el método de Monte Carlo. Se llama así, de forma general a cualquier técnica que utilice números aleatorios para resolver problemas, que pueden ser difíciles de abordar mediante métodos deterministas. Habitualmente consiste en simular múltiples veces un proceso aleatorio, realizando *experimentos virtuales* y promediar los resultados para obtener una estimación de la solución. Por ejemplo, para calcular el área de una figura compleja se generan puntos aleatorios dentro de otra sencilla que la contenga y se calcula la fracción de puntos que caen dentro de la figura buscada. Este enfoque es especialmente útil en física médica para simular el movimiento de partículas de alta energía en un medio, donde interactúan y pierden energía de forma aleatoria, permitiendo estimar dosis absorbidas, distribuciones espaciales de energía y otros parámetros relevantes en tratamientos de radioterapia y medicina nuclear [16]. La capacidad de modelar procesos estocásticos complejos con precisión hace que este método sea una herramienta extremadamente útil en la investigación y práctica clínica.

El código es una librería desarrollada en Python en el departamento EMFTEL de la UCM. Usa aproximaciones sencillas para el seguimiento de electrones y fotones de energías en el rango entre keVs y algunos MeVs. En nuestro caso hemos usado cuadernos Google Colab ya desarrollados que llaman a clases y funciones de *LegPy*, los hemos modificado y revisado para adaptarlos al problema y hemos desarrollado algunos nuevos auxiliares. Para los cálculos de dosis que se presentan en este trabajo los cuadernos generan electrones homogéneamente dentro de esferas de agua de distintos radios, con energías aleatorias dentro de los espectros con que alimentamos al programa. Luego mediante el método de Monte Carlo siguen estos electrones con un paso muy pequeño comparado al rango CSDA de los electrones a las energías consideradas hasta que abandonan la esfera. Finalmente acumulan la energía depositada en las esferas, la promedian y la dividen por la masa de la esfera.

4. Resultados y discusión

4.1. ^{177}Lu

La Figura [6] muestra el espectro de energía del ^{177}Lu según los datos del IAEA (a) y según los datos del MIRD (b). Ambas gráficas muestran en rojo el espectro beta, en azul los electrones de conversión interna y en verde los electrones Auger. Se despreciaron las intensidades menores a 10^{-4} , al igual que en [10].

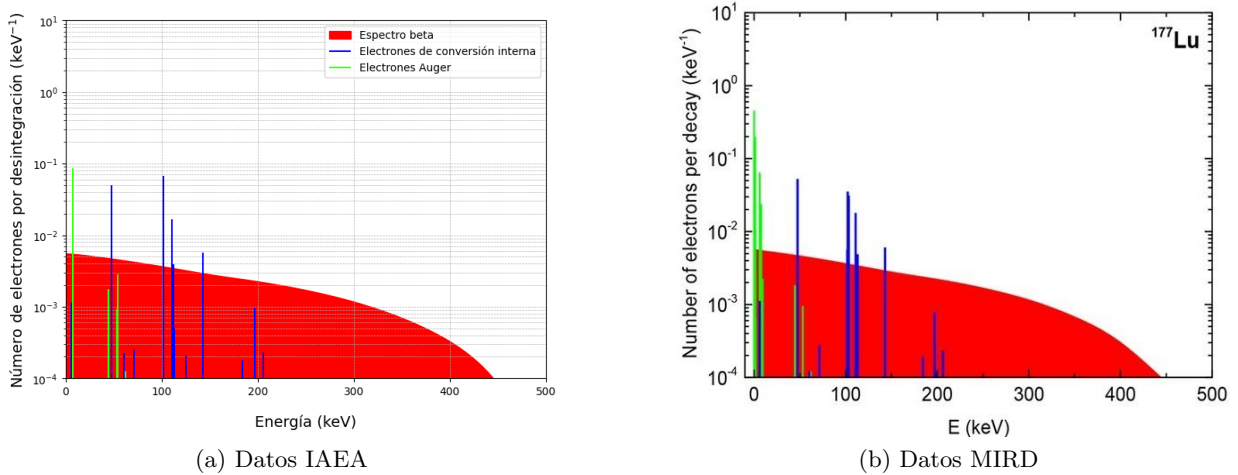


Figura 6: Espectro de energía del ^{177}Lu según los datos del IAEA y del MIRD [10].

Como se explicó en la sección de Metodología, el propósito detrás de la construcción de la gráfica con los datos del IAEA es realizar una comparación con los datos del MIRD, para comprobar que son lo suficientemente similares y descartar que posibles discrepancias finales se deban a diferencias entre datos brutos. Se puede observar que ambas gráficas son bastante similares, aunque hay algunas diferencias. La principal consiste en que, según los datos del MIRD existen varios picos correspondientes a electrones Auger de bajas energías, con número de electrones por desintegración no despreciables, que sin embargo no aparecen en los datos del IAEA. También varía ligeramente el número de electrones por desintegración de algunos picos correspondientes a electrones de conversión interna. Por último, no se observan diferencias entre los espectros beta según ambas bases de datos. Más adelante se calculan varias energías e intensidades para una comparación más detallada.

A pesar de las pequeñas discrepancias entre ambos espectros, son lo suficientemente similares como para emplear los datos del IAEA en la simulación.

Con los datos del IAEA se construyó el espectro agregado, como se explicó previamente en la sección de Metodología. Para ello se desarrolló un programa, *Build Spectrum*, que construye un histograma de energías de electrones para un nucleido a partir de sus distribuciones de probabilidad discretizadas. Añade el espectro beta (continuo), así como los espectros de electrones de conversión interna y Auger (discretos). Finalmente, reagrupa el histograma en uno nuevo con un rango y un número de bins especificados, en este caso 50 bins y con una energía máxima de 600 keV. La Figura [7] muestra la gráfica del histograma: en azul el espectro beta con el nuevo número de bins, y en rojo la suma del espectro beta, electrones Auger y de conversión interna, también con el nuevo número de bins.

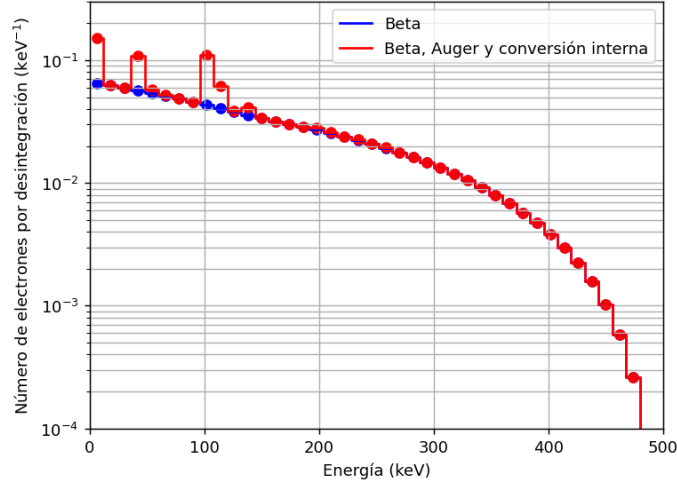


Figura 7: Histograma del espectro agregado del ^{177}Lu a partir de los datos del IAEA.

A continuación se compararon algunos parámetros calculados a partir de los datos en bruto del IAEA, los datos en bruto del MIRD (o proporcionados por la Tabla 1 de [10]) y los del histograma del espectro agregado. El motivo de esta comparación fue, una vez más, validar que los datos del IAEA eran lo suficientemente parecidos a los empleados en [10], pero también comprobar que, al agregar los espectros en el histograma, aunque inevitablemente se perdiese precisión, las características principales del espectro se mantuviesen. En la Tabla [1] se muestran la energía media por electrón (E por electrón) y por desintegración (E por desintegración), y el número de electrones emitidos por desintegración (que relaciona las energías anteriores), para el espectro beta (β), electrones Auger y de conversión interna (AUCI), y el espectro completo (total). En el caso del espectro beta, sólo se emite un electrón por desintegración por lo que la energía media de los electrones beta y la energía media por desintegración son la misma.

^{177}Lu	MIRD	IAEA	Histograma
$E(\beta)$ por electrón (keV)	133.3	133.85	133.85
# electrones β por desintegración	1.00	1.003	1.003
$E(\text{AUCI})$ por electrón (keV)	56.7	57.42	57.42
$E(\text{AUCI})$ por desintegración (keV)	13.1	13.78	13.78
# electrones AUCI por desintegración	0.23	0.24	0.24
$E(\text{total})$ por electrón (keV)	120.1	-	118.89
$E(\text{total})$ por desintegración (keV)	147.9	-	147.42
# electrones totales por desintegración	1.23	1.24	1.24

Tabla 1: Energías medias y número de electrones por desintegración del espectro beta, electrones Auger y de conversión interna, y totales, según datos del MIRD, IAEA y el espectro agregado del ^{177}Lu .

En la desintegración del ^{177}Lu se emiten de media 1.23 - 1.24 electrones, con una energía media de 120 keV, aproximadamente. Al igual que con la comparación visual de espectros de la Figura [6], la conclusión a la que se llegó comparando estos parámetros fue que las bases de datos sí eran lo suficientemente similares y que el tratamiento para construir el espectro agregado no modifica los parámetros característicos del espectro, por lo que es válido.

Una vez construido el espectro agregado, se introdujo en la simulación de Monte Carlo. La simulación se realizó para $n = 200000$ electrones y los resultados obtenidos fueron la dosis por desintegración, a partir de la cual se calculó la dosis por desintegración por μm^3 . Estos resultados se compararon con los de la Tabla 3 de [10]. Las Figuras [8] y [9] muestran dicha comparación entre los resultados obtenidos en este trabajo, empleando *LegPy* (cruces rojas) y los obtenidos en [10] (puntos azules).

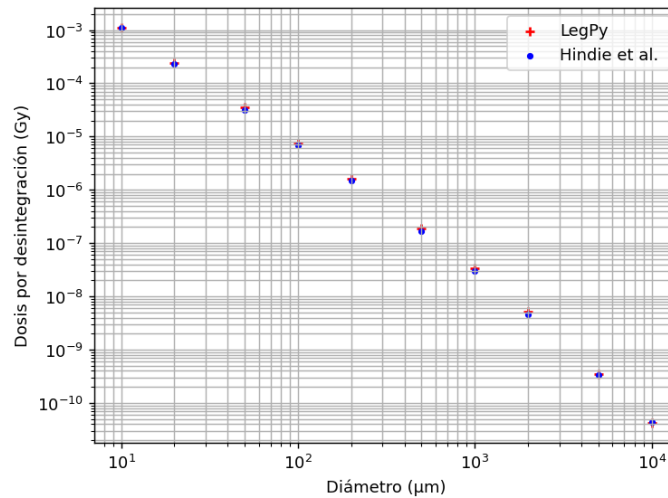


Figura 8: Dosis por desintegración del ^{177}Lu en función del diámetro de la esfera.

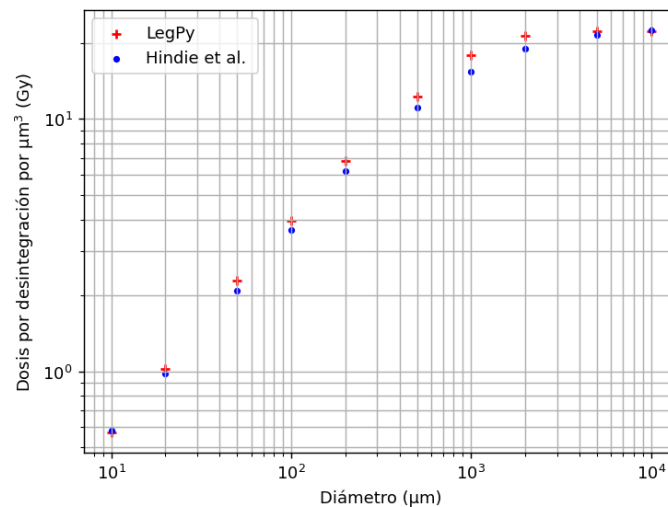


Figura 9: Dosis por desintegración por μm^3 del ^{177}Lu en función del diámetro de la esfera.

La Figura [8] muestra la dosis total por desintegración, mientras que la Figura [9] normaliza esa dosis por el volumen de la esfera, lo que ayuda a comparar mejor entre distintos tamaños, ya que en la primera gráfica los marcadores se encuentran muy juntos, debido a que el intervalo que abarca el eje vertical es muy grande en comparación con la segunda gráfica.

La Figura [8] muestra que la dosis disminuye al aumentar el diámetro de la esfera. Al aumentar el volumen hay menos energía por unidad de volumen, por lo que a mayor diámetro, menor dosis. Por tanto, la dosis cae aproximadamente como R^{-3} .

La Figura [9] muestra que la dosis para una densidad uniforme de radioisótopo (una desintegración por μm^3) aumenta al aumentar el diámetro de la esfera. Esto se puede explicar de la siguiente forma. Las trayectorias de los electrones generados se salen del volumen de las esferas más pequeñas, depositando parte de su energía fuera de ellas, y por tanto dejando una menor dosis en ese volumen; mientras que para los diámetros grandes, la trayectoria no alcanza a salirse de la esfera y toda la energía queda dentro de ella, alcanzándose una dosis mayor. Se puede ver como las esferas pequeñas quedan infradosificadas, mientras que para los tres diámetros más grandes se alcanza la saturación, de ahí la estabilización que se observa.

Al comparar los resultados obtenidos con *LegPy* (cruces rojas) con los de [10] (puntos azules), se observa que en la mayoría de los casos *LegPy* da valores un poco más altos, sobre todo en los diámetros intermedios. La diferencia más significativa es para el diámetro de $1000 \mu\text{m}$ y es del 10 %. Solo para el diámetro más pequeño queda el resultado de *LegPy* ligeramente por debajo del de [10]. La forma general de la curva es muy parecida, lo que indica que el comportamiento físico está bien representado, y el acuerdo, como hemos dicho, mejor del 10 %.

4.2. ^{161}Tb

La Figura [10] muestra el espectro de energía del ^{161}Tb según los datos del IAEA (a) y según los datos del MIRD (b). Ambas gráficas muestran en rojo el espectro beta, en azul los electrones de conversión interna y en verde los electrones Auger. De nuevo se despreciaron las intensidades menores a 10^{-4} .

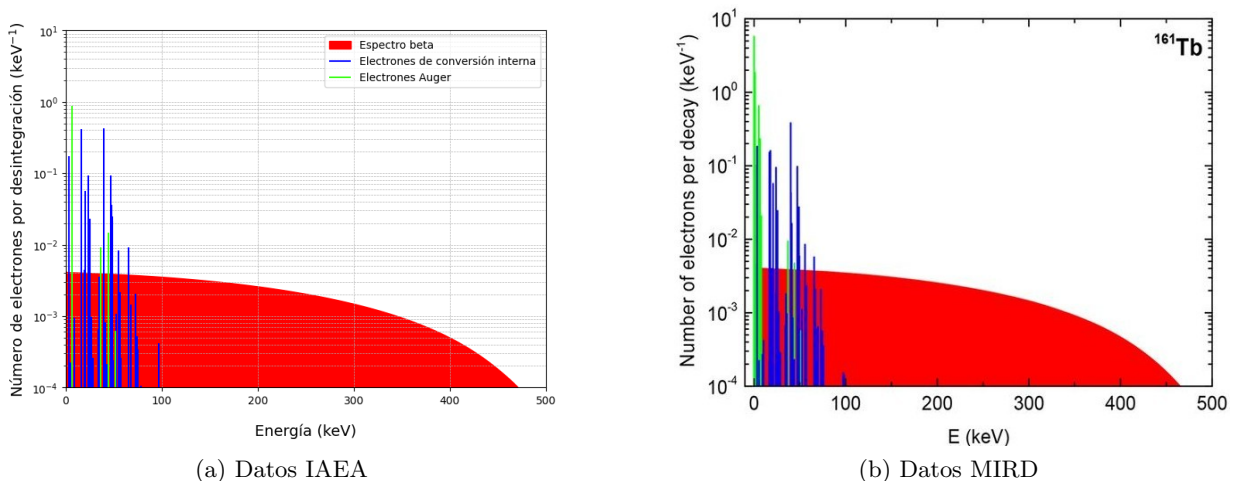


Figura 10: Espectro de energía del ^{161}Tb según los datos del IAEA y del MIRD [10].

Al igual que sucedía con el ^{177}Lu , ambas gráficas son bastante similares, pero hay algunas diferencias. Ocurre de nuevo que los datos del IAEA no incluyen algunos picos no despreciables correspondientes a electrones Auger de bajas energías que sí incluyen los datos del MIRD. Al haber muchos más picos correspondientes a electrones de conversión interna, es difícil hacer una comparación precisa de todos los picos según ambas bases de datos, pero aparte de algunas discrepancias en el número de electrones por desintegración, son bastante similares. Por último, no se observan diferencias entre los espectros beta, al igual que sucedía con el ^{177}Lu . Más adelante se calculan varias energías e intensidades para una comparación más detallada.

En este caso también se consideró que los datos eran lo suficientemente similares como para emplear los datos del IAEA en la simulación, a pesar de las diferencias.

Con los datos del IAEA se construyó el espectro agregado de la misma forma que para el ^{177}Lu . La Figura [11] muestra la gráfica del histograma: en azul el espectro beta con el nuevo número de bins, y en rojo la suma del espectro beta, electrones Auger y de conversión interna, también con el nuevo número de bins.

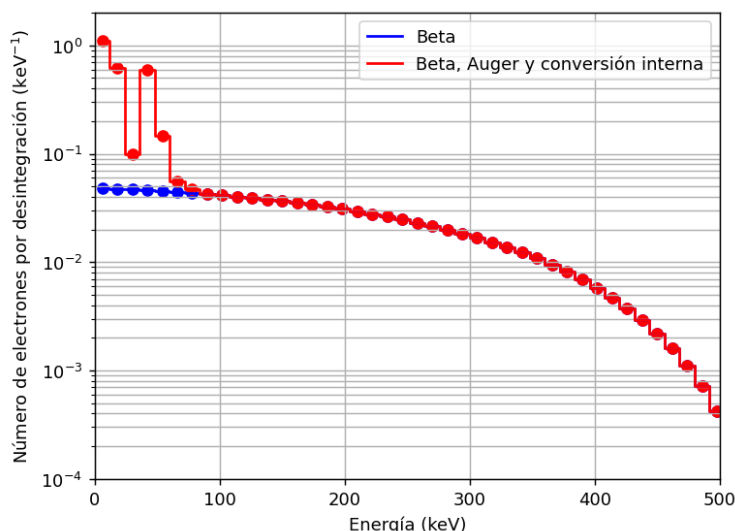


Figura 11: Histograma del espectro agregado del ^{161}Tb a partir de los datos del IAEA.

A continuación se compararon los mismos parámetros que para el ^{177}Lu , calculados a partir de los datos en bruto del IAEA, los datos en bruto del MIRD (o proporcionados por la Tabla 1 de [10]) y los del histograma del espectro agregado. En la Tabla [2] se muestran la energía media por electrón (E por electrón) y por desintegración (E por desintegración), y el número de electrones emitidos por desintegración, para el espectro beta (β), electrones Auger y de conversión interna (AUCI), y el espectro completo (total). Para el espectro beta, sucede lo mismo que con el ^{177}Lu : la energía media por electrón y la energía media por desintegración son la misma, porque el número de electrones por desintegración es 1.

^{161}Tb	MIRD	IAEA	Histograma
$E(\beta)$ por electrón (keV)	154.3	155.75	155.76
# electrones β por desintegración	1	1.011	1.011
$E(\text{AUCI})$ por electrón (keV)	18.51	19.85	19.85
$E(\text{AUCI})$ por desintegración (keV)	41.46	46.45	46.45
# electrones AUCI por desintegración	2.24	2.34	2.34
$E(\text{total})$ por electrón (keV)	62.5	-	60.56
$E(\text{total})$ por desintegración (keV)	202.5	-	202.27
# electrones totales por desintegración	3.24	3.35	3.34

Tabla 2: Energías medias y número de electrones por desintegración del espectro beta, electrones Auger y de conversión interna, y totales, según datos del MIRD, IAEA y el espectro agregado del ^{161}Tb .

En la desintegración del ^{161}Lu se emiten de media 3.24 - 3.35 electrones, con una energía media de 202 keV, aproximadamente. De nuevo, al igual que con la comparación visual de espectros de la Figura [10], la conclusión a la que se llegó comparando estos parámetros fue que las bases de datos sí eran lo suficientemente similares y que el tratamiento para construir el espectro agregado no modifica los parámetros característicos del espectro, por lo que es válido. Las diferencias entre parámetros son más significativas que las que había para el ^{177}Lu , pero siguen siendo muy similares.

Una vez construido el espectro agregado, se introdujo en la simulación de Monte Carlo. La simulación se realizó para $n = 200000$ electrones y los resultados obtenidos fueron la dosis por desintegración, a partir de la cual se calculó la dosis para una desintegración por μm^3 . Estos resultados se compararon con los de la Tabla 3 de [10]. Las Figuras [12] y [13] muestran dicha comparación entre los resultados obtenidos en este trabajo, empleando *LegPy* (cruces rojas) y los obtenidos en [10] (puntos azules).

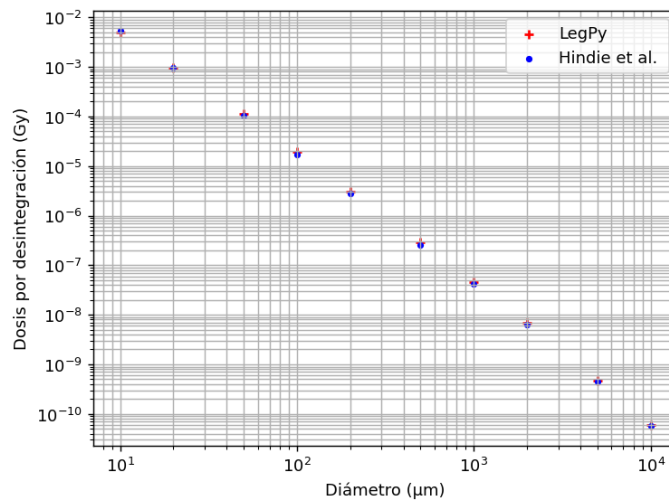


Figura 12: Dosis por desintegración del ^{161}Tb en función del diámetro de la esfera.

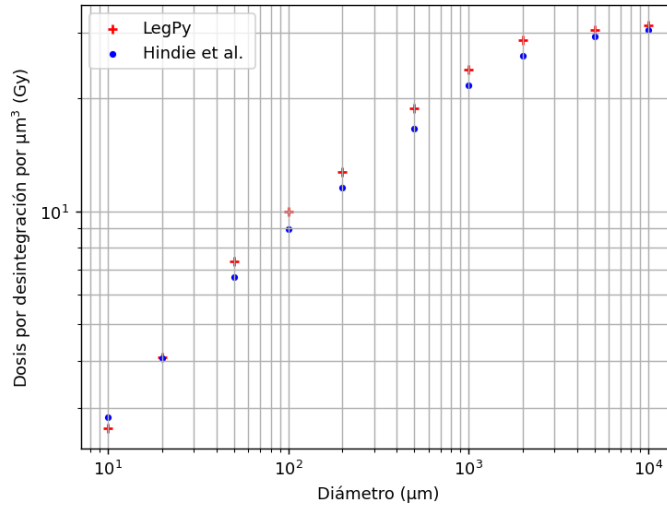


Figura 13: Dosis por desintegración por μm^3 del ^{161}Tb en función del diámetro de la esfera.

La Figura [12] muestra la dosis total por desintegración, mientras que la Figura [13] normaliza esta dosis por el volumen de la esfera.

La tendencia es la misma que para el caso del ^{177}Lu en ambas gráficas, al igual que el motivo: la dosis disminuye al aumentar el diámetro (Figura [12]), mientras que la dosis por μm^3 aumenta al aumentar el diámetro (Figura [13]). También se observa que, excepto para el diámetro más pequeño, donde ocurre justo lo contrario, *LegPy* da valores un poco más altos que [10]. La diferencia más significativa ocurre para el diámetro de $500 \mu\text{m}$ y es del 12%. De nuevo, a pesar de las diferencias, ambos resultados son bastante similares.

Lo más destacable de estas gráficas es que el ^{161}Tb consigue depositar una dosis claramente mayor que el ^{177}Lu en esferas pequeñas ($\sim 3 \text{ Gy}$ para el ^{161}Tb frente a $\sim 0,5 \text{ Gy}$ para el ^{177}Lu , en el diámetro más pequeño), lo que lo hace especialmente interesante para el tratamiento de metástasis pequeñas. Esta diferencia se debe principalmente a que el ^{161}Tb emite más electrones Auger, que tienen muy poco alcance y depositan su energía de forma muy localizada, justo lo que se busca en tumores pequeños.

4.3. Fuentes de incertidumbre

En este trabajo no se han calculado incertidumbres de forma detallada, por lo que no se puede evaluar de forma cuantitativa si los resultados son compatibles con los obtenidos en [10]. Sin embargo, se han analizado las posibles fuentes de error:

- Error debido a los datos brutos. Como se ha comentado anteriormente, los datos empleados en [10] proceden de la base de datos del MIRD (2007), mientras que la base de datos empleada en este trabajo es la del IAEA (2025), debido a que esta última es más moderna, por lo tanto más fiable, y que es mucho más accesible y amigable para el usuario. En la comparación realizada al principio se observó que eran bastante similares, pero las diferencias entre espectros pueden ser fuente de discrepancia entre los resultados finales. Es especialmente relevante la diferencia entre el número total de electrones por desintegración del ^{161}Tb , 3.24 y 3.35 según los datos del MIRD y del IAEA, respectivamente; que es un orden de magnitud mayor que la diferencia entre los datos del ^{177}Lu , 1.23 y 1.24. El resto de parámetros característicos también se ven afectados por esta diferencia, de forma que los resultados finales podrían diferir debido a esto.

Los datos del IAEA incluían la incertidumbre del número de electrones por desintegración para cada energía, de forma que se calculó la incertidumbre para el número medio de electrones por desintegración, sumando en cuadratura todas las incertidumbres, obteniéndose $\pm 0,002$ para el ^{177}Lu y $\pm 0,004$ para el ^{161}Tb . Sin embargo los parámetros siguen sin ser compatibles.

- Error debido al espectro agregado. Al construir el espectro agregado, necesario para su posterior uso en la simulación, se pierde algo de precisión. Los datos iniciales están muestreados para cada 1 keV, en el caso del espectro beta continuo, y para valores de energía muy concretos, en el caso de los electrones Auger y de conversión interna. Sin embargo, tras el proceso de agregación de espectros se asigna una intensidad a valores de energía cada 12 keV, lo que produce esa pérdida de precisión. Esto se puede ver de forma clara comparando los espectros construidos para la comparación con los datos del MIRD (Figuras [6] y [10]) con los histogramas del espectro agregado (Figuras [7] y [11], respectivamente). No obstante, hemos comprobado que el efecto es pequeño al correr con distintos anchos de canal.
- Error estadístico en las simulaciones. Para ambos isótopos se estableció el número de partículas para la simulación en $n = 200000$, ya que se consideró que era un número lo suficientemente grande. Sin embargo *LegPy* no proporciona incertidumbres estadísticas en los resultados. Además no ha sido posible estimar la incertidumbre estadística de Monte Carlo repitiendo el cálculo varias veces, debido al tiempo de cálculo que conllevaría. Por todo ello hemos usado un método aproximado, repitiendo la simulación 10 veces con $n = 200000$ para los radios menores, cuya ejecución es rápida y haciéndolo con muchas menos desintegraciones en los radios grandes. Para empalmar ambos resultados hemos usado los dos métodos para radios intermedios comprobando que la incertidumbre escala en estos casos con la raíz del número de sucesos generados. Con todo ello obtenemos que la incertidumbre estadística está entre el 1.5 % para los radios mayores y 0.5 % para los menores.

Con las consideraciones anteriores estimamos que la incertidumbre mayor proviene de las aproximaciones adoptadas en *LegPy* y en nuestra simulación, como el tamaño del paso de los electrones. Este trabajo sirve para estimarlas en menos del 10 % por comparación con los resultados de [10].

5. Conclusiones

Este trabajo ha permitido explorar, a modo de introducción, el campo emergente de la teranóstica dentro de la medicina nuclear, subrayando su potencial como herramienta para la medicina personalizada. Se han analizado los fundamentos físicos que permiten el uso de radiofármacos tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de enfermedades oncológicas, especialmente en el caso de tumores y metástasis. Uno de los aspectos clave estudiados ha sido la relación entre las características físicas de los radioisótopos y la dosis de radiación que pueden depositar en tejidos de distintos tamaños.

A lo largo del estudio se ha evaluado la aplicabilidad del programa *LegPy*, basado en el método de Monte Carlo, para simular la distribución de dosis en esferas de agua que representan metástasis. Los resultados obtenidos con *LegPy*, al ser comparados con los datos del artículo de referencia [10], han mostrado una concordancia razonable, tanto en forma como en tendencia de las curvas, validando así el uso de este programa como herramienta viable para este tipo de simulaciones. Aunque se han detectado pequeñas discrepancias, algunas atribuibles a diferencias en las bases de datos (IAEA y MIRD), a la agregación de espectros y al error estadístico en la simulación, el comportamiento físico de los electrones está correctamente representado y los resultados son consistentes. Aún así hay efectos, a nivel del 10 %, que pueden provenir de el tratamiento aproximado que se lleva a cabo en el código.

El análisis comparativo de los radioisótopos ^{177}Lu y ^{161}Tb ha permitido observar que, si bien ambos son adecuados para aplicaciones teranósticas, el ^{161}Tb presenta una ventaja clara en el tratamiento de metástasis pequeñas debido a su mayor emisión de electrones Auger, que depositan la energía de forma más localizada. Esto hace que el ^{161}Tb sea más útil en contextos donde se busca un daño celular altamente localizado, como es el caso de microtumores o células tumorales individuales.

Algunos de los resultados de este trabajo han sido utilizados en la contribución titulada “Cálculo de dosis para distribuciones esféricas de radioisótopos mediante el código *LegPy*”, presentada por Víctor Moya en el 9º Congreso Conjunto SEFM-SEPR, Toledo 27-30 de mayo 2025 [17].

En conclusión, este trabajo ha permitido validar el uso de *LegPy* como una herramienta útil y accesible para simulaciones de dosimetría, y también ha destacado la importancia de elegir el radioisótopo más adecuado en función del tamaño de la metástasis, siendo el ^{161}Tb más efectivo que el ^{177}Lu en casos donde se requiere una deposición de dosis altamente localizada.

Referencias

- [1] EMA Unión Europea. *European Medicines Agency*. Accedido el 25 de mayo de 2025. 2025. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- [2] A. Martin et al. *An Introduction to Radiation Protection (7th ed.)* CRC Press, 2019. DOI: 10.1201/9780429444104.
- [3] J. L. Urbain et al. “Theranostic Radiopharmaceuticals: A Universal Challenging Educational Paradigm in Nuclear Medicine”. En: *Journal of Nuclear Medicine* 64.6 (ene. de 2023), págs. 986-991. DOI: 10.2967/jnumed.123.265603.
- [4] E. E. Parent y A. M. Kase. “A Treatment Paradigm Shift: Targeted Radionuclide Therapies for Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer”. En: *Cancers* 14.17 (sep. de 2022). DOI: 10.3390/cancers14174276.
- [5] H. Ahmadzadehfar et al. “Prostate Cancer Theranostics With ^{177}Lu -PSMA”. En: *Seminars in Nuclear Medicine* 54.4 (jul. de 2024), págs. 581-590. ISSN: 0001-2998. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2024.02.007.
- [6] T. Langbein, W. A. Weber y M. Eiber. “Future of Theranostics: An Outlook on Precision Oncology in Nuclear Medicine”. En: *Journal of Nuclear Medicine* 60.2 (sep. de 2019), 13S-19S. DOI: 10.2967/jnumed.118.220566.
- [7] M.J. Berger et al. *XCOM Photon Cross Section Database*. 2010. URL: <http://physics.nist.gov/xcom>.
- [8] *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. 5.0.0. 2025. DOI: doi:10.1351/goldbook.C01012. URL: <https://doi.org/10.1351/goldbook.C01012>.
- [9] International Atomic Energy Agency. *IAEA Live Chart of Nuclides*. 2025. URL: <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>.
- [10] E. Hindie et al. “Dose Deposits from ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{111}In , and ^{161}Tb in Micrometastases of Various Sizes: Implications for Radiopharmaceutical Therapy”. En: *Journal of Nuclear Medicine* 57.5 (mayo de 2016), págs. 759-764. ISSN: 0161-5505. DOI: 10.2967/jnumed.115.170423.
- [11] K Eckerman y A Endo. “Nuclear decay data for dosimetric calculations. ICRP Publication 107”. En: *Ann. ICRP* 38.3 (2008), págs. 7-96.
- [12] S.R. Cherry, J.A. Sorenson y Phelps. *Physics in Nuclear Medicine (4th Edition)*. Philadelphia: Elsevier Inc., 2012.
- [13] R. Chakravarty y S. Chakraborty. “A review of advances in the last decade on targeted cancer therapy using ^{177}Lu : focusing on ^{177}Lu produced by the direct neutron activation route”. En: *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 11.6 (2021), págs. 443-475. ISSN: 2160-8407.
- [14] PRISMAP. *Tb-161*. Accessed on May 25, 2025. URL: <https://www.prismap.eu/radionuclides/portfolio/161Tb/>.
- [15] National Nuclear Data Center. *NNDC Nudat3 Database, MIRD format*. 2025. URL: <https://www.nndc.bnl.gov/nudat3/mird/>.
- [16] V. Moya, J. Rosado y F. Arqueros. “An easy tool for the Monte Carlo simulation of the passage of photons and electrons through matter”. En: *Radiation Measurements* 169 (dic. de 2023). ISSN: 1350-4487. DOI: 10.1016/j.radmeas.2023.107029.
- [17] V Moya et al. “Cálculo de dosis para distribuciones esféricas de radioisótopos mediante el código LegPy”. En: *Actas del 9º Congreso de la SEFM y la SEPR*. Toledo, España, 2025.