



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS

POSGRADO DE FÍSICA APLICADA

DESARROLLO DE UN MODELO 4D DIGITAL PRE-
CLÍNICO CON VASCULATURA VECTORIZADA
PARA EL ESTUDIO DOSIMÉTRICO DE FUENTES
DIFUSIVAS CON APLICACIONES TERANÓSTICAS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MAESTRO EN CIENCIAS
FÍSICA APLICADA

PRESENTA

JOHAN RETAMA PÉREZ

DIRECTORES DE TESIS

DR. EDUARDO MORENO BARBOSA

DR. JOSÉ ASUNCIÓN RAMOS MÉNDEZ

PUEBLA, PUE.

ENERO 2026

Título: Desarrollo de un modelo 4D digital pre-clínico con vasculatura vectorizada para el estudio dosimétrico de fuentes difusivas con aplicaciones teranósticas

Estudiante: Johan Retama Pérez

COMITÉ

Dr. Javier Miguel Hernández López
Presidente

Dr. Fernando Moreno Barbosa
Secretario

Dra. Nallely Patricia Jiménez Mancilla
Vocal

Dr. Jorge Velázquez Castro
Suplente

Dr. Eduardo Moreno Barbosa
Asesor

Dr. José Asunción Ramos Méndez
Asesor

AGRADECIMIENTOS

El primer agradecimiento y el más complicado es a mí mismo. Johan, durante tu maestría te viste enfrentado a nuevos retos y mayores desafíos, demostraste un gran valor en distintas áreas de tu vida. Gracias por nunca rendirte.

Selene mi pareja. Te agradezco profundamente por llegar en un año tan complicado de mi vida, tu cariño y presencia fue fundamental en momentos donde no podía más. Gracias por llegar a mi vida y estar a mi lado.

A mis mejores amigos Paco, Iván, Santiago, y Moisés. Con tantos años de amistad, ya no hay nada que no les haya dicho antes, pero siempre es bueno dejarles por escrito el cariño que les tengo. Su amistad fue el escape perfecto y necesario durante las presiones de la maestría. Son, sin duda, la familia que tuve la fortuna de elegir.

A Gio, mi amigueta de recreo. Tu amistad ha sido muy valiosa en todo este transcurso y estoy seguro de que la maestría hubiera sido mucho más pesada sin tu amistad.

Eterno agradecimiento a mis abuelos a quienes he amado y visto como a mis padres. A mi mamá Minerva, gracias por estar en primera fila viendo lo mucho que ha crecido tu hijo. A mi papá Gregorio, sé que estas orgulloso desde donde sea que me estes viendo.

A mis padrinos Javier y Marina, y a mi abuela Andrea. Mi profundo agradecimiento por su constante presencia en mi vida y su apoyo incondicional.

A mi hermana, Aranza. Muchas gracias por ser esa luz de ternura y dulzura en mi vida.

El más grande de los agradecimientos a mi madre, Mari. Nunca he dudado de mis capacidades porque sé que vienen de ti, aunque pienses que tú eres la que siente orgullo y me lleno de valor cada que pienso que tú eres mi madre.

Mi sincero agradecimiento a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECHYTI), por el invaluable apoyo económico brindado a lo largo de este posgrado.

Además, agradecimientos al Laboratorio Nacional de Súper Computo del sureste de México por brindar los recursos computacionales con los que se realizó este trabajo.

Finalmente, a mis asesores los doctores Eduardo Moreno Barbosa y José Asunción Ramos Méndez. Les agradezco infinitamente por su mentoría experta, sus desafiantes perspectivas y sus valiosos enfoques que elevaron la calidad de esta investigación. Asimismo, extendiendo mi gratitud a mi tutor, el Dr. Omar Rodrigo García García, por su apoyo constante, su amistad y su disposición incondicional a lo largo de este proyecto.

RESUMEN

En este trabajo se desarrolló un modelo biológico digital para la simulación de la cinética, difusión y dosimetría de radiofármacos. El modelo integra herramientas de simulación de dinámica de fluidos (OpenFOAM) y de simulación Monte Carlo para el transporte de radiación ionizante en la materia (TOPAS).

El modelo biológico fue implementado a partir de un phantom 3D antropomórfico derivado del reporte 145 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica. En esta imagen, se modelan las principales estructuras vasculares y órganos que sirven como referencia en cálculos de dosimetría. La imagen se adaptó para su importación en OpenFOAM para resolver las ecuaciones de transporte y difusión de radiofármacos. La modelación consideró procesos de captación, acumulación y eliminación de radiofármacos, lo que permitió obtener la distribución espacial y evolución temporal de la distribución de dosis absorbida.

La curva temporal de radioactividad usada en el modelo fue calibrada con datos experimentales reportados en la literatura. El modelo provee una mejor resolución temporal de las curvas actividad–tiempo respecto a los métodos tradicionales. En términos de resolución espacial, el modelo provee la distribución de actividad dentro de la vasculatura de los órganos, en lugar de asumir una distribución uniforme. A partir de la convolución entre la curva de actividad biológica y de radioactividad del radionúclido, se obtuvo la curva de actividad efectiva. Esta curva fue empleada para definir fuentes de radiación (^{177}Lu , 6.64 días de vida media), usadas en las simulaciones con el software TOPAS.

Con el software TOPAS, se calculó la distribución espacial de dosis absorbida y el histograma dosis–volumen (DVH) en el riñón. Se calcularon valores de dosis en el orden de 0.59 Gy/GBq. Este valor es consistente con los valores reportados experimentalmente para radiofármacos basados en ^{177}Lu obtenidos con métodos indirectos que involucran gama grafías o imagen SPECT (single-photon emisión computed tomography). Las discrepancias observadas (13% – 24%) se atribuyen a la diferencia en la distribución espacial, y se encuentran dentro del margen esperado para simulaciones de esta naturaleza.

Debido a los resultados obtenidos, se concluye que el modelo propuesto se encamina al desarrollo una herramienta integrada para la estimación dosimétrica personalizada, con potencial para optimizar la prescripción terapéutica ya que mejora la resolución espacio-temporal de los modelos empleados en terapia con radiofármacos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 FLUIDOS.....	5
2.1.1 <i>Dinámica de fluidos</i>	<i>7</i>
2.2 FLUJO SANGUÍNEO	10
2.2.1 <i>Sangre como fluido.....</i>	<i>10</i>
2.2.2 <i>Propiedades reológicas de la sangre</i>	<i>11</i>
2.3 FÍSICA DE LAS RADIACIONES.....	14
2.3.1 <i>Radioactividad</i>	<i>14</i>
2.3.2 <i>Tipos de decaimiento.....</i>	<i>17</i>
2.3.3 <i>Interacción de la radiación con la materia.....</i>	<i>21</i>
2.3.4 <i>Daño al ADN.....</i>	<i>25</i>
2.4 TERAPIA CON RADIOFÁRMACOS	28
2.4.1 <i>Uso Diagnóstico.....</i>	<i>28</i>
2.4.2 <i>Uso Terapéutico</i>	<i>31</i>
2.4.3 <i>Uso Teranóstico.....</i>	<i>31</i>
2.4.4 <i>Molécula directriz</i>	<i>32</i>
2.4.5 <i>Dosis de radiación médica interna: el formalismo MIRD.....</i>	<i>33</i>
2.5 MÉTODOS DE SIMULACIÓN	38
2.5.1 <i>Métodos numéricos para la resolución de ecuaciones diferenciales.....</i>	<i>38</i>
2.5.2 <i>El Método Monte Carlo para transporte de radiación.....</i>	<i>41</i>
2.5.3 <i>Códigos Monte Carlo para el transporte de partículas.....</i>	<i>43</i>
3. METODOLOGÍA	45
3.1 HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES.....	45
3.1.1 <i>OpenFOAM.....</i>	<i>45</i>
3.1.2 <i>TOPAS.....</i>	<i>47</i>
3.1.3 <i>Modelo anatómico.....</i>	<i>49</i>
3.2 SIMULACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO	50
3.2.1 <i>Preprocesamiento.....</i>	<i>50</i>
3.2.2 <i>Simulaciones iniciales.....</i>	<i>52</i>
3.2.3 <i>Simulaciones segmentadas.....</i>	<i>53</i>
3.3 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD EFECTIVA DEL RADIOFÁRMACO	54
3.4 SIMULACIÓN DE LA DOSIMETRÍA.....	54
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	58
CONCLUSIONES.....	64
BIBLIOGRAFÍA.....	65

1. INTRODUCCIÓN

El conocimiento del cáncer como enfermedad ha acompañado a la humanidad desde tiempos antiguos. Los primeros indicios de su diagnóstico se remontan a más de 5000 años, como lo evidencia uno de los registros más antiguos de cáncer de mama datado alrededor del año 3000 a.C. en Egipto (Chanu & Singh, 2022). A lo largo de los milenios, la comprensión y el tratamiento del cáncer han evolucionado significativamente, pasando de observaciones empíricas y tratamientos rudimentarios a complejos enfoques basados en la biología molecular y la medicina personalizada. Sin embargo, pese a este enorme avance científico y tecnológico, el cáncer continúa siendo una de las principales causas de muerte en el mundo; tan solo en 2022 se registraron cerca de 20 millones de nuevos casos y más de 10 millones de muertes (Chen et al., 2023).

En términos generales, el cáncer es una enfermedad que surge debido al crecimiento desmedido de células anormales con la capacidad de infiltrarse dentro del tejido y dañar las células sanas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los factores que transforman a las células sanas en células *cancerosas* se pueden dividir en tres categorías:

- Físicas: como las radiaciones ionizantes y no ionizantes (entre ellas la ultravioleta).
- Químicas: sustancias presentes en alimentos, productos de consumo o contaminantes ambientales, como el humo del tabaco o toxinas en agua y alimentos.
- Biológicas: prescripción genética o agentes infecciosos como ciertos virus, bacterias o parásitos.

Los tumores se definen como masas anormales de células que crecen de manera descontrolada en el cuerpo. Estos pueden clasificarse en tumores benignos y malignos según su naturaleza y comportamiento.

Los tumores benignos se caracterizan por un crecimiento localizado y ordenado. Aunque aumentan de tamaño, no tienen la capacidad de invadir tejidos cercanos ni de expandirse a otras partes del organismo. Generalmente, su desarrollo es lento y, en la mayoría de los casos, no representan una amenaza vital, aunque pueden requerir atención médica si comprometen tejidos que afectan funciones corporales.

Por el contrario, los tumores malignos (cancerosos) poseen un comportamiento agresivo. Estos no solo invaden a los tejidos cercanos, también tienen la capacidad de liberar células que viajan a través del torrente sanguíneo, o el sistema linfático, hacia órganos distantes. Este proceso, conocido como metástasis, es el sello distintivo del cáncer y lo convierte en una

enfermedad mortal. A diferencia de los tumores benignos, los tumores malignos crecen rápidamente y alteran profundamente el funcionamiento del organismo.

Con base en datos reportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y organizaciones como la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, el cáncer puede presentarse en múltiples formas, pero algunos tipos destacan por su alta incidencia a nivel global. Entre los más frecuentes se encuentran el cáncer de mama, pulmón, próstata, colorrectal y estómago, los cuales en conjunto representan cerca del 50% de casos registrados en 2022 (Figura 1). Factores como el envejecimiento poblacional, estilo de vida y la exposición a carcinógenos influyen en estas cifras, que varían según la región geográfica y el género.

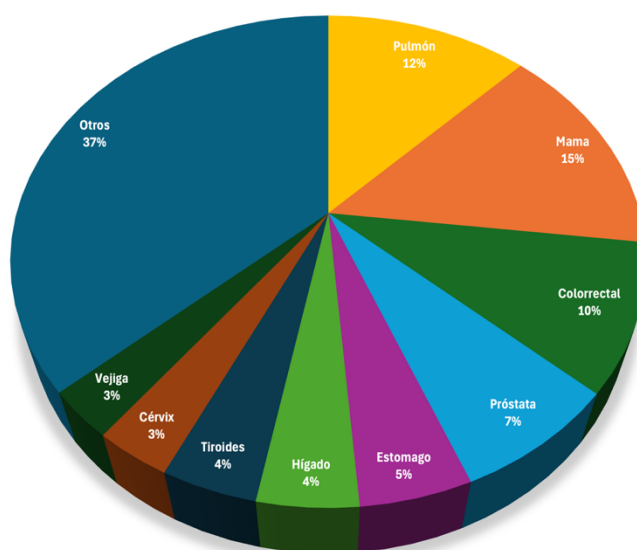


Figura 1. Porcentaje de casos nuevos de cáncer por tipo, 2022 (OMS).

Debido al elevado número de casos diagnosticados cada año, el desarrollo de tratamientos contra el cáncer es una prioridad médica. Sin embargo, la complejidad de esta enfermedad radica en su capacidad de afectar casi cualquier tejido del cuerpo humano, así como en la resistencia variable que presentan los distintos tipos de cáncer a las terapias disponibles. Estas diferencias biológicas, sumadas a la agresividad de ciertos tumores, representan un desafío significativo para la oncología moderna (Hanahan, 2022).

En la actualidad, la oncología cuenta con diversas opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer. La selección del tratamiento depende del tipo específico de tumor, fase de desarrollo y las características individuales del paciente. Estos tratamientos se diseñan con dos posibles objetivos: curativo y paliativo. El tratamiento curativo tiene la meta de

erradicación completa de la enfermedad mientras que el tratamiento paliativo busca controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida en casos avanzados.

De manera general, las formas de tratamiento incluyen alguna o varias de las siguientes modalidades:

- Cirugía: el objetivo, siempre que sea posible, es extirpar el tumor completamente del cuerpo. Suele utilizarse cuando este se encuentra bien delimitado y no ha hecho metástasis.
- Quimioterapia: es un tratamiento sistémico (que viaja por el torrente sanguíneo) el cual utiliza sustancias químicas para destruir o detener el crecimiento de células de alta proliferación. Sin embargo, esto también afecta células sanas y hace que se puedan presentar efectos secundarios como pérdida del cabello, náuseas, fatiga entre otros.
- Radioterapia: es un tratamiento local que utiliza haces externos (teleterapia) o fuentes radioactivas implantadas internamente (braquiterapia) de radiación ionizante de alta energía para dañar el ADN de las células cancerosas y destruirlas, procurando minimizar el daño al tejido sano.

Un método similar a la braquiterapia y quimioterapia es la *terapia radiofarmacéutica* (RPT por sus siglas en inglés). Este es un tratamiento, perteneciente al campo de la medicina nuclear, consiste en la administración controlada de radionúclidos unidos a una molécula directriz (agente) con la propiedad de dirigirse a tejidos tumorales específicos (Sgouros et al., 2020). A diferencia de la radioterapia o la braquiterapia, este paradigma permite un daño directo a las células tumorales que absorben el agente, liberando la radiación de forma subcelular (Figura 2).

Los agentes son diseñados para alcanzar al tejido tumoral e internalizándose en las células cancerosas gracias a la molécula directriz. Una vez en el interior, los radionúclidos acoplados emiten radiación, la radiación que emitan varía según las características físicas del isótopo utilizado (energía y tipo de partícula). Esta técnica se utiliza con objetivos de diagnóstico, tratamiento o ambos (teranóstica).

La RPT ha mostrado efectividad en tratamientos contra el cáncer (Salih et al., 2022). Sin embargo, existen desafíos en el entendimiento completo de este tratamiento. Entre ellos destacan la cuantificación precisa de la distribución espacial y temporal de los radiofármacos y el cálculo preciso de la dosis interna absorbida. Actualmente, los cálculos de dosimetría pueden tener errores del 10% para órganos en riesgo como el riñón, 15% para tejidos grandes y hasta el 40% para tumores pequeños (Capala et al., 2021).

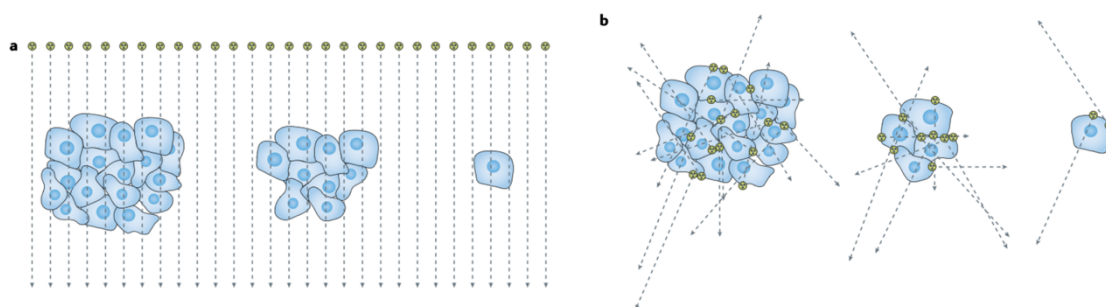


Figura 2. Método de irradiación al tejido tumoral. a) Radioterapia. Un haz de radiación externa incidiendo sobre células tumorales. b) RPT. Radiación internalizada y reducción en el número de células tumorales.

Este trabajo de tesis tiene como objetivo el desarrollo de un modelo computacional anatómico detallado, con el fin de estudiar la farmacocinética de agentes teranósticos y la correspondiente dosimetría en órganos de interés. El modelo se calibrará con datos experimentales de imagen SPECT de distribuciones del radionúclidos Lu-177 y Ac-225. Se utilizará el software OpenFOAM para simular la dinámica del transporte del agente teranóstico a través del sistema sanguíneo y el software TOPAS para la simulación del transporte de la radiación con la materia y dosimetría. El modelo desarrollado ofrece un marco referencial para explorar estrategias de optimización en protocolos terapéuticos de RPT, mediante la generación de distribuciones dosimétricas de referencia, basadas en parámetros fisiológicos individuales provistos por el usuario. Este modelo representa un avance en la mejora del cálculo dosimétrico de tratamientos con radiofármacos. El trabajo futuro es una validación exhaustiva preclínica.

2. MARCO TEÓRICO

Para alcanzar el objetivo de esta tesis, es necesario contextualizar el trabajo dentro de los procesos tanto físicos como biológicos que intervienen en las terapias con radiofármacos, ya que se trata de un campo complejo donde convergen la interacción de la radiación con la materia y la dinámica interna del organismo humano. En particular, el flujo sanguíneo dicta el tiempo de absorción, distribución y transporte de los radiofármacos dentro de los órganos y tumores. Mientras que la física rige el tiempo de decaimiento del material radioactivo, así como la energía depositada en los tejidos. Por esta razón, se comenzará describiendo qué es un fluido desde el punto de vista vectorial, para posteriormente describir las propiedades de la sangre y comprender cómo estas determinan su comportamiento como medio de transporte en el cuerpo humano.

2.1 Fluidos

Un fluido es un estado mecánico de la materia que se caracteriza por la facilidad que tiene para ser deformado ante la acción de un *esfuerzo cortante* por más mínima que sea (Rieutord, 2015). La interacción entre las partículas que conforman al líquido es más débil que la existente en los sólidos, por lo que estas no se mantienen en una posición fija y tienen la libertad de adaptar el volumen del fluido al recipiente que lo contiene.

Entenderemos como *esfuerzo* a la fuerza $\vec{F}$ que actúa por unidad de área A . Este puede descomponerse en una parte normal a la superficie y una parte tangencial a la misma (Figura 3). El esfuerzo cortante es la componente tangencial de este vector.

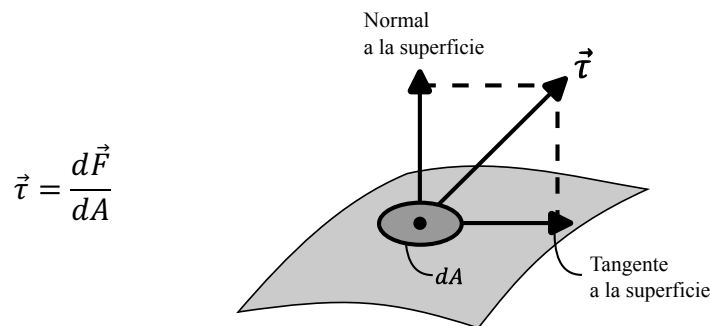


Figura 3. Definición de vector de esfuerzo sobre una superficie diferencial.

Para describir cómo responde un fluido bajo un esfuerzo cortante, se introduce el concepto de *velocidad de deformación*. Esta magnitud representa el cambio relativo de velocidad entre capas adyacentes del fluido por unidad de distancia. En otras palabras, mide cuán rápido se

deforma el fluido cuando se somete a un esfuerzo tangencial. De forma unidimensional se expresa como:

$$\dot{\gamma} = \frac{du}{dy}$$

Donde $\dot{\gamma}$ es el cambio en la coordenada perpendicular a u , la velocidad del flujo.

A la componente normal del esfuerzo se le conoce como *presión* (p) y en el sistema internacional de medidas (SI por sus siglas en inglés) es el Newton por metro cuadrado (N/m^2).

Algunas de las propiedades generales de fluidos son:

Densidad. La densidad ρ se define como:

$$\rho = \lim_{\Delta V \rightarrow 0} \frac{\Delta m}{\Delta V}$$

Donde Δm es la masa contenida en el volumen ΔV . En el SI la densidad se mide en kg/m^3 . Se denominan *fluidos incompresibles* a aquellos en los que se asume que la densidad permanece constante, independientemente de las variaciones de presión o temperatura. Y, por consiguiente, se denomina *fluidos comprensibles* a aquellos que varían su densidad.

Viscosidad. La viscosidad (μ) es una propiedad intrínseca de los fluidos que se basa en la resistencia interna al movimiento. Cuando un fluido se encuentra en movimiento, constantemente experimenta esfuerzos normales y cortantes entre una partícula y sus vecinas. Estas interacciones generan una oposición al flujo que se manifiesta como viscosidad. En consecuencia, una mayor viscosidad implica una resistencia mayor al flujo. En el SI, la viscosidad se mide en $N/m^2 \cdot s$.

Relacionado a la viscosidad de un fluido, es posible definir la relación entre el esfuerzo cortante (τ) y la velocidad de deformación ($\dot{\gamma}$) como:

$$\tau = \mu \cdot \dot{\gamma}$$

Esta relación, conocida como la Ley de viscosidad de Newton, nos permite determinar si un fluido se comporta como Newtoniano o no. En síntesis, se considera que un fluido es Newtoniano cuando la relación entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación es lineal, en otras palabras, si la viscosidad del fluido es constante. Por otra parte, cuando no se cumple esta condición y la viscosidad depende de otros factores, se considera que el fluido es no-Newtoniano (Rapp, 2017).

2.1.1 Dinámica de fluidos

Una vez establecidas las propiedades fundamentales de los fluidos, es posible analizar su comportamiento al moverse, esta rama de la física se le denomina *dinámica de fluidos*. Esta estudia como las fuerzas internas y externas rigen propiedades como la velocidad y la presión del fluido.

Aquellas leyes físicas que describen la dinámica de un fluido se derivan de principios básicos como lo son:

Conservación de la masa.

Si se considera un volumen fijo con una masa descrita por:

$$M = \int_{(V)} \rho \, dV.$$

Puede ocurrir que parte de la masa contenida en el volumen V entre o salga de este a través de la superficie del volumen en función del tiempo. Para ese caso, el balance de masa se expresa mediante la *ecuación de continuidad*:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{u}) = 0$$

Donde $\vec{u}$ es la velocidad del fluido. Esta establece que la variación en la masa dentro del volumen debe de ser exactamente igual a la cantidad de masa que fluye hacia el exterior de este, de esta forma se garantiza una conservación local de la masa (L. S. Taura, 2012).

Para el caso particular donde la densidad es constante (fluido incomprensible), la ecuación de continuidad se reduce a:

$$\nabla \cdot \vec{u} = 0$$

Esto indica que el flujo del fluido no cuenta con fuentes ni sumideros. Este principio tiene gran relevancia en el análisis del flujo sanguíneo, pues permite relacionar variaciones en el área transversal de los vasos con cambios en la velocidad del flujo, garantizando siempre la conservación de la masa.

Conservación del momento

Los fluidos cuentan con la capacidad de transportar el momento que adquieren cuando se les aplica una fuerza. Si se considera al fluido como una serie de moléculas que interactúan entre sí, cada una de ellas que posea una cantidad de momento que puede transferir a las moléculas de la proximidad. De esta forma, el fluido está transmitiendo el momento a lo largo del volumen contenedor (Rapp, 2017).

Para los fluidos, la ecuación de momento en un volumen arbitrario V con superficie S está descrita por:

$$\frac{d}{dt} \int_{(V)} \rho \vec{u} dV = \frac{d}{dt} \int_{(V)} \vec{f} dV + \int_{(S)} [\sigma] dS$$

Donde $\vec{f}$ es el resultante de las fuerzas aplicadas al volumen, y σ corresponde al tensor de estrés aplicado, el cual se relaciona con la fuerza por unidad de área ejercida en la superficie. En palabras, la variación del momento total de un fluido es igual a la suma de las fuerzas volumétricas más el resultante del estrés aplicado en la superficie S . De manera análoga al momento, la energía también se conserva, tal como ocurre en cualquier sistema físico.

Una vez presentadas la ecuación de continuidad y la ecuación de la conservación del momento, es posible formular, de una forma más general, la dinámica de fluidos mediante la *ecuación de Navier-Stokes*. Para el caso particular de un fluido Newtoniano (viscosidad constante) esta ecuación define la relación entre la velocidad del fluido, su densidad, presión, y las fuerzas que actúan sobre este. En su forma más general se encuentra definida como:

$$\rho \left(\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \vec{v} \cdot \nabla \vec{v} \right) = -\nabla P + \nabla \cdot T + \vec{f}$$

Dado que la velocidad puede descomponerse en términos vectoriales, la ecuación de Navier-Stokes constituye un sistema de ecuaciones diferenciales parciales no lineales de segundo orden. Este sistema no cuenta con una solución analítica exacta, salvo casos simplificados en geometrías ideales o condiciones del flujo. Por esta razón, en la práctica suele resolverse mediante métodos numéricos (Ferzigerl & Peric, 2002).

Una vez presentada la ecuación de Navier-Stokes, es importante señalar que el comportamiento del flujo dependerá de las características y de la relación con las fuerzas que actúan sobre él. Para el caso donde se cuenta con una fuerza inercial (que depende del movimiento) y fuerzas de frenado entre las partículas del fluido, pueden presentarse distintos

regímenes para el flujo. Estos pueden clasificarse de dos clases, flujo laminar y flujo turbulento.

Un flujo laminar es aquel donde el fluido se mueve en capas paralelas claramente definidas sin interrupción ni mezcla entre ellas, y se encuentra caracterizado por tener una baja inercia y altos efectos de viscosidad (Al-Amshawee & Yunus, 2024).

Por contraparte, un flujo turbulento es un movimiento caótico e irregular del fluido. Esto es ocasionado cuando el fluido comienza a moverse de forma perpendicular al movimiento promedio, generando cambios bruscos en la dirección, velocidad y presión. Visualmente, este comportamiento se manifiesta en la formación de remolinos y vórtices de distintas escalas.

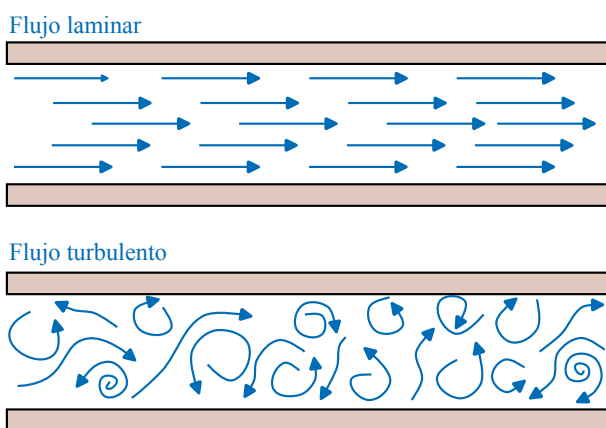


Figura 4. Comparación cualitativa de un flujo laminar y un flujo turbulento.

Si bien las definiciones presentadas son cualitativamente correctas, la forma cuantitativa para determinar el régimen del flujo se encuentra dada por el *número de Reynolds*. Este parámetro adimensional se expresa por:

$$Re = \frac{U \cdot L}{\mu}$$

Donde U es magnitud de la velocidad del flujo, L la longitud característica que dependerá de la geometría sobre la cual viaja el fluido y μ es la viscosidad (Uruba, 2019). Es posible observar que en el numerador se encuentran características del flujo mientras que en el denominador características del fluido. Uruba (2019) presenta rangos para determinar los regímenes de un flujo:

- Un flujo se considera laminar si el numero Reynolds es de hasta 2300 unidades, es decir, la fuerza viscosa es más prominente a causa de una tasa de flujo lenta.

- Un flujo se considera turbulento si el número de Reynolds es mayor a 3500 unidades, es decir, un flujo más rápido e irregular maximiza las fuerzas inerciales del sistema.
- Para el rango entre 2300 a 3500 unidades se considera que es un flujo transicional, un estado intermedio entre un flujo laminar y un turbulento donde es difícil predecir el comportamiento que tomará el fluido.

2.2 Flujo sanguíneo

El propósito de la circulación sanguínea en el cuerpo es suplir de oxígeno, vitaminas, hormonas, calor y combustibles metabólicos a cada una de las células del organismo (Guyton & Hall, 2021). La cantidad de estas dependerá de las necesidades individuales de las células. De manera cualitativa, la forma en que los vasos sanguíneos están distribuidos y la sangre recorre el cuerpo humano sistemáticamente se divide en:

1. El ventrículo izquierdo del corazón bombea la sangre oxigenada a alta presión hacia la aorta.
2. La aorta distribuye la sangre a los órganos y tejidos del cuerpo.
3. Se produce el intercambio de nutrientes y oxígeno en la red de capilares, al mismo tiempo que se recogen los desechos metabólicos.
4. La sangre desoxigenada es regresa al corazón entrando por la aurícula derecha y pasando luego al ventrículo derecho que bombea la sangre hacia las arterias pulmonares con destino a los pulmones.
5. En los pulmones, la sangre es re oxigenada y se elimina el dióxido de carbono, regresando al corazón por las venas pulmonares.
6. Finalmente, la sangre oxigenada entra a la aurícula izquierda, pasa al ventrículo izquierdo y se repite el ciclo nuevamente.

Tomando en cuenta la precisión necesaria en cada uno de estos pasos, entender el flujo sanguíneo es de vital importancia al momento de diagnosticar enfermedades, planear tratamientos o realizar investigación de nuevas formas de terapia para una variedad de afecciones como el cáncer (Jain, 1988).

2.2.1 Sangre como fluido

Antes de profundizar en las propiedades físicas del flujo sanguíneo, es necesario describir a la sangre. La sangre es la suspensión de células en una solución acuosa. Las células que componen principalmente a la sangre son los glóbulos rojos, blancos y las plaquetas.

Los glóbulos rojos, o *eritrocitos*, son los encargados de transportar oxígeno a la sangre, así como de recoger el dióxido de carbono mediante el uso de hemoglobina, esta es una proteína a base de hierro que facilita el transporte tanto del oxígeno como de el CO_2 además de darle el característico color rojo a estas células. Los glóbulos rojos son el componente celular más basto en la sangre, representando cerca de un 40-45% del volumen total, Tabla 1.

Los glóbulos blancos, o leucocitos, son las células base del sistema inmune del cuerpo, se encargan de defender al cuerpo de infecciones y agentes externos. Estos no solo se encuentran en la sangre, sino que también están presentes en el sistema linfático. A pesar de su rol fundamental en el cuerpo, estos apenas constituyen cerca del 1% del volumen sanguíneo.

Las plaquetas, o trombocitos, son fragmentos celulares encargadas del proceso de hemostasia, este es en el proceso por el cual se detiene el sangrado cuando se produce una lesión en un vaso sanguíneo. Estas representan menos del 1% del volumen total.

Tabla 1. Porcentaje de células en la sangre (Mishra et al., 2023)

	Glóbulos Rojos	Glóbulos Blancos	Plaquetas
% del volumen total de la sangre	40–45%	1%	< 1%

El porcentaje restante en la sangre corresponde a la solución acuosa en el cual viajan las células antes descritas, esta solución es conocida como *plasma*. El plasma es un fluido viscoso, traslucido y amarillento compuesto en un 90% de agua, 7% de proteínas, 1% de sales orgánicas y 2% de otros compuestos orgánicos como vitaminas, ácidos y lípidos. Un cuerpo humano cuenta en promedio con 5L de plasma.

2.2.2. Propiedades reológicas de la sangre

El flujo sanguíneo constituye un sistema altamente complejo que presenta múltiples facetas. La principal causa de estas variaciones se encuentra dada por la región fisiológica a estudiar, ya que el movimiento de la sangre no es uniforme a lo largo de todo el sistema circulatorio. Por ejemplo, en la arteria abdominal se presentan altas presiones y velocidades relativamente altas mientras que en los capilares predominan flujos lentos y donde ocurren los procesos de intercambio de oxígeno, nutrientes y desechos. Es de vital importancia diferenciar entre los segmentos de la vasculatura para describir adecuadamente la dinámica de la sangre que viaja a través de cada región. De forma general se pueden dividir en las siguientes zonas con sus respectivas características.

- Arterias de gran calibre. En esta categoría se encuentran arterias como la aorta, la abdominal y sus ramificaciones principales. Se caracterizan por presentar altos

gradientes de presión y velocidades elevadas. En estas condiciones la sangre se comporta de manera cercana a un fluido newtoniano además de un flujo laminar (Ku, 1997).

- Arteriolas. Esta categoría corresponde a los vasos sanguíneos de diámetro pequeño que conectan con los capilares, su estructura permite regular el flujo sanguíneo que se dirige hacia los tejidos alterando la viscosidad aparente, por esta razón, la sangre se comporta como un fluido no newtoniano (Ku, 1997).
- Capilares. Esta zona pertenece a la microvasculatura del sistema circulatorio. Estos se encuentran en las terminaciones de las arteriolas y son los encargados de del intercambio sustancias como el oxígeno, nutrientes y desechos metabólicos En esta zona la velocidad del flujo sanguíneo es baja, presenta una reducción en la viscosidad, además de un régimen turbulento (Prothero & Burton, 1961).
- Vénulas y venas. En estas estructuras, el flujo es lento al igual que la presión sanguínea y presentan un régimen laminar (Batchelor et al., 2000).

En conclusión, las propiedades reológicas del flujo sanguíneo varían significativamente en función de la geometría vascular, la presión por zona fisiológica y la dinámica característica de cada región.

Es de particular interés para este trabajo las características cuantitativas de la velocidad, presión, densidad, numero de Reynolds y viscosidad de la arteria abdominal, así como de las arterias renales que conducen a los riñones. El trabajado presentado por Ku, 1997 revisa extensivamente estas características, y se sintetizan en la Figura 5.

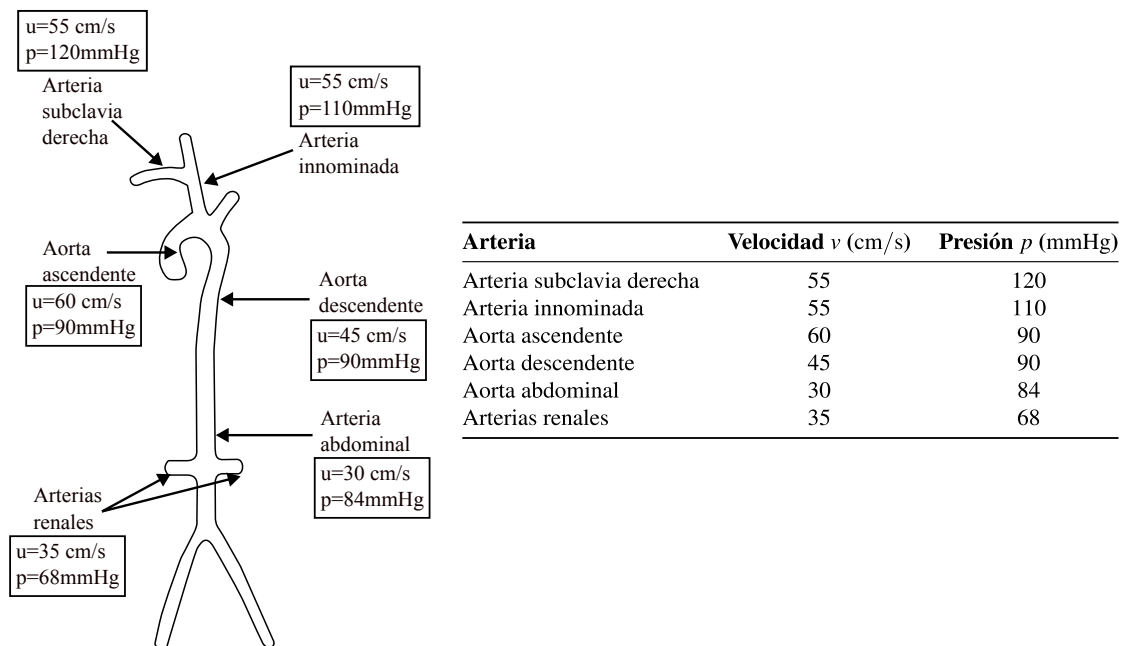


Figura 5. Velocidad y presión sanguínea en diferentes arterias en la zona del tórax y el abdomen (Ku, 1997).

En síntesis, el flujo sanguíneo constituye el principal medio de transporte de los radiofármacos dentro del organismo, determinando tanto su biodistribución como su disponibilidad en los órganos y tejidos tumorales. Comprender la dinámica de la sangre como fluido permite explicar cómo estos compuestos alcanzan su blanco biológico y condicionan la eficacia del tratamiento. Una vez establecido este marco fisiológico, resulta necesario abordar la física de las radiaciones, ya que es a través de sus interacciones con la materia biológica se produce el efecto terapéutico buscado en medicina nuclear.

2. 2 Física de las radiaciones

La base del funcionamiento de los radiofármacos radica en la radiación emitida por los radionúclidos que los componen. A diferencia de los procesos biológicos descritos en el capítulo anterior, donde el flujo sanguíneo determina su transporte y distribución, en este apartado se aborda la interacción de dicha radiación con la materia biológica, fundamento físico que permite su aplicación teranóstica (diagnóstica y terapéutica).

2.2.1 Radioactividad

La radioactividad (también denominada decaimiento radiactivo, desintegración nuclear o transformación nuclear) (Barish, 2006) es un proceso físico mediante el cual un núcleo atómico inestable conocido como núcleo padre, libera energía para alcanzar un estado de mayor estabilidad. Durante este proceso se emite radiación y el núcleo padre se fragmenta liberando núcleos hijos. Este fenómeno, descubierto por Henri Becquerel en 1896 (Khan, 2010), implica la emisión de partículas subatómicas (como partículas beta o alfa), radiación gamma o una combinación de ambas. En algunos casos, el átomo hijo resultante también puede ser inestable, iniciando así una cadena de desintegraciones sucesivas hasta que se alcanza una configuración nuclearmente estable (Bailey et al., 2014).

El decaimiento radiactivo es un proceso estocástico, lo que significa que, a nivel individual, no es posible predecir el momento exacto en el que un núcleo inestable se desintegrará. Sin embargo, cuando se analiza un gran número de átomos, el comportamiento colectivo sigue un patrón estadístico bien definido, permitiendo calcular la probabilidad de desintegración por unidad de tiempo.

La cantidad física base para describir a la radioactividad se define como la *actividad*. Esta corresponde al número de desintegraciones por unidad de tiempo en una sustancia radioactiva que contiene un gran número N de núcleos inestables idénticos. Matemáticamente, la actividad se define como

$$A(t) = -\lambda N(t)$$

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda t}$$

Donde A_0 es la actividad inicial, A es la actividad en un tiempo t y λ es una constante de proporcionalidad denominada *constante de decaimiento* característica para cada elemento radioactivo.

Históricamente, las unidades de decaimiento fueron definidas en curie (Ci), en honor a la científica Marie Curie quien fue de las primeras personas en dar un esquema rígido del estudio de fuentes radioactivas (Curie, 1898). Un curie está definido como:

$$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ desintegraciones/seg}$$

El valor se encuentra definido por los estudios de Marie Curie del ^{226}Ra . El en SI se adopta un esquema más sencillo, el bequerel (Bq), la equivalencia entre Bq y Ci esta por:

$$1 \text{ Bq} = 1 \text{ desintegración/seg} = 2.7 \times 10^{-11} \text{ Ci}$$

Por otra parte, se define a la actividad específica como la actividad por unidad de masa y depende de la constante de decaimiento y el número de masa atómica A_M del átomo radioactivo (Bailey et al., 2014).

$$a = \frac{A}{m} = \frac{\lambda N}{m} = \frac{\lambda N_A}{A_M}$$

donde N_A es el numero de Avogadro. Las unidades de la actividad específica en SI son Bq/kg.

Otra magnitud física de importancia es la *vida media radioactiva*. Esta se define como el tiempo que le toma a una actividad radioactiva reducir su valor a la mitad. Matemáticamente la vida media $T_{1/2}$ se expresa como:

$$\frac{A_0}{2} = A_0 e^{-\lambda T_{1/2}}$$

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \approx \frac{0.693}{\lambda}$$

Al observar las ecuaciones que describen el decaimiento radiactivo, se aprecia un comportamiento fundamental: la actividad disminuye con el tiempo siguiendo una tendencia definida por su constante de decaimiento radioactivo, independientemente del valor inicial de actividad. Esto significa que, aunque para dos muestras de actividad inicial distintas, la forma en que decaen a lo largo del tiempo será idéntica en términos relativos.

Este principio queda claramente ilustrado en la Figura 6, donde se observa que, al aplicar la misma función de decaimiento variando actividad inicial, las curvas resultantes muestran la

misma tendencia exponencial. En otras palabras, si normalizamos las gráficas con respecto a su actividad inicial, todas seguirían la misma trayectoria si tienen la misma constante de decaimiento.

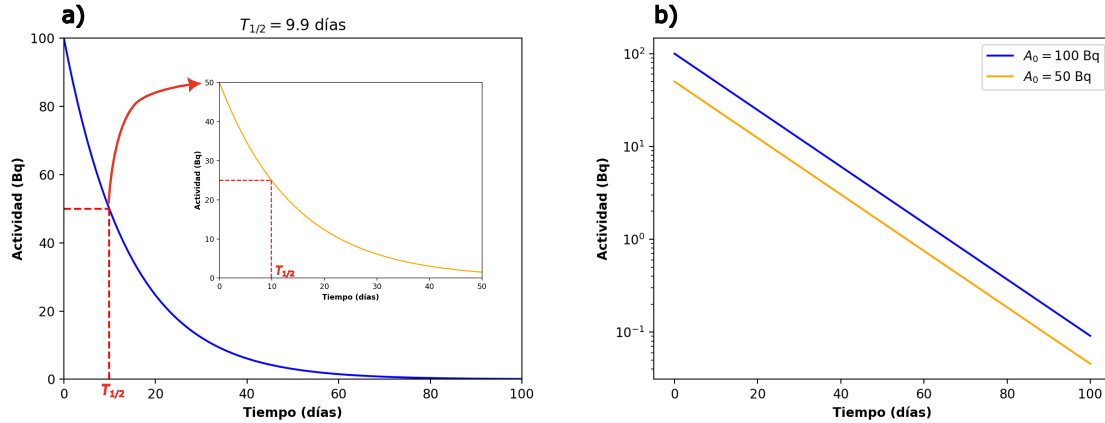


Figura 6. Curvas de actividad en función del tiempo para una vida media $T_{1/2} = 9.9$ días. a) comparación de la curva con $A_0 = 100$ Bq y la curva después de una vida media. b) Curvas de decaimiento en escala logarítmica.

El siguiente concepto para introducir es el *promedio de vida* T_a . Este parámetro representa el tiempo de existencia promedio de un núcleo radioactivo (Bailey et al., 2014). Este valor es utilizado para calcular el número total de desintegraciones que ocurren dada una actividad A en un tiempo t . La relación entre ambas y la vida media es:

$$T_a = \frac{1}{\lambda}$$

$$T_a = \frac{T_{1/2}}{\ln(2)} \approx 1.44 T_{1/2}$$

$$\text{Desintegraciones} = A \cdot T_a = \frac{A}{\lambda} \approx A \cdot 1.44 T_{1/2}$$

Un gran espectro de radionúclidos experimenta una serie de decaimientos sucesivos, después de un tiempo se alcanza una condición de equilibrio. El equilibrio se dividen en dos tipos:

Equilibrio Trascendental. Es la condición donde la razón de actividades de radionúclidos padre e hijo es constante (Prince, 1979), figura 7a. Y se encuentra dada por la siguiente ecuación:

$$\frac{A_p}{A_h} = \frac{\lambda_p}{\lambda_p - \lambda_h}$$

Donde A_p y A_h son las actividades de los núcleos padre e hijo y λ_p y λ_h son sus constantes de decaimiento respectivamente. Se considera que se alcanza cuando la vida media del núcleo padre es mayor a la del núcleo (University of New Mexico., s.f.).

Equilibrio Secular: Es la condición en la cual la razón entre las actividades del radionúclido padre y del radionúclido hijo permanece constante, y en la que el núcleo padre no experimenta un decaimiento significativo durante el intervalo de tiempo de interés (Prince, 1979), Figura 7b. Se considera que la sustancia radioactiva alcanzara un equilibrio secular cuando la vida media del núcleo padre sea entre 1000 y 10000 veces más grande que la vida media del núcleo hijo (University of New Mexico., s.f.).

No equilibrio: Para el caso en el que la vida media del núcleo hijo es mayor a la vida media de núcleo padre la razón entre las actividades incrementará exponencialmente con el tiempo, indicando que no se llegará a un equilibrio entre ambas (Bailey et al., 2014).

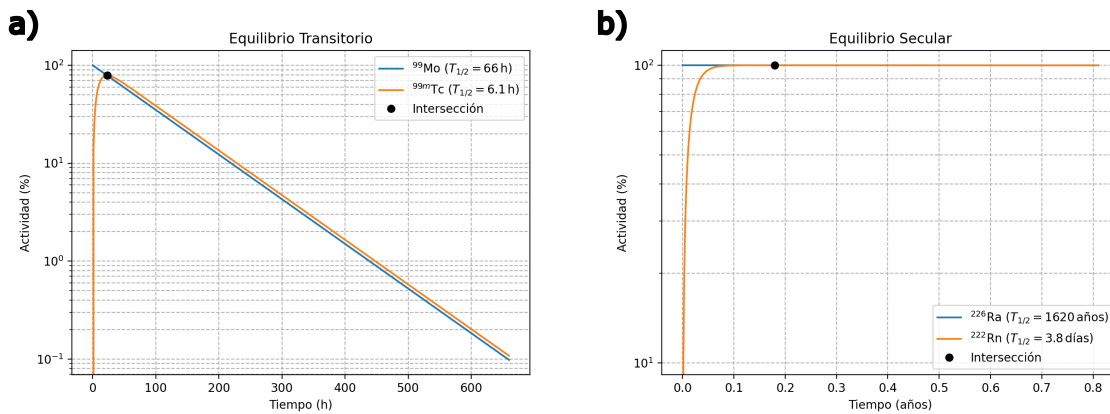


Figura 7. Comparación entre equilibrio transitorio y secular. (a) Equilibrio transitorio para ^{99}Mo y $^{99\text{m}}\text{Tc}$. (b) Equilibrio secular para ^{226}Ra y ^{222}Rn .

2.2.2 Tipos de decaimiento

Como se ha mencionado anteriormente, un radionúclido originalmente es un elemento con exceso de energía que busca liberarla para alcanzar un estado de estabilidad, generando en el proceso un núcleo hijo (que puede ser o no radioactivo) y energía de distintas calidades. Entenderemos como *calidad de radiación* al tipo de partícula emitida y a su energía cinética (Hall & Giaccia, 2012), este concepto lo extenderemos más adelante y nos será de utilidad al momento de hablar de los efectos de la radiación sobre el ADN.

En términos generales podemos ver al proceso de decaimiento como:

$$X \rightarrow Y + \text{radiación}$$

donde X es el núcleo padre, Y el un núcleo hijo y la radiación dependerá del tipo de decaimiento que experimente el padre.

2.2.2.1. Decaimiento β^-

El decaimiento β^- es el fenómeno por el cual un neutrón del núcleo se transforma en un protón seguido de la emisión de un electrón (partícula β^-) y un antineutrino (Nikjoo et al., 2012).

$$n \rightarrow p + e^- + \bar{\nu}_e + Q$$

donde Q es la energía creada por la diferencia de masas y se reparte, en forma de energía cinética, entre las partículas que son expulsadas en este caso el electrón y el antineutrino.

$$Q = M_X - M_Y$$

Donde M_X y M_Y son las masas atómicas del núcleo padre y el núcleo hijo respectivamente. La energía Q será distribuida sin seguir un orden específico, por lo que es posible reconstruir un *espectro de emisión beta* para el radionúclido en específico. La Figura 8 muestra el espectro de energía de electrones emitidos durante el decaimiento del ^{131}I , ^{177}Lu y ^{225}Ac .

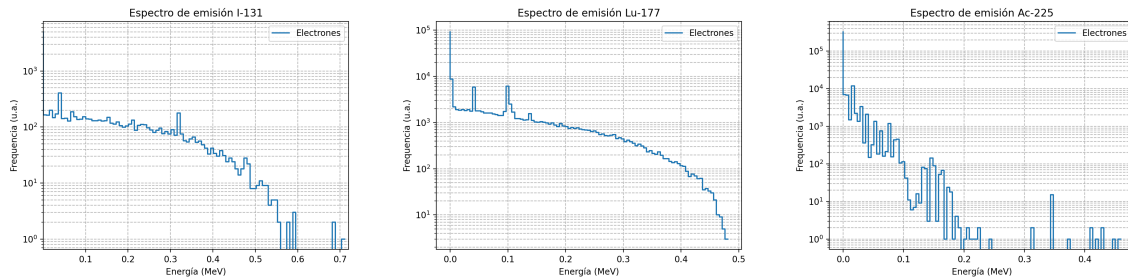
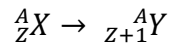


Figura 8. Espectros de emisión betas simulados para I-131, Lu-77 y Ac-225

El núcleo hijo resultante difiere del núcleo padre de la siguiente forma:



2.2.2.2. Decaimiento β^+

El decaimiento β^+ , es el proceso físico en cual un protón del núcleo cambia a un neutrón y en consecuencia emite un positrón y un neutrino (Khan, 2010).

$$p \rightarrow n + e^+ + \nu_e + Q$$

El positrón será expulsado con cierta energía cinética, como lo ocurrido en el decaimiento β^- , sin embargo, al perder esta energía e interactuar con un electrón del medio ocurrirá un proceso de aniquilación, en el cual la masa de ambas partículas se transforma en energía, dando lugar a la emisión de dos fotones de 511 keV de energía cada uno que viajando en direcciones opuestas (Mollaheydar, 2024). Esta peculiaridad en la emisión de los fotones es la base de la detección por coincidencia, esencial en los sistemas de tomografías por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) (Shukla et al., 2006).

Para el caso del decaimiento β^+ la energía liberada durante el decaimiento está dada por la relación:

$$Q = M_X - M_Y - 2m_e$$

donde $m_e = 511 \text{ keV}$ es la masa del electrón en reposo. En este caso, el núcleo padre e hijo difieren de la siguiente manera:

$${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z-1}Y$$

2.2.2.3. Decaimiento α

Durante el decaimiento α , el núcleo padre emite una partícula α , que corresponde al núcleo de un átomo de helio, compuesto de dos protones y dos neutrones. Esta se considera una partícula pesada, su masa es más de 7000 veces la del electrón. (Gopal, 2012). En el decaimiento α , los átomos padre e hijo difieren de la siguiente manera:

$${}^A_ZX \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2}Y + \alpha$$

A su vez, la energía liberada está dada por:

$$Q = M_X - [M_Y + M_H]$$

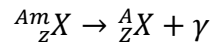
donde M_H corresponde a la masa atómica del átomo de helio. Esta energía se distribuye entre la energía cinética de la partícula alfa y la energía de retroceso del núcleo hijo. El rango de energía de las partículas alfa emitidas en procesos de decaimiento radiactivo se encuentra entre 3 MeV y 11 MeV (Ni & Ren, 2012). Para este intervalo de energías, el recorrido de las

partículas alfa en agua varía aproximadamente de 18 a 113 μm (National Institute of Standards and Technology., n.d.).

2.2.2.4. Emisión γ

El método más común por el cual un átomo excitado en estado metaestable libera el excedente de energía es mediante la emisión de radiación electromagnética, llamada en este caso como rayo γ . El espectro de rayos γ es discreto y específico para el radionuclido (Nikjoo et al., 2012). Esto se debe ya que la energía del rayo γ emitido corresponde a la diferencia entre dos estados isoméricos. Por ejemplo, el decaimiento de un estado de 525 keV a otro estado de 210 keV resulta en la emisión de un rayo γ de 315 keV .

En la emisión γ , los átomos padre e hijo no difieren en masa y número atómico, sin embargo, el estado metaestable se denota como una m al lado de la masa atómica, de la siguiente forma:



2.2.2.5. Conversión interna

Una alternativa a la emisión γ es el proceso de conversión interna. Durante este, el excedente de energía del átomo padre es transferido a uno de sus electrones orbitales de la capa K o de la capa L, el cual es eyectado del orbital siempre y cuando su energía sea mayor a la energía de enlace del electrón, por lo que, la energía del electrón expulsado está dada por:

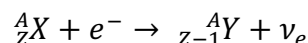
$$E_e = E_\gamma - E_B$$

donde E_e es la energía del electrón, E_γ es la energía de excitación transferida y E_B es la energía de enlace.

2.2.2.6. Captura electrónica

El decaimiento por captura electrónica funciona en competencia del decaimiento β^+ . Durante este, un protón del núcleo atómico se transforma en un neutrón al absorber un electrón de las capas orbitales, particularmente de la capa K dada su proximidad al núcleo. La consecuencia de este tipo de decaimiento es la emisión de un neutrino y un rayo X

característico. En el decaimiento por captura electrónica, los átomos padre e hijo difieren de la siguiente manera:



Usualmente, la captura electronica ocurre a energías de excitación menores a 1.02 MeV , sin embargo para energías mayores se pueden encontrar tanto decaimientos β^+ como por captura electrónica (Gopal, 2012).

2.2.3 Interacción de la radiación con la materia

De forma general, puede definirse a la radiación como la emisión y propagación de energía en forma de partículas u ondas electromagnéticas a través del espacio o la materia. Las radiaciones pueden dividirse en dos grandes tipos: no ionizante y ionizante.

La radiación no ionizante se localiza en el extremo de baja energía del espectro electromagnético (Figura 9), este intervalo comprende la radiación de radiofrecuencia caracterizada por longitudes de onda que oscilan entre metros hasta unos pocos micrómetros. Entre sus usos más destacados son en telecomunicaciones como televisión, radio, teléfonos móviles y mediante hornos de microondas.

Por otra parte, para que una radiación se considere ionizante debe de tener la energía suficiente para *ionizar* la materia, es decir, expulsar electrones orbitales que estén ligados a un átomo o a una molécula, durante el proceso se generará un par catión y anión con carga positiva y negativa respectivamente. Para el caso del aire, se considera radiación ionizante si la energía supera el rango de 3-25 eV (Attix, 2004).

A su vez la radiación ionizante se puede catalogar en dos tipos:

- i. Directa. Se produce por la interacción de partículas cargadas como electrones, partículas alfa o iones pesados con la materia. Estas partículas transfieren su energía a los electrones orbitales mediante interacciones electromagnéticas directas.
- ii. Indirecta. La ionización indirecta es producida por el depósito de energía en un medio a causa de la interacción de partículas sin carga. Es un proceso que ocurre en dos pasos: inicialmente, la partícula neutra viajará a través del material y liberará o producirá una partícula cargada en el medio, la que posteriormente interactuará de forma directa con los electrones orbitales (Bailey et al., 2014).

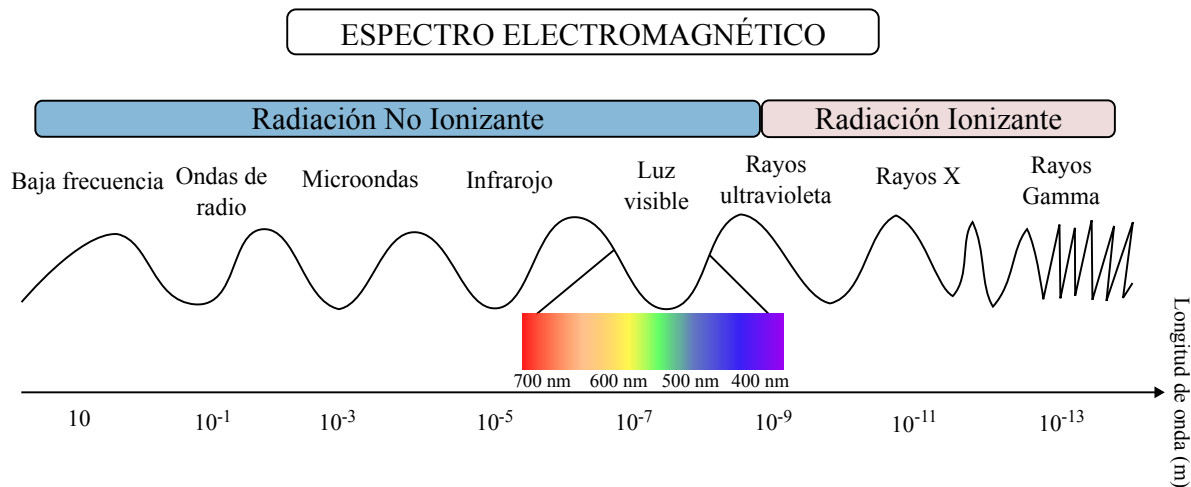


Figura 9. Espectro electromagnético y rangos de distinción para radiación ionizante y no ionizante

Dependiendo de la calidad de radiación será el tipo de interacción que pueda presentarse. En este trabajo se consideran solo las interacciones que sufren los fotones, así como las partículas beta y alfa.

2.2.3.1. Fotón

El fotón es una partícula sin carga y masa que desempeña un papel fundamental en múltiples interacciones debido a su alta capacidad de penetración, en el contexto de radionúclidos, esto se traduce a que será detenido hasta mucho más adelante de donde fue generado (Bielajew, 2016). Desde una vista macroscópica es posible ver como un fotón incide sobre un material, lo atraviesa y en el proceso pierde parte de su energía inicial. Sin embargo, a nivel microscópico esto se puede estudiar entendiendo los métodos de interacción de los fotones con la materia. El fotón puede interaccionar de cinco formas distintas dependiendo de la su energía, así como del número atómico del material en el cual incide (Khan, 2010), estas son:

- Dispersión Rayleigh
- Efecto fotoeléctrico
- Efecto Compton
- Creación de pares
- Reacción fotonuclear

La Figura 10 muestra las secciones dominantes de cada tipo de interacción principal en función de su energía y del número atómico del medio.

Aquellas de interés en el ámbito de este trabajo, así como sus características son:

Dispersión Rayleigh: Esta interacción es posible de entenderse por las propiedades ondulatorias del fotón. Ocurre en un rango bajo de energías y consiste en la dispersión elástica de la onda incidente, es decir, será propagada en un ángulo distinto, pero manteniendo la misma energía.

Efecto Fotoeléctrico: Esta interacción consiste en la absorción total del fotón incidente ocasionando que uno de los electrones orbitales del átomo objetivo sea expulsado de su órbita. Este efecto también puede ocasionar la liberación de partículas de menor energía como rayos X característicos o electrones Auger.

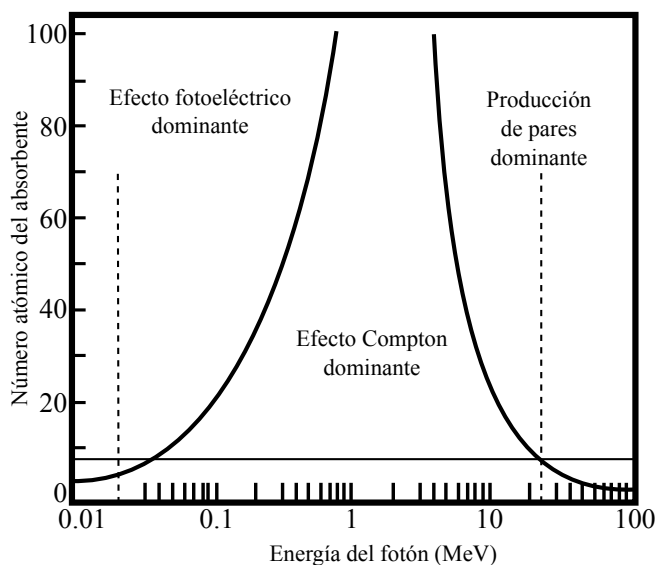


Figura 10. Interacciones de fotones en función de la energía y el número atómico

Efecto Compton: Este efecto, en su más sencilla forma se explica bajo la suposición de que el fotón impacta con un electrón con una energía de cohesión tan pequeña que se considera “libre”. Durante la interacción, parte de la energía del fotón es transferida al electrón ocasionando su expulsión del átomo y la vez que el fotón se dispersa en cierto ángulo.

La creación de pares tiene con un umbral mínimo de energía para ocurrir es de 1.022 MeV. Para el contexto de este trabajo de tesis sobre el estudio de radiofármacos, no es necesario considerarla.

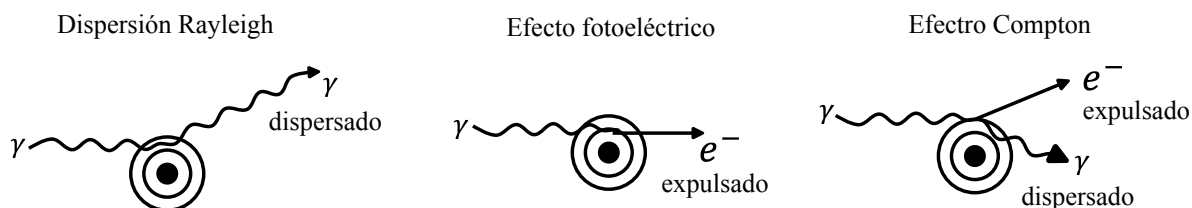


Figura 11. Interacciones del fotón con la materia

2.2.3.2. Partículas cargadas

A diferencia de los fotones, las partículas cargadas interactúan principalmente de tres formas: excitación, ionización o radiación de Bremsstrahlung. Sin embargo, es de utilidad clasificar a estas partículas en dos clases, pesadas y ligeras.

Las partículas cargadas pesadas se definen como aquellas cuya masa es significativamente mayor a la masa en reposo del electrón (511 keV). En esta categoría entran los protones, las partículas alfa, los iones de carbono, entre otros. Mientras que las partículas cargadas ligeras se reducen al electrón y su antipartícula el positrón.

La clasificación de las partículas cargadas como ligeras o pesadas es importante al momento de hablar de la probabilidad de interacción de estas partículas con la materia, ya que esta probabilidad es proporcional a la masa de la partícula. Para entender esto de forma sencilla podemos comparar la fuerza externa que experimentan dos partículas de masas m y M tal que $M \gg m$.

La fuerza que experimentan está determinada por la segunda Ley de Newton, en forma escalar:

$$F = ma$$

Si $M \gg m$ entonces será necesario aplicar a la partícula de masa M una aceleración mucho mayor que la aplicada a la partícula con masa m para que ambas experimenten la misma fuerza.

A continuación, se describen los tres métodos de interacción para partículas cargadas:

Bremsstrahlung: La radiación de frenado o radiación de Bremsstrahlung refiere a la emisión de energía en forma de onda electromagnética producida cuando una partícula cargada interacciona con el campo de Coulomb del núcleo cargado de un átomo del medio (Khan, 2010). Este fenómeno implica un cambio de energía para la partícula cargada, cambio que se ve reflejado en la emisión de fotones, donde su energía y ángulo de emisión dependerá de la energía perdida por la partícula incidente.

Excitación: Es el proceso mediante el cual un electrón orbital se le transfiere parte de la energía de una partícula cargada incidente, de tal manera que el electrón se eleva a un nivel orbital con mayor energía. Este átomo excitado es inestable, por lo que al momento de que vuelva a un estado estable, liberará el excedente de energía en forma de radiación electromagnética.

Ionización: La ionización es el proceso mediante el cual un átomo inicialmente neutro adquiere una carga eléctrica, ya sea positiva y negativa. El proceso por el cual ocurre la ionización es por la incidencia de radiación con la suficiente energía para expulsar electrones orbitales de los átomos del medio.

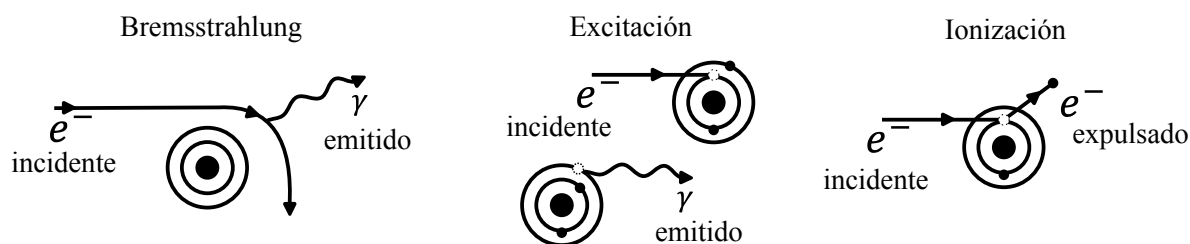


Figura 12. Interacción de las partículas cargadas con la materia.

Finalmente, una cantidad que es de utilidad para cuantificar la calidad de radiación es la *transferencia de energía lineal* o LET por sus siglas en inglés. Esta se define como la cantidad de energía depositada de manera “local” que la radiación ionizante transfiere al medio que atraviesa por unidad de longitud.

La expresión “de manera local” hace referencia a la energía transferida por la radiación al medio más la energía cinética de los electrones secundarios generados por dicha radiación con una energía menor o igual a un valor umbral Δ . Esto es definido como LET restringida, donde Δ toma el valor de 100 eV en aplicaciones de radiobiología (ICRU, 1981).

$$LET_{\Delta} = \left(\frac{dE}{dl} \right)_{\Delta}$$

Según la densidad de ionización que la radiación transmite al medio, esta puede clasificarse como de alta LET, como en el caso de la radiación beta, alfa o los iones de carbono, o de baja LET, como la radiación gamma. Asimismo, el daño biológico inducido está estrechamente relacionado con el valor de LET.

2.2.4 Daño al ADN

Una vez presentadas las formas en las que la radiación interactúa con la materia en general, es importante establecer las bases por las cuales la radiación ionizante afecta al tejido biológico. El principal blanco celular cuando se utiliza la radiación para tratar enfermedades como el cáncer es el ácido desoxirribonucleico (ADN), cuya estructura es esencial para la correcta función y supervivencia celular. La molécula de ADN está compuesta de dos cadenas de nucleótidos, cada uno está compuesto por bases de purina y pirimidina unidas a un

esqueleto de azúcar fosfato. El daño al ADN a causa de la radiación puede ocasionarse por dos mecanismos principales:

Daño directo: Por este método, la radiación ionizante interactúa de forma directa con las hebras de azúcar fosfato del ADN, depositando parte de su energía. Estas interacciones pueden ocasionar rompimientos de hebra simple (SSB) o rompimientos de hebra doble (DSB). La definición de DSB son dos SSB en hebras opuestas separadas por a lo más 10 bases par (~ 3.4 nm) de ADN. Las DSB son especialmente críticas, ya que dificultan los procesos de reparación celular y pueden conducir a mutaciones, pérdida de información genética o muerte celular. Este tipo de daño es más frecuente en radiaciones de alta LET, como partículas alfa o iones pesados, debido a su capacidad de concentrar mayor densidad de ionización en trayectorias cortas dentro de la célula.

Daño indirecto: La radiólisis del agua es el proceso mediante el cual las moléculas de agua excitadas o ionizadas por la radiación ionizante son disociadas para alcanzar estabilidad, dando lugar a la formación de radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos radicales libres, originalmente distribuidos heterogéneamente (cerca de los sitios de ionización y excitación), reaccionan entre ellos mismos o se difunden a lo largo del medio celular e interaccionan con las hebras del ADN, generando rompimientos de distinta complejidad.

La capacidad de la célula para reparar estas lesiones depende de la complejidad del daño y de la eficiencia de las vías de reparación. Sin embargo, cuando el daño excede la capacidad reparadora, se desencadenan procesos como apoptosis o necrosis celular.

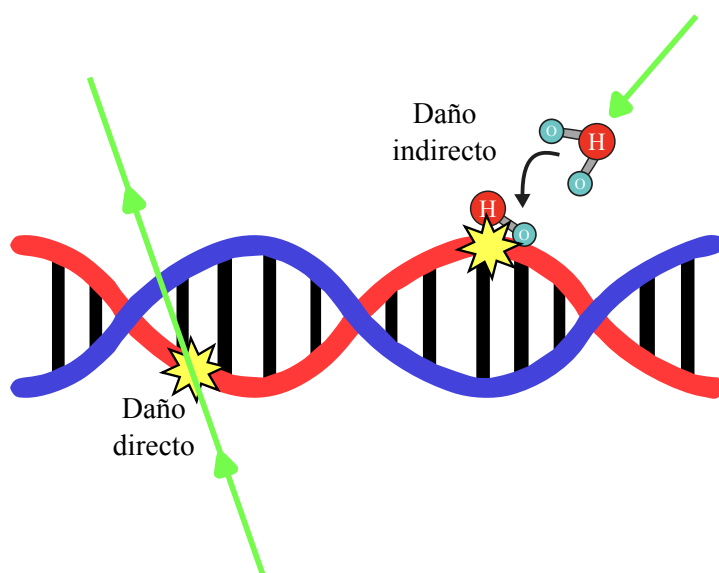


Figura 13. Daño directo e indirecto del ADN por radiación ionizante.

En el contexto de la terapia con radiofármacos, este fenómeno constituye la base biológica del tratamiento: al inducir un número suficiente de lesiones irreparables en el ADN de las

células tumorales, se logra inhibir su proliferación y, en última instancia, provocar su destrucción. La especificidad terapéutica se sustenta en la capacidad de los radiofármacos para dirigirse selectivamente a los tejidos blanco y la elección del radionúclido es vital para asegurar que la energía se esté depositando en estas células y evitar afectar tejidos cercanos.

2.3 Terapia con radiofármacos

La Terapia con Radiofármacos (RPT por sus siglas en inglés) es una modalidad terapéutica avanzada derivada de la medicina nuclear (Sgouros et al., 2020). Esta técnica consiste en la administración, por vía intravenosa, de un compuesto radiactivo llamado radiofármaco formado por dos elementos:

(1) un radionúclido que emite radiación en forma de partículas cargadas o rayos gamma de forma isotrópica, y

(2) una molécula directriz que actúa como guía del compuesto. Esta molécula está diseñada para ser selectivamente captable por células tumorales, estas células absorberán el radiofármaco internalizándolo y emitiendo la radiación asociada al radioisótopo, Figura 14.

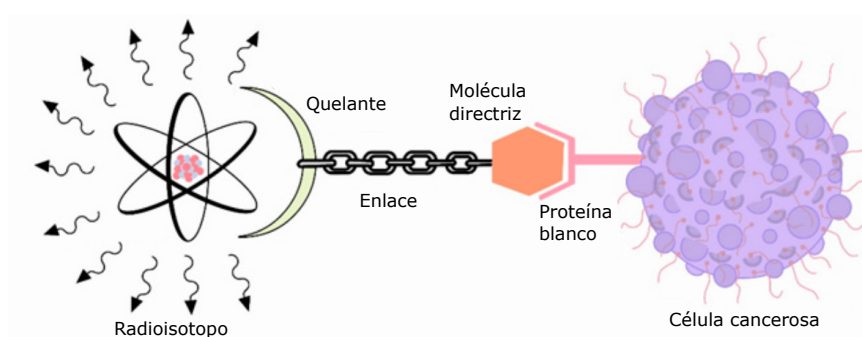


Figura 14. Estructura general de un radiofármaco

La manera en que una molécula directriz guía al compuesto completo a través de la sangre para unirse a proteínas blanco se basa en el modelo de llave y cerradura. Este modelo utiliza la analogía entre una enzima (cerradura) y un sustrato (llave) para describir de forma sencilla el proceso por el cual un sustrato necesariamente debe ajustarse al sitio activo de una enzima (Damborsky & Brezovsky, 2009). Esta peculiaridad ha llevado a diseñar radiofármacos que se dirigen a proteínas de la membrana celular de células cancerosas específicamente.

2.3.1 Uso Diagnóstico

En medicina nuclear una variedad de radionúclidos son utilizados para obtención la de imágenes. Estos radionúclidos emiten partículas gamma que son detectadas por sistemas de imagen por gammagrafía, tomografía por emisión de positrones o por tomografía computarizada por emisión de fotón único, PET y SPECT por sus siglas en ingles respectivamente. Las imágenes y los datos obtenidos de estos sistemas permiten evaluar

parámetros fisiológicos o funcionales del cuerpo humano. Gran parte de los radiofármacos utilizados para diagnóstico son de unos pocos microgramos, y por ello, no suelen generar efectos farmacológicos (Schreuder et al., 2019).

Los radionúclidos más utilizados para el diagnóstico por imágenes SPECT y sus correspondientes tiempos de vida media se presentan en la Tabla 2.

Radionúclido	Aplicación diagnóstica principal	$T_{1/2}$
^{99m}Tc	Imagen versátil de órganos blandos	6 h
^{123}I	Tiroides y función metabólica	13 h
^{131}I	Tiroides (captación y ablación)	8 d
^{111}In	Tumores, leucocitos, octreótidos	2.8 d
^{67}Ga	Infecciones y linfomas	3.3 d
^{201}Tl	Perfusión cardíaca, viabilidad	73 h
^{81m}Kr	Ventilación pulmonar dinámica	13 s
^{133}Xe	Ventilación y difusión pulmonar	5.3 d

Tabla 2. Radionúclidos diagnósticos más empleados ((Criean et al., 2022))

Para sistemas PET, los radionúclidos usados tienen la propiedad de decaer en positrones que posteriormente se aniquilarán al interactuar con los electrones del tejido y emitirán dos partículas gamma en direcciones opuestas. Dos de los radionúclidos más usados y detectados por sistemas PET son el ^{11}C con $T_{1/2} = 20.4 \text{ min}$ y el ^{18}F con $T_{1/2} = 109.7 \text{ min}$.

2.3.1.1. SPECT

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) es una técnica de imagen en medicina nuclear que permite obtener información funcional del organismo a partir de la detección de radiación gamma. A diferencia de los métodos puramente anatómicos, como la tomografía computarizada (CT) o la resonancia magnética (MRI), SPECT se centra en la cuantificación de la distribución espacial de la concentración de radiofármacos administrados al paciente, lo que posibilita evaluar procesos fisiológicos como el flujo sanguíneo, el metabolismo o la actividad tumoral. Mediante el uso de cámaras gamma y algoritmos de reconstrucción, esta técnica genera imágenes tridimensionales que combinan sensibilidad funcional con localización anatómica, convirtiéndose en una herramienta fundamental tanto para diagnóstico como para investigación clínica.

Las cámaras gamma se encargan de detectar los fotones emitidos por el radiofármaco dentro del paciente. Cada cámara está equipada con un colimador, que actúa como un filtro de dirección y permite que únicamente los fotones que viajan en trayectorias específicas lleguen al detector, preservando así la información espacial. Los fotones que logran atravesar el colimador impactan en un cristal centellador que transforma la radiación gamma en pequeños destellos de luz. Estos destellos son recogidos por tubos fotomultiplicadores, que amplifican

la señal luminosa y la convierten en impulsos eléctricos. Posteriormente, la electrónica de la cámara procesa dichas señales para determinar la posición, la frecuencia y la energía de cada fotón detectado. Al girar las cámaras alrededor del paciente y adquirir imágenes desde diferentes ángulos, es posible reconstruir un mapa tridimensional de la distribución del radiofármaco en el cuerpo, lo que constituye la base de la imagen tomográfica en SPECT.

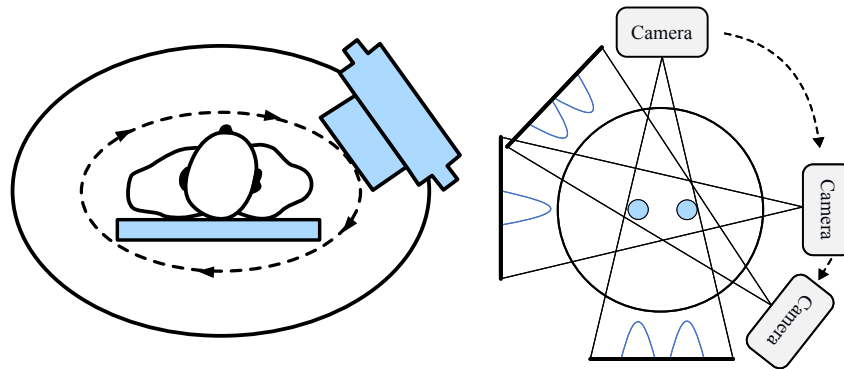


Figura 15. Arreglo de un sistema SPECT.

2.3.1.2. PET

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) es una técnica de imagen molecular ampliamente utilizada en medicina nuclear. Se basa en la detección de pares de fotones gamma emitidos tras la aniquilación de un positrón con un electrón, proceso que ocurre cuando un radiofármaco marcado con un emisor β^+ se distribuye en el organismo. A través de algoritmos de reconstrucción tomográfica, PET genera imágenes tridimensionales de alta sensibilidad que reflejan procesos fisiológicos y metabólicos, como el consumo de glucosa, el flujo sanguíneo o la proliferación celular. Su combinación con CT o MRI en sistemas híbridos ha potenciado su capacidad diagnóstica, convirtiéndola en una herramienta fundamental en oncología, neurología y cardiología.

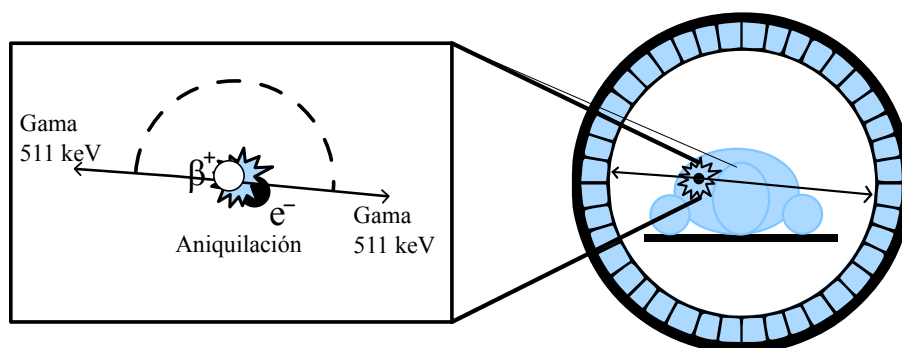


Figura 16. Arreglo de un sistema PET

2.3.2 Uso Terapéutico

Por otra parte, aquellos radionúclidos utilizados con fines terapéuticos representan una herramienta importante en medicina nuclear moderna. A diferencia de los utilizados en diagnóstico, este tipo de radionúclidos se caracterizan por la emisión de partículas con alta LET. Estas emisiones son elegidas ya que permiten depositar dosis significativas de manera localizada por su corto alcance (del orden de milímetros a nanómetros) haciendo que se maximice el daño a células tumorales mientras que se minimiza para tejidos sanos.

Entre los radionúclidos más utilizados como emisores beta se encuentran ^{131}I , ^{90}Y y ^{177}Lu , ampliamente aplicados en terapias de tiroides, linfomas, tumores neuroendocrinos y próstata, respectivamente (Fitzgerald & Foote, 1949), (Tafti & Padia, 2019). Por otro lado, los emisores alfa como el ^{223}Ra y ^{225}Ac , han cobrado gran relevancia en los últimos años por su alta capacidad en inducir rompimientos en las hebras de ADN (Hooijman et al., 2024). La elección central del radionúclido depende de parámetros físicos como su vida media, la energía de emisión y el alcance en el tejido.

2.3.3 Uso Teranóstico

Por otro lado, aquellos radiofármacos que utilizan radioisótopos tales que en su cadena de decaimiento se encuentran tanto partículas gama como electrones o partículas alfas se les denomina de carácter *teranóstico*.

El término teranóstico refleja la integración de las técnicas terapéuticas con las herramientas de diagnóstico, logrando que a la par que se visualizan los órganos y la posible presencia tumoral, se traten directamente los tumores. Este tipo de terapias se ha ganado el puesto como uno de los campos médicos de mayor desarrollo de la última década, ya que tiene el potencial de brindar grandes contribuciones en tratamientos personalizados contra el cáncer (Barca et al., 2021).

En la práctica clínica, los radiofármacos en base a ^{177}Lu han tomado importancia en tratamientos de tumores neuroendocrinos y de próstata, donde su emisión de partículas β permite acción terapéutica y la radiación γ permite el seguimiento del radiofármaco por SPECT (Kim & Kim, 2017). En los años más recientes, los radionúclidos basados en ^{225}Ac se han explorado para utilizarlos en terapias teranósticas debido a su alta LET, maximizando el daño en células tumorales, sin embargo, estos radiofármacos aún se encuentran en desarrollo.

2.3.4 Molécula directriz

En el diseño de radiofármacos, la molécula directriz constituye uno de los elementos más determinantes, pues es la encargada de brindar a los compuestos la selectividad biológica al sistema. Mientras que el radionúclido es el responsable de aportar la señal para diagnóstico (radiación gamma) o el efecto terapéutico (partículas beta o alfa), la molécula directriz define el destino del radiofármaco en el organismo, guiando la radiación hacia el tumor y minimizando la exposición en órganos sanos.

La función principal de una molécula directriz es reconocer un blanco molecular específico, generalmente un receptor, enzima o antígeno que se encuentra sobreexpresado en células tumorales o en tejidos patológicos. De esta manera, el radiofármaco puede acumularse selectivamente en el sitio de interés, lo que no solo mejora la eficacia diagnóstica y terapéutica, sino que también reduce efectos secundarios. La especificidad de la molécula directriz se fundamenta en principios de afinidad y selectividad molecular, comparables al modelo de llave-cerradura enzimático.

El acoplamiento entre la molécula directriz y el radionúclido suele requerir la participación de un *quelante* o grupo funcional específico que asegure la estabilidad del complejo. La estabilidad in vivo es crucial para evitar que el radionúclido libre se redistribuya de manera inespecífica en el organismo, lo cual comprometería la eficacia y aumentaría la toxicidad en el cuerpo.

Los métodos por el cual el radiofármaco es absorbido por las células puede llevarse a cabo mediante diferentes mecanismos que se basan en propiedades fisicoquímicas de las moléculas directrices, la composición de la membrana celular y los procesos de transporte, Figura 17. Los principales métodos utilizados son (Gawne et al., 2022):

- A) Complejos radio-ionóforos. Este mecanismo se basa en que un ionóforo es una molécula capaz de transportar radionúclidos a través de la membrana celular. Una vez internalizada, el compuesto radioactivo es liberado y se une a moléculas intracelulares como proteínas o ácidos nucleicos.
- B) Marcado de la superficie celular. Este método consiste en la marcación de la superficie celular mediante radiofármacos estables. Esto permite unirse a proteínas de la membrana, haciendo que el radionúclido quede anclado en la superficie celular sin necesidad de penetrar el citoplasma.
- C) Tráfico de pequeñas moléculas. Esta forma de absorción depende de la sinterización del radiofármaco, si este cuenta con un bajo peso molecular, poseen la capacidad de cruzar la membrana celular por difusión pasiva. Una vez en el interior de la célula estas moléculas sufren cambios metabólicos que evitan que puedan difundirse nuevamente hacia el exterior, logrando así que el radionúclido quede confinado en el citoplasma o en organelos específicos.

- D) Absorción de partículas. Finalmente, los radionúclidos encapsulados en nanopartículas son internalizados a través de vesículas endocíticas y quedan confinados en compartimentos intracelulares.

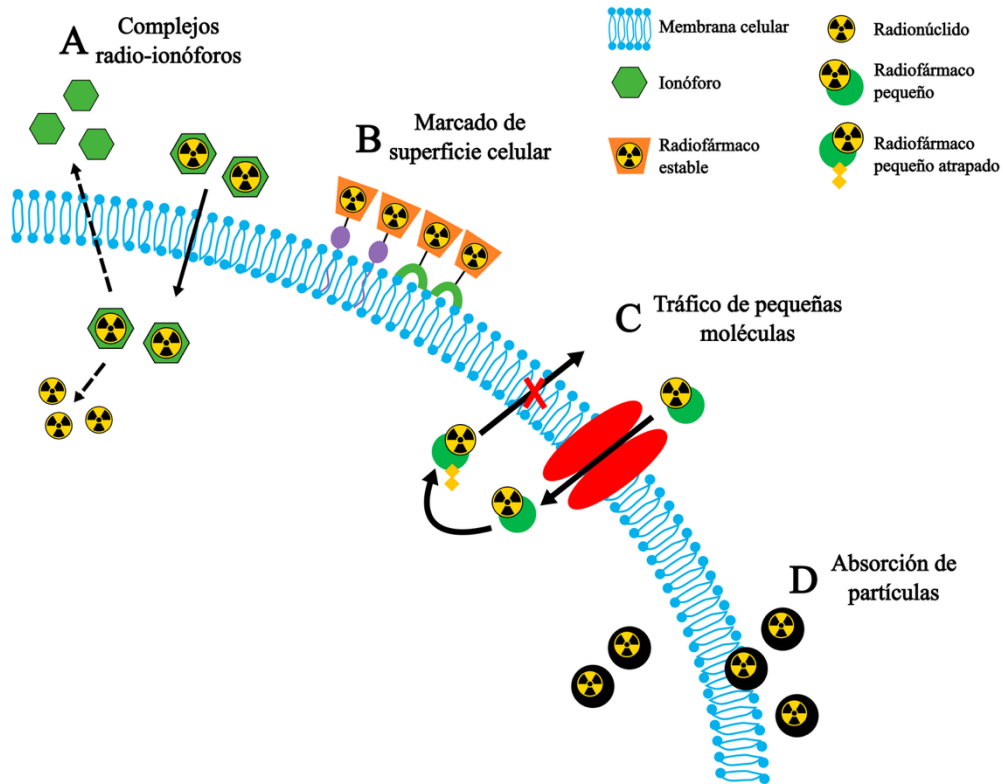


Figura 17. Mecanismos de incorporación celular de radiofármacos.

En suma, las moléculas directrices representan el puente entre la radiación y el sistema biológico, siendo las verdaderas responsables de transformar a un radionúclido en un radiofármaco selectivo. Su estudio y desarrollo son actualmente una de las áreas de mayor innovación en medicina nuclear, con un creciente interés en diseñar vectores más específicos, con cinética optimizada y mínima toxicidad, que potencien la eficacia de los radionúclidos terapéuticos y teranósticos en el tratamiento del cáncer.

2.3.5 Dosis de radiación médica interna: el formalismo MIRD

Una vez descrita la composición de un radiofármaco, así como los mecanismos mediante los cuales actúa y puede ser detectado, la siguiente etapa consiste en abordar la forma en que se lleva a cabo este tipo de terapias. El formalismo de dosis de radiación interna médica o formalismo MIRD por sus siglas en inglés, es un enfoque desarrollado para calcular la dosis

de radiación depositada a tejidos específicos por radiofármacos administrados en el cuerpo humano (Zanzonico, 2024).

El formalismo MIRD se puede clasificar en 5 etapas fundamentales que abarcan desde la administración del radiofármaco hasta la determinación final de la dosis absorbida en los órganos.

Etapa 1. Administración del radiofármaco trazador

En esta fase se lleva a cabo la inyección del radiofármaco al paciente. El compuesto contiene un radionúclido para diagnóstico (Tabla 2) unido a una molécula directriz que le confiere afinidad por un tejido o receptor específico y permite estudiar procesos fisiológicos, o metabólicos, así como los procesos biológicos del radiofármaco.

La actividad inicial administrada A_0 es el punto inicial del modelo MIRD, y se verá modificada por procesos biológicos de distribución, captación y eliminación, así como por el propio decaimiento radiactivo del isótopo. El control preciso de esta etapa depende del tiempo de inyección y la calibración de la curva de actividad, que son esenciales para garantizar la exactitud de los resultados de la dosis absorbida.

Etapa 2. Medición de la biodistribución y la eliminación

En esta etapa se determina la biodistribución del radiofármaco trazador dentro del organismo, así como los procesos de eliminación biológica que influyen en su permanencia en los diferentes órganos o tejidos.

Tras la administración, el radiofármaco se transporta a través de la vasculatura y se acumula de formas diferentes en los órganos, de acuerdo con la selectividad de la molécula directriz. La forma en que se cuantifica la distribución del radiofármaco es empleando técnicas de imagen gamagrafía, SPECT o PET. Esto permite determinar la fracción de actividad presente en cada región en función del tiempo. Al mismo tiempo, se mide la eliminación del radiofármaco por vías metabólicas y excretoras como, por ejemplo, el riñón. Esto es esencial para describir la toxicidad del radiofármaco.

Etapa 3. Integración de la curva tiempo-actividad

Los datos obtenidos de imágenes SPECT o PET sirven de base para construir las curvas de actividad en función del tiempo $A(t)$ y estimar la actividad acumulada en los órganos fuente. Estas curvas, describen la evolución temporal de la actividad del radiofármaco en el organismo, reflejando los procesos combinados de decaimiento físico del radionúclido y eliminación biológica del radiofármaco.

La integral bajo la curva representa el número total de desintegraciones ocurridas en un órgano durante todo el periodo de observación. Este parámetro es central en el modelo MIRD, ya que cuantifica la exposición interna del tejido a la radiación emitida por el radionúclido.

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt$$

Para determinar la actividad acumulada se requiere de suficientes muestras a lo largo del tiempo que dura el procedimiento, ya que estas serán ajustadas matemáticamente a una curva. Esta etapa introduce incertidumbres, ya que los errores asociados a la resolución del detector, ajuste y a la estimación de la curva pueden propagarse a las etapas posteriores del cálculo dosimétrico, afectando el resultado final.

Etapa 4. Cálculo de los coeficientes y dosis absorbida

Para profundizar en esta etapa, es de importancia comprender que en el formalismo MIRD, una vez que se ha distribuido el radiofármaco a los órganos, estos pueden clasificarse en dos tipos:

- Órganos fuente. Aquellos que contienen una fracción del radiofármaco y se encuentran emitiendo radiación.
- Órganos blanco. Aquellos tejidos que reciben la radiación emitida por órganos fuente y en los que se realizarán los estudios dosimétricos.

Durante esta etapa se determinan los coeficientes de dosis absorbida, comúnmente denominados *factores S* del formalismo MIRD. Estos coeficientes expresan la dosis absorbida por un órgano, normalizada por la actividad acumulada en dicho órgano. El factor S se encuentra dado por:

$$S = \frac{\sum_i n_i E_i \phi_i(T \leftarrow S)}{m}$$

Donde n_i es el número de partículas emitidas con energía E_i emitidas en una transición nuclear, $\phi_i(T \leftarrow S)$ es la fracción de energía absorbida en el órgano blanco (S) por la emisión del órgano fuente (T) y m es la masa del órgano blanco. Los valores del factor S están tabulados para diferentes radionúclidos y para diferentes combinaciones de órganos fuente y blanco, por lo que no es necesario calcularlos para una estimación dosimétrica. Sin embargo, este enfoque introduce mayores incertidumbres, ya que dichos valores se basan en modelos

antropomórficos digitales de referencia, que representan un promedio anatómico, y no consideran las heterogeneidades anatómicas, geométricas o fisiológicas particulares de cada individuo o modelo simulado.

Finalmente, la dosis en el órgano blanco a causa de los n órganos fuente está dada por:

$$\bar{D}(T \leftarrow S) = \sum_i^n \tilde{A}_i \cdot S(T \leftarrow S)$$

Etapa 5. Prescripción de la actividad terapéutica

En esta etapa se determina la actividad óptima del radiofármaco que debe administrarse con fines terapéuticos, garantizando que la dosis absorbida en los órganos blanco sea suficiente para lograr el efecto biológico deseado, por ejemplo, la muerte tumoral, sin superar los límites de tolerancia en los tejidos sanos.

En la práctica, esta estimación suele incorporar factores de corrección clínicos y fisiológicos, tales como la tasa de aclaramiento renal, el volumen tumoral o la captación específica del radiofármaco. Debido a estas variables y a la propagación de incertidumbres provenientes de las etapas anteriores, la prescripción de actividad debe realizarse con criterios individualizados y, cuando es posible, validarse mediante simulaciones o estudios dosimétricos personalizados.

2.3.5.1. OLINDA/EXM

Un ejemplo de software especializado en el cálculo de dosimetría para radiofármacos es OLINDA/EXM. Este programa estima la dosis de radiación depositada en múltiples órganos y tejidos después de la administración de un radiofármaco, siguiendo la metodología MIRD (Stabin & Siegel, 2017).

Los pasos para determinar la dosis son:

- Obtención de la actividad a tiempos discretos.
- Ajuste exponencial a los datos experimentales.
- Integración de la actividad efectiva.
- Determinación de dosis depositada utilizando los valores S tabulados.

Para el funcionamiento de OLINDA, el usuario solo deberá ingresar los puntos experimentales de la actividad efectiva, así como la vida media del radionúclido a utilizar. Automáticamente el software determinará los parámetros necesarios para estimar la dosis

depositada en los distintos órganos y tejidos. Es decir, la fiabilidad del resultado dependerá de la precisión de los datos de entrada, lo que resalta la importancia de desarrollar herramientas que mejoren la resolución temporal de la curva de actividad.

2. 4 Métodos de simulación

Para este trabajo de tesis, el estudio de fenómenos complejos, como el comportamiento del flujo sanguíneo y la interacción de la radiación con la materia, requiere del apoyo de métodos computacionales de simulación para ser resueltos. Estos métodos permiten reproducir, de manera controlada y cuantitativa, procesos físicos que serían difíciles, costosos o incluso imposibles de observar directamente en condiciones experimentales.

2.4.1 Métodos numéricos para la resolución de ecuaciones diferenciales

Existen distintas maneras de simular las ecuaciones que rigen la dinámica de fluidos. Dado que estas se basan en la resolución de ecuaciones diferenciales acopladas, resulta fundamental establecer y seleccionar un método adecuado para alcanzar una estabilidad numérica.

Uno de estos métodos es el *método de diferencias finitas*. Esta es una técnica enfocada en encontrar soluciones de sistemas de ecuaciones diferenciales como lo podría ser la ecuación de difusión, necesaria para el transporte pasivo de radiofármacos en el cuerpo (Cretoni, 2019). Este método consiste en construir una aproximación discreta de la solución analítica del sistema de ecuaciones que describe el fenómeno (LeVeque, 2007). La metodología base para este método es la aproximación por serie de Taylor:

Si $f(x)$ es una función bien comportada alrededor de un punto h , entonces la función se puede aproximar a una serie de Taylor dada por:

$$f(x + h) = f(x) + hf'(x) + \frac{1}{2!}h^2f''(x) + \cdots + \frac{1}{n!}h^nf^n(x)$$

Y de manera análoga:

$$f(x - h) = f(x) - hf'(x) + \frac{1}{2!}h^2f''(x) - \cdots + \frac{1}{n!}h^nf^n(x)$$

Dependiendo del orden de la derivada será el número de términos a considerar, por lo que el resto de los valores se consideran parte del error que decae rápidamente por el término $1/n!$.

Utilizando las ecuaciones anteriores se llega a las siguientes aproximaciones para la primera y segunda derivada:

$$f'(x) = \frac{f(x+h) - f(x-h)}{2h} + O(h^2)$$

$$f''(x) = \frac{f(x+h) - 2f(x) + f(x-h)}{h^2} + O(h^3)$$

Estas derivadas pueden ser discretizadas. Si consideramos el dominio 2D de la Figura 18, la aproximación por diferencias finitas para la ecuación de difusión toma la siguiente forma:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) \rightarrow C_t^t(x, y) = D(C_{xx}^t + C_{yy}^t)$$

Donde D es el coeficiente de difusión, $C_t^t(x, y)$ es la derivada parcial de $C(x, y)$ en función del tiempo para un instante de tiempo t , $C_{xx}^t(x, y)$ es la segunda derivada parcial de $C(x, y)$ en función de x para un instante de tiempo t y $C_{yy}^t(x, y)$ es la segunda derivada parcial de $C(x, y)$ en función de y para un instante de tiempo t .

$$C_{xx}^t(x, y) = \frac{C^t(x+1, y) - 2C^t(x, y) + C^t(x-1, y)}{(dx)^2}$$

$$C_{yy}^t(x, y) = \frac{C^t(x, y+1) - 2C^t(x, y) + C^t(x, y-1)}{(dy)^2}$$

$$C_t^t = \frac{C^{t+1}(x, y) - C^t(x, y)}{dt}$$

Sustituyendo en la ecuación de difusión discretizada

$$\frac{C^{t+1}(x, y) - C^t(x, y)}{dt} = D \left[\frac{C^t(x+1, y) - 2C^t(x, y) + C^t(x-1, y)}{(dx)^2} + \frac{C^t(x, y+1) - 2C^t(x, y) + C^t(x, y-1)}{(dy)^2} \right]$$

$$C^{t+1}(x, y) - C^t(x, y) = \frac{Ddt}{(dx)^2} [C^t(x+1, y) - 2C^t(x, y) + C^t(x-1, y)] + \frac{Ddt}{(dy)^2} [C^t(x, y+1) - 2C^t(x, y) + C^t(x, y-1)]$$

$$C^{t+1}(x, y) = C^t(x, y) + \rho_x [C^t(x+1, y) - 2C^t(x, y) + C^t(x-1, y)] + \rho_y [C^t(x, y+1) - 2C^t(x, y) + C^t(x, y-1)]$$

donde $\rho_x = \frac{Ddt}{(dx)^2}$ y $\rho_y = \frac{Ddt}{(dy)^2}$. Con esta aproximación podemos calcular el siguiente valor que toma la celda (x, y) en el tiempo t+1 en base a los valores de la celda (x, y) y celdas aledañas en el tiempo t.

Si $dx = dy = dr$

$$C^{t+1}(x, y) = C^t(x, y) + \rho[C^t(x+1, y) + C^t(x, y+1) - 4C^t(x, y) + C^t(x-1, y) + C^t(x, y-1)]$$

con $\rho = Ddt/(dr)^2$.

Una vez obtenidas las aproximaciones de las ecuaciones diferenciales, el siguiente paso fundamental es discretizar el espacio y el tiempo en elementos pequeños. A partir de las condiciones iniciales y de frontera, se asignan valores iniciales a las celdas del dominio. Conforme avanza el tiempo de forma discreta, se calculan los valores restantes empleando la ecuación diferencial en su forma discretizada.

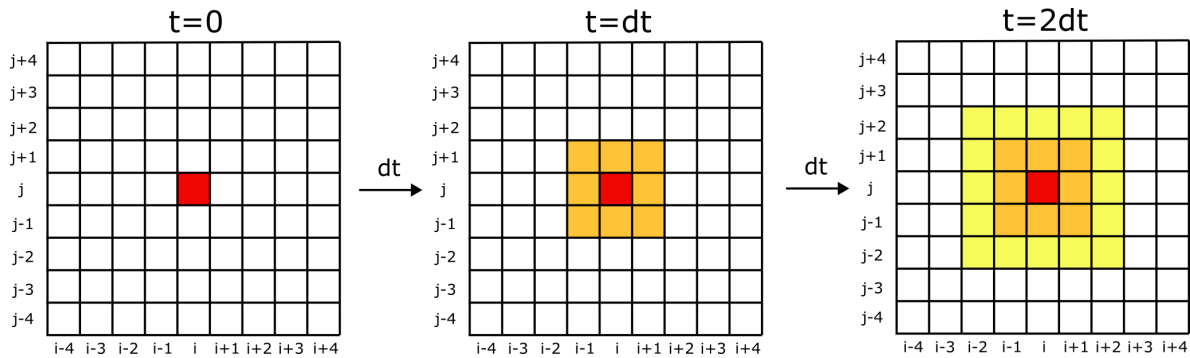


Figura 18. Representación del proceso de discretización espacial en un dominio 2D para la ecuación de difusión.

En la resolución numérica de ecuaciones que rigen la de dinámica de fluidos, un concepto fundamental es el *número de Courant (Co)*, este conecta las propiedades físicas y numéricas dentro de un esquema computacional con aplicaciones en problemas de transporte activo o pasivo y es una condición de estabilidad en esta clase de métodos (Ponce, 2014). Este número adimensional relaciona el tamaño del paso de tiempo con la velocidad del flujo, así como la discretización de la malla.

$$Co = u \frac{\Delta t}{\Delta x}$$

De forma general, expresa la fracción de una celda que recorre una partícula de fluido durante un paso de tiempo. Cuando el número de Courant supera un valor crítico, la simulación se vuelve inestable y los resultados numéricos son poco confiables.

En resumen, los métodos numéricos permiten aproximar soluciones a sistemas de ecuaciones diferenciales que, de otra manera, serían imposibles de obtenerse de forma analítica. Estas técnicas constituyen la base de la dinámica de fluidos computacional y de otras ramas de la física. Sobre este método surgen herramientas de alta especialización que no solo resuelven los sistemas sencillos, sino que son capaces de implementar geometrías complejas, o métodos especializados.

2.4.2 El Método Monte Carlo para transporte de radiación

Si bien los métodos numéricos, como el de diferencias finitas, permiten aproximar la dinámica del transporte biológico del radiofármaco, otro aspecto fundamental consiste en resolver la interacción de la radiación con la materia. Para este propósito, el método Monte Carlo ha demostrado ser altamente efectivo, ya que reproduce con gran detalle los procesos estocásticos asociados a dichas interacciones (Kroese & Rubinstein, 2011).

En esencia, el método Monte Carlo es una técnica de simulación que se basa en el muestreo de números pseudoaleatorios de distribuciones de probabilidad para resolver problemas complejos de evaluar analítica o teóricamente. Los números pseudoaleatorios se utilizan para emular el azar y la incertidumbre del modelo a simular, y las distribuciones de probabilidad describen a los procesos naturales de interés (físicos, químicos, etc.).

La producción de una cadena de estos números, libre de patrones, se realiza a través de generadores pseudoaleatorios. La forma más básica de algoritmos para generar estos números son los *generadores lineales congruenciales* (LCG por sus siglas en inglés):

$$X_{n+1} = (aX_n + c) \bmod m$$

Donde se generan números enteros X_{n+1} en el intervalo $[0, m - 1]$, X_0 es la semilla inicial de la sucesión, m es el módulo de generación, c es el intervalo y a un factor multiplicativo.

Una vez generados, la forma en la que se estiman resultados, como en procesos de interacción de la radiación con la materia, es aprovechando el carácter probabilístico de estos fenómenos (Bielajew, 2016). Dado que estas interacciones pueden describirse mediante funciones de densidad de probabilidad, es posible aplicar técnicas de muestreo para reproducir su comportamiento y obtener una aproximación estadística de los resultados.

Dos de las técnica de muestro fundamentales son:

Método Directo. Partiendo de una *función de distribución de probabilidad (PDF por sus siglas en inglés)*, que refleja la probabilidad de encontrar un valor x en un rango $x_{min} \leq x \leq x_{max}$, se le asocia una *función de densidad acumulada (CDF por sus siglas en inglés)*. La

CDF es puede *mapearse* en un rango de variables aleatorias, r , tal que $0 \leq r \leq 1$, donde r se distribuye uniformemente de acuerdo con la PDF de la forma:

$$r = c(x)$$

Una vez que los valores aleatorios asociados a la CDF son generados, es posible invertir la función para obtener:

$$x = c^{-1}(r)$$

De esta forma, al aplicar esta función a los números aleatorios, se obtiene una muestra de números que sigue la tendencia de la función de distribución de probabilidad. Aunque el método resulta sencillo de forma conceptual, su eficiencia depende de la forma analítica de la función inversa de la CDF, que es difícil de obtener en escenarios complejos (Bielajew, 2016).

Método del rechazo. Este método es el más popular de muestreo. El método se centra en construir una PDF normalizada a su valor máximo tal que x_{max} es el valor donde $p(x)$ alcanza su máximo:

$$f = \frac{p(x)}{p(x_{max})}$$

Posteriormente se selecciona un número aleatorio $r_1 \in [0,1]$ de acuerdo con la función de distribución de probabilidad construida. Con este número aleatorio se obtiene un valor x_1 dentro del rango de la función de probabilidad $[a, b]$. La obtención de este valor es bajo la siguiente ecuación:

$$x_1 = a + (b - a)r_1$$

Se evalúa $f(x_1)$ y escoge un nuevo número aleatorio r_2 . Si se cumple que $r_2 < f(x_1)$ entonces el valor x_1 es aceptado, si no se cumple entonces es rechazado y se repite el ciclo desde el paso anterior. Los valores de x que se generen por este método seguirán la función de distribución de probabilidad.

Este método implica un gasto mayor de números aleatorios respecto al método directo, sin embargo, cuenta con la ventaja de poder utilizarse para resolver cualquier distribución de probabilidad.

Al tratarse de un método de naturaleza estadística, la precisión de los resultados obtenidos mediante el método Monte Carlo está sujeta a desviaciones aleatorias. El error asociado disminuye conforme aumenta el número de repeticiones o historias, siguiendo una relación inversa con la raíz cuadrada de dicho número. En otras palabras, el error estándar se comporta como $1/\sqrt{n}$, donde n corresponde al número de eventos simulados. Esto implica que para reducir el error esta serie de procedimientos debe de realizarse un gran número de veces implicando al mismo tiempo un mayor coste computacional. A eso se le conoce como la *ley de grandes números*.

En resumen, el método Monte Carlo constituye una herramienta fundamental para simular los procesos de interacción de la radiación con la materia, ya que aprovecha la naturaleza probabilística de dichos fenómenos y permite reproducirlos con un alto grado de realismo. A pesar de que puede ser computacionalmente demandante, su precisión lo ha convertido en el estándar de referencia en física médica y dosimetría (Rogers, 2006). En el marco de este trabajo, el método se implementa mediante el uso del software TOPAS, el cual facilita la modelación del transporte de partículas y la estimación de dosis en geometrías complejas.

2.4.3. Códigos Monte Carlo para el transporte de partículas

Una vez que se conoce la forma en que se utiliza el método Monte Carlo para aproximar valores que sigan una distribución de probabilidad, es relevante presentar aplicaciones de este método en el transporte de la radiación con la materia. Las simulaciones del transporte brindan información detallada sobre las interacciones que experimentan las partículas, así como su efecto sobre el medio. La cantidad de detalles a simular dependerá del fenómeno que se busca estudiar, en ocasiones puede no ser necesario conocer las interacciones una a una ya que es más valioso el resultado ponderado de ellas, mientras que en otras ocasiones es fundamental estudiar los fenómenos a nivel nanoscópica con el fin de entender mejor los mecanismos detrás.

Tomando esto en cuenta, los dos métodos centrales para simular el transporte de partículas en la materia son:

Historias condensadas. El método Monte Carlo de historias condensadas fue introducido originalmente por Berger (1963) como una forma de reducir el tiempo computacional en simulaciones del transporte de electrones. Esta consiste en tomar un amplio número de interacciones y “condensarlas” en un solo paso de interacción para determinar el depósito de energía a causa de los múltiples eventos como si ocurrieran en un solo segmento de la traza de la partícula. A esto se le incluye un algoritmo de múltiple dispersión que calcula un ángulo efectivo de dispersión.

Esta técnica ha mostrado ser sólida para el transporte de electrones de baja energía (1 keV) y con dimensiones espaciales de hasta 0.1 mm (Friedland et al., 2002).

Método de estructura de trayectoria. Las simulaciones de estructura de trayectoria (*track-structure*) se especializan en seguir tanto a la partícula primaria como las secundarias generadas a cada paso de interacción. Desde el punto de generación, provee información detallada de las propiedades de interacción considerando el depósito de energía, la distribución espacial, el tipo de interacciones (ionización, excitación, dispersiones, etc.) e incluso la producción de radicales libres a causa de la radiación (Dingfelder, 2012). Estos métodos utilizan el camino libre medio para determinar la próxima posición de la partícula, así como las secciones eficaces para determinar el tipo de interacción, el depósito de energía y la dispersión de las partículas.

Los métodos Monte Carlo de estructura de trayectoria tienen la capacidad de modelar el transporte de partículas a energías menores de 10 eV y con una resolución espacial del orden de nanómetros (Dingfelder, 2012).

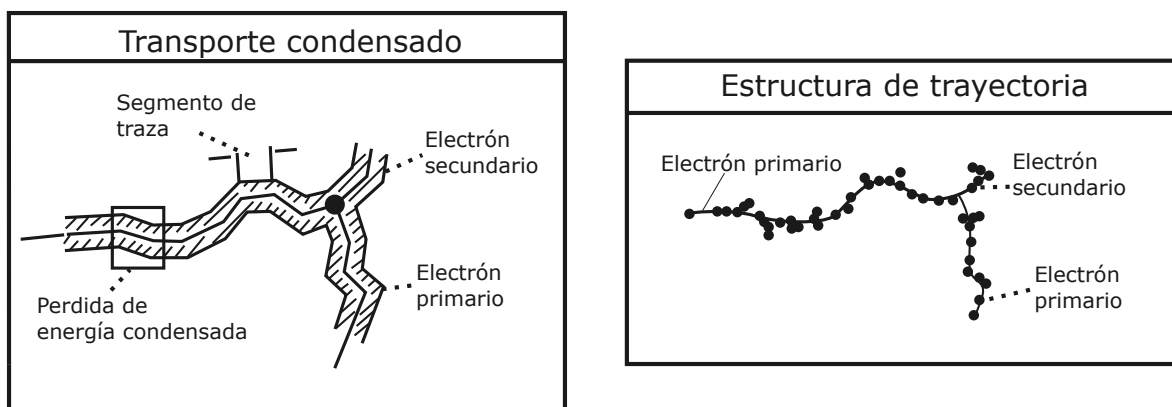


Figura 19. Métodos Monte Carlo para el transporte de partículas.

Como conclusión, ambos modelos de transporte representan herramientas eficaces dependiendo del tipo de estudio que se realice. En el contexto de simular la dosimetría a causa de radiofármacos, la mejor aproximación para este trabajo es el método de transporte condensado, ya que nos interesan resultados macroscópicos como la distribución espacial en órganos y la dosimetría en los mismos.

3. METODOLOGÍA

El objetivo central de este trabajo fue desarrollar un modelo 4D capaz de simular en base a parámetros fisiológicos, el flujo sanguíneo y la distribución de un radiofármaco en la sangre, considerando los procesos de difusión, absorción y eliminación. Este modelo permitirá analizar el comportamiento del radiofármaco en la vasculatura y en el riñón en función del tiempo, así como determinar la dosimetría correspondiente. El radiofármaco considerado en este trabajo es el ^{177}Lu -iPSMA-BN elegido por sus propiedades teranósticas al combinar la emisión de radiación beta, con energía máxima de 0.49 MeV , y radiación gamma, con una energía media de 0.063 MeV .

Para entender el flujo de trabajo, se empezará por los aspectos relacionados con los programas computacionales utilizados en el modelo, desde las simulaciones correspondientes al flujo sanguíneo y la distribución biológica del radiofármaco hasta la estimación de la dosimetría a causa de los compuestos radioactivos.

3.1 Herramientas computacionales

Hacer esta clase de simulaciones en donde convergen procesos tanto físicos como biológicos es una tarea compleja que excede las capacidades de un solo software. Por lo que es necesario el uso de herramientas especializadas para cada uno de los fenómenos involucrados.

3.1.1 OpenFOAM

Simular la dinámica de fluidos en geometrías complejas es una tarea complicada debido a la cantidad de variables presentes en el sistema, desde las características del fluido (presión, velocidad, viscosidad, etc.), el régimen del fluido (laminar o turbulento), las condiciones de frontera asignadas, entre otras. Además, gran parte de las ecuaciones diferenciales que determinan la evolución de estas variables no cuentan con soluciones analíticas por lo que necesario resolverlas de forma numérica.

OpenFOAM es un software de dinámica de fluidos que se encuentra desarrollado en C++, este cuenta con la facilidad de ser un software de uso libre que permite a los usuarios extender el código mediante extensiones diseñadas por la propia comunidad. Entre su principales características destacan:

- Cuenta con un sistema amigable para el usuario que realiza las simulaciones, ya que su forma de definir los componentes de la simulación es en base a una serie de archivos de parámetros.
- Cuenta con la capacidad de modelar distintas clases de flujo, como newtonianos y no newtonianos, regímenes laminares y turbulentos, transferencia de calor y escalares, así como sistemas multifásicos al igual que los presentados en el trabajo de Bredberg et al. (2000).
- Tiene la capacidad de realizar simulaciones en paralelo al contar con opciones de multithreading nativo.
- Además de que ha sido utilizado en simulaciones de flujos sanguíneos como los presentados por Nadeem et al. (2023) y Yogeswaran & Liu (2021).

En OpenFOAM, las configuraciones de una simulación se especifican mediante archivos de texto que utilizan un sistema de parámetros clave-valor. Cada parámetro debe definirse con una sintaxis estricta y colocarse en el directorio correspondiente. La estructura que toma una simulación en OpenFOAM es en base, generalmente, de tres directorios:

0/ -> Este directorio contiene las condiciones iniciales y de frontera de la simulación para un tiempo $t=0$. Por convención en OpenFOAM, los archivos de este directorio siguen una nomenclatura estandarizada que utiliza símbolos matemáticos para representar las variables físicas correspondientes: U para velocidad, p para presión, T para temperatura, etc.

constant/-> Este directorio alberga las especificaciones del dominio geométrico, así como las propiedades de transporte de interés presentes en la simulación, como densidad, viscosidad, coeficiente de difusión o propiedades de régimen.

system/ -> Este directorio contiene los archivos de configuración que definen los parámetros fundamentales de la simulación. Estos archivos establecen tanto las condiciones temporales como el paso de tiempo (Δt), el tiempo inicial (0 por defecto) y el tiempo final de simulación (*endtime*), así como los esquemas numéricos empleados para resolver las ecuaciones diferenciales del sistema. Además de declarar la forma en que se discretizan las ecuaciones del modelo.

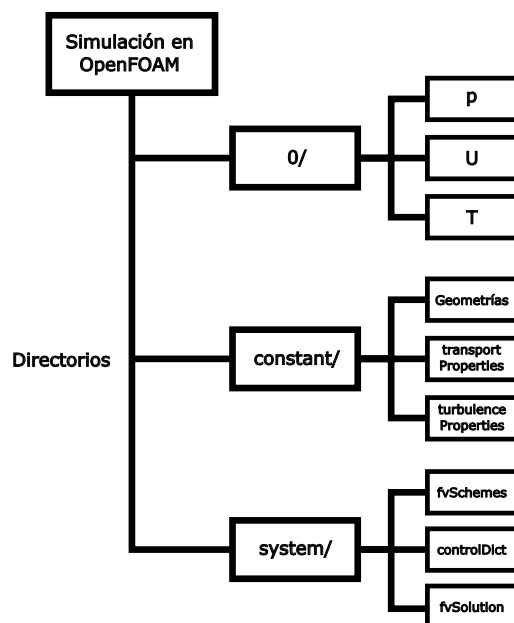


Figura 20. Organización de archivos y carpetas que conforman la estructura base de una simulación en OpenFOAM

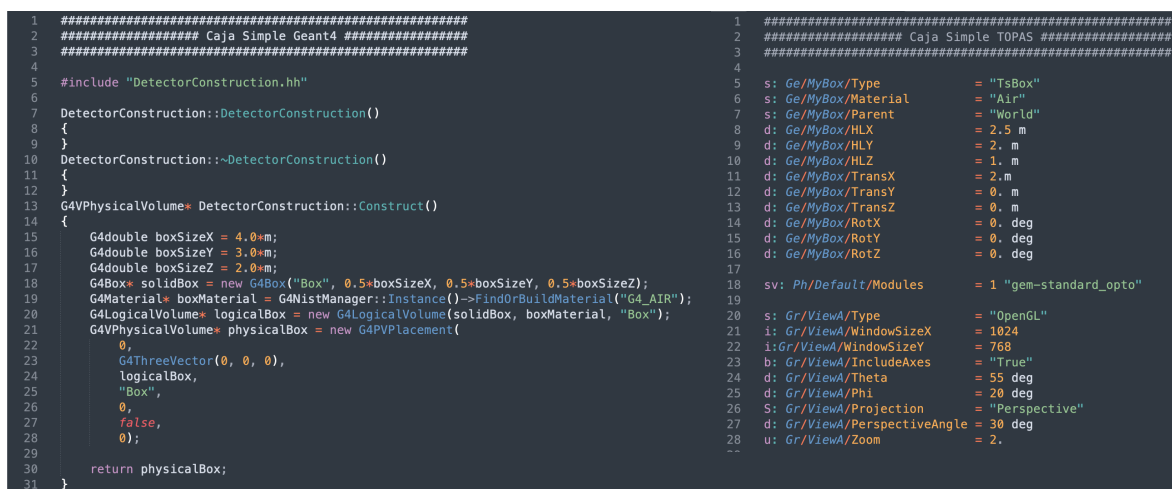
Como se expuso en secciones anteriores, el flujo sanguíneo puede modelarse como un flujo con características específicas dentro de un medio biológico. Es decir que OpenFOAM es una herramienta de gran utilidad para entender a profundidad la dinámica de la sangre, así como los procesos de acumulación y eliminación que se estudian en la farmacocinética de un medicamento o radiofármaco. Una de las formas numéricas en las que OpenFOAM resuelve las ecuaciones de transporte en geometrías es mediante el método de diferencias finitas.

Si bien OpenFOAM resulta una herramienta valiosa para simular el flujo sanguíneo, carece de la capacidad de simular los efectos de la radiación en modelos anatómicos, pieza fundamental en la terapia radiofarmacéutica. Para este propósito, es necesario emplear otro software especializado, como TOPAS.

3.1.2 TOPAS

Tools for Particle Simulation o TOPAS (Faddegon et al., 2020) es un software especializado en simular la interacción de la radiación con la materia en un rango de energías usadas en el área de física médica. La forma en que realiza estas simulaciones se basa en el método Monte Carlo como se describió en secciones anteriores. Con más de una década de desarrollo, TOPAS ha mostrado tener un alto impacto en investigación y actualmente es un software de uso libre que constantemente recibe implementaciones, tanto por el equipo de trabajo como por la comunidad que desarrolla sus propias extensiones para ampliar las áreas de uso.

TOPAS facilita el uso y extiende las capacidades de simulación de Geant4 para aplicaciones en el área de física médica. El software utiliza un sistema que permite definir geometrías, fuentes de partículas, detectores y una amplia variedad de componentes de forma sencilla sin la necesidad de programar en C++. La manera en que en TOPAS define las componentes para una simulación es mediante un archivo de parámetros de la forma que se muestra en la Figura 21. Pudiendo tener múltiples archivos conectados jerárquicamente de tal manera que un archivo puede tener la definición completa de las geometrías a la par que en otros archivos se definen las físicas de la simulación, los detectores o la parte visual.



The image displays two side-by-side code snippets comparing the syntax of Geant4 (left) and TOPAS (right) for defining a simple box geometry. The Geant4 code is written in C++ and includes a header file, defines a constructor, and uses G4 classes to create a box with specific dimensions and material. The TOPAS code is a parameter file using a key-value syntax to define the same geometry and material properties.

```

1 #####
2 ##### Caja Simple Geant4 #####
3 #####
4
5 #include "DetectorConstruction.hh"
6
7 DetectorConstruction::DetectorConstruction()
8 {
9 }
10 DetectorConstruction::~DetectorConstruction()
11 {
12 }
13 G4VPhysicalVolume* DetectorConstruction::Construct()
14 {
15     G4double boxSizeX = 4.0*m;
16     G4double boxSizeY = 3.0*m;
17     G4double boxSizeZ = 2.0*m;
18     G4Box* solidBox = new G4Box("Box", 0.5*boxSizeX, 0.5*boxSizeY, 0.5*boxSizeZ);
19     G4Material* boxMaterial = G4NistManager::Instance()->FindOrBuildMaterial("G4_AIR");
20     G4LogicalVolume* logicalBox = new G4LogicalVolume(solidBox, boxMaterial, "Box");
21     G4VPhysicalVolume* physicalBox = new G4PVPPlacement(
22         0,
23         G4ThreeVector(0, 0, 0),
24         logicalBox,
25         "Box",
26         0,
27         false,
28         0);
29     return physicalBox;
30 }
31
1 #####
2 ##### Caja Simple TOPAS #####
3 #####
4
5 s: Ge/MyBox/Type           = "TsBox"
6 s: Ge/MyBox/Material       = "Air"
7 s: Ge/MyBox/Parent         = "World"
8 d: Ge/MyBox/HLX            = 2.5 m
9 d: Ge/MyBox/HLZ            = 1. m
10 d: Ge/MyBox/TransX         = 2. m
11 d: Ge/MyBox/TransY         = 0. m
12 d: Ge/MyBox/TransZ         = 0. m
13 d: Ge/MyBox/RotX           = 0. deg
14 d: Ge/MyBox/RotY           = 0. deg
15 d: Ge/MyBox/RotZ           = 0. deg
16
17 sv: Ph/Default/Modules     = 1 "gem-standard_opto"
18
19 s: Gr/ViewA/Type           = "OpenGL"
20 i: Gr/ViewA/WindowSizeX    = 1024
21 i: Gr/ViewA/WindowSizeY    = 768
22 b: Gr/ViewA/IncludeAxes    = "True"
23 d: Gr/ViewA/Theta           = 55 deg
24 d: Gr/ViewA/Phi             = 20 deg
25 S: Gr/ViewA/Projection      = "Perspective"
26 d: Gr/ViewA/PerspectiveAngle = 30 deg
27 u: Gr/ViewA/Zoom            = 2.
28
29 --

```

Figura 21. Comparación entre la sintaxis de Geant4 y TOPAS

Entre las áreas de investigación que abarca TOPAS van desde las simulaciones de tratamientos de protón terapia y radioterapia convencional (Ramos-Mendez et al., 2024), braquiterapia y dosis absorbida en base a CTs, simulación de detectores de radiación y en años más recientes el estudio de la respuesta biológica a causa de las interacciones fisicoquímicas de la radiación con medios celulares (García García et al., 2024). Este tipo de simulaciones pueden llevarse a cabo en TOPAS, dado que el software incorpora de forma nativa tanto el método de historias condensadas como el de estructura de trayectoria, lo que le permite abarcar escalas que van desde el orden de los metros hasta el de los nanómetros.

Es de particular interés para este trabajo las capacidades de TOPAS de simular decaimientos radioactivos, modelar en detalle la interacción de partículas emitidas en distintos materiales y permitir importar geometrías complejas. Asimismo, ofrece herramientas para obtener magnitudes de interés como el número de partículas emitidas y detectadas en una zona, la fluencia y la dosis depositada en el medio.

3.1.3 Modelo anatómico

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP por sus siglas en inglés) ha desarrollado modelos anatómicos de referencia, conocidos como *phantoms*, que permiten realizar cálculos precisos de dosis absorbida en órganos y tejidos humanos. En su reporte 145 (ICRP, 2020) se introdujeron dos *phantoms* tipo mallado los cuales fueron desarrollados en la Universidad de Hanyang, Corea, a partir de la conversión de los *phantoms* voxelizados de la Publicación 110 (ICRP., 2009) en estructuras de malla poligonal y tetraédrica brindando un alto nivel de detalle en órganos y en el sistema vascular.

Una de las principales ventajas de los *phantoms* tipo mallado radica en su capacidad para realizar cálculos de transporte de radiación en volúmenes de órganos y tejidos, sin depender del proceso de voxelización. Esto hace posible incluir regiones fuente y blanco de tamaño micrométrico, esenciales para la estimación de dosis provenientes de distintas fuentes como los radionúclidos emisores de partículas alfa y beta, cuyas trayectorias son de corto alcance (*mm* o *nm*). A pesar de su complejidad anatómica, estos modelos mantienen un rendimiento computacional eficiente en simulaciones Monte Carlo, mostrando una excelente concordancia con los resultados obtenidos con *phantoms* voxelizados para radiaciones de largo alcance, como fotones y neutrones (Hetrick & Poudel, 2023).

En el contexto de este trabajo, la implementación del modelo ICRP-145 en los entornos de OpenFOAM y TOPAS posibilita simular de forma realista tanto el transporte de radiofármaco en la sangre como el depósito de energía en órganos de interés proporcionando una base sólida para el análisis dosimétrico de un radiofármaco.



Figura 22. Vista anterior y posterior del modelo anatómico ICRP-145 con secciones internas

3.2 Simulaciones del flujo sanguíneo

Como parte del proceso metodológico, se realizaron simulaciones del flujo sanguíneo con el propósito de representar la farmacocinética del radiofármaco dentro del sistema vascular. Sin embargo, antes de llevar a cabo dichas simulaciones fue necesario realizar modificaciones al modelo geométrico con el fin de adaptar su estructura a los requerimientos computacionales del estudio.

3.2.1 Preprocesamiento

El primer paso consistió en modificar el phantom del ICRP-145 ya que, si bien el modelo cuenta con un alto nivel de detalle en la vasculatura general, debido a la complejidad que implica simular la red sanguínea completa, se tomó la decisión de modelar únicamente la arteria abdominal, así como el riñón derecho. Se eligió el riñón por su función excretora, que implica el tránsito obligado del radiofármaco, y porque es uno de los órganos críticos en los que resulta indispensable evaluar la dosimetría debido a su alta susceptibilidad a acumular dosis significativas durante la eliminación del compuesto. Para ello, estas regiones fueron segmentadas a partir del modelo original utilizando la herramienta de modelado 3D Blender (Community, 2018) como se muestra en la Figura 23.

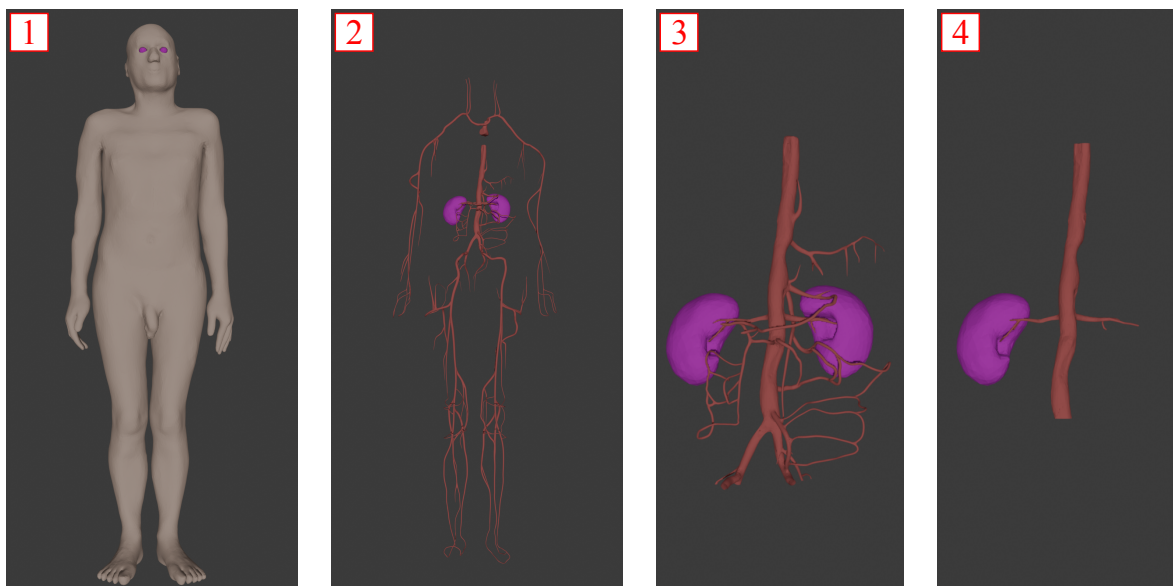


Figura 23. Proceso de segmentación del phantom ICRP-145 para las simulaciones.

Blender es un software que incorpora herramientas para la corrección y reducción de mallados. En el caso de la arteria abdominal, el modelo original presentaba un total de 4773 caras, las cuales, tras aplicar el filtro *Decimate*, se redujeron a 477 caras, conservando un alto nivel de detalle. Esto permitió optimizar el manejo de los archivos en etapas posteriores haciéndolo un proceso más rápido y eficiente. Un procedimiento idéntico se realizó para el riñón reduciendo el número de caras de 1808 a 542. Es importante destacar que la aplicación del filtro no altera la morfología original del phantom.

Posteriormente, se identificó una limitante en el modelo ICRP relacionada a la vasculatura de los órganos. Por un lado, las vasculaturas mayores no presentan conexión directa con los órganos, por lo que fue necesario crear la unión de forma manual con el fin de tener una geometría continua. Por otro lado, los órganos carecen de vasculatura interna, es decir, únicamente cuentan con las vasculatura mayores sin tomar en cuenta las microvasculaturas. En el caso específico del riñón, se modificó la fisiología interna del órgano mediante la incorporación de estructuras siguiendo los datos anatómicos reportados en el artículo de Cury et al (2021). Para este trabajo, se consideró el caso más general donde solo conectan las arterias renales directamente con las nefronas sin considerar el intercambio de nutrientes y desechos que ocurre en los capilares.

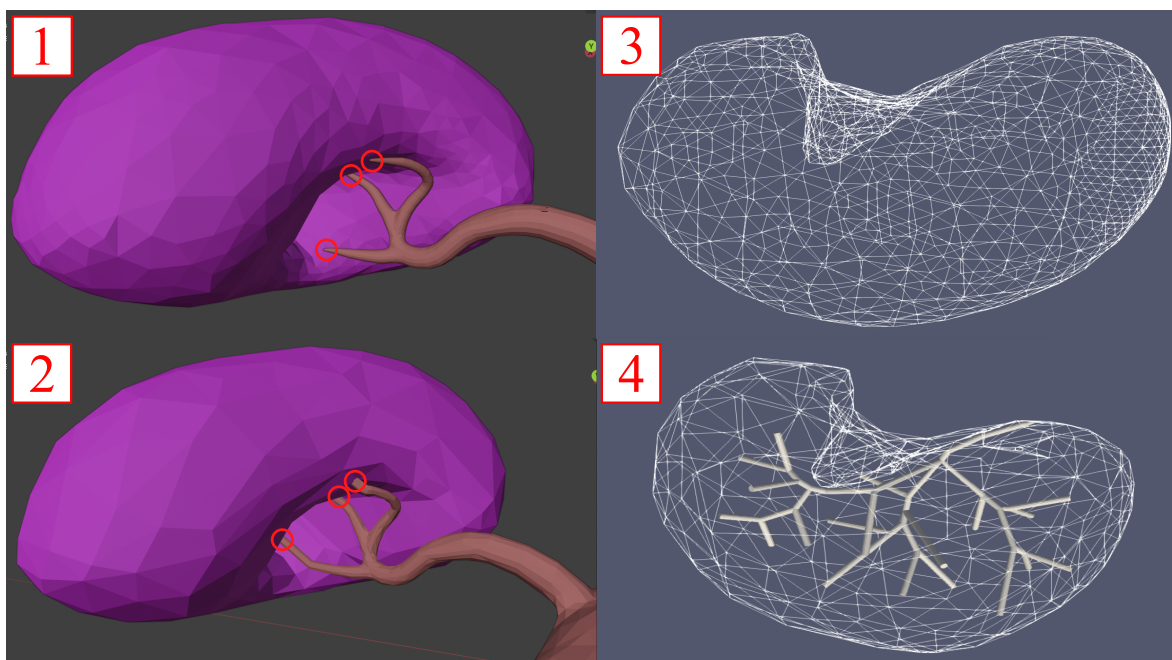


Figura 24. Proceso de reconstrucción y modelado de microvasculaturas del riñón.

3.2.2 Simulaciones iniciales

Antes de implementar el modelo geométrico completo en las simulaciones finales, se realizaron simulaciones preliminares con el dominio de la Figura 23.3. El propósito de estas pruebas iniciales fue evaluar el comportamiento general del flujo y validar las condiciones de frontera, los parámetros numéricos y la estabilidad del modelo

El primer paso consistió en importar el mallado tetraédrico de la arteria abdominal y convertirlo en un mallado voxelizado dentro de OpenFOAM-v1912. Para ello el software requiere que se cumplan con ciertas características mínimas para asegurar el comportamiento correcto de la geometría en las simulaciones. Entre estas propiedades destacan: que sea una figura completamente cerrada, la adecuada definición de *parches* y paredes, donde los primeros permiten establecer condiciones iniciales como la entrada y salida de la sangre con determinada velocidad y presión, así como de un valor de concentración hasta este punto adimensional, mientras que las paredes definen el comportamiento de la sangre a lo largo del flujo.

Durante las simulaciones iniciales se empleó la geometría completa de la arteria abdominal junto con sus ramificaciones. Sin embargo, los resultados no mostraron un movimiento de flujo adecuado hacia las ramas arteriales periféricas como se aprecia en la Figura 25. Esto se debió a que en OpenFOAM el movimiento del fluido depende de la correcta definición de las condiciones de frontera en los parches. En este caso, no fue posible asignar correctamente dichos parches a los riñones para generar un gradiente de presión que impulsara el flujo hacia esas regiones. Ante esta limitación, se decidió simplificar el modelo realizando simulaciones independientes y reduciendo la geometría únicamente a la arteria abdominal y las arterias renales, que constituyen las zonas de mayor relevancia para este estudio.

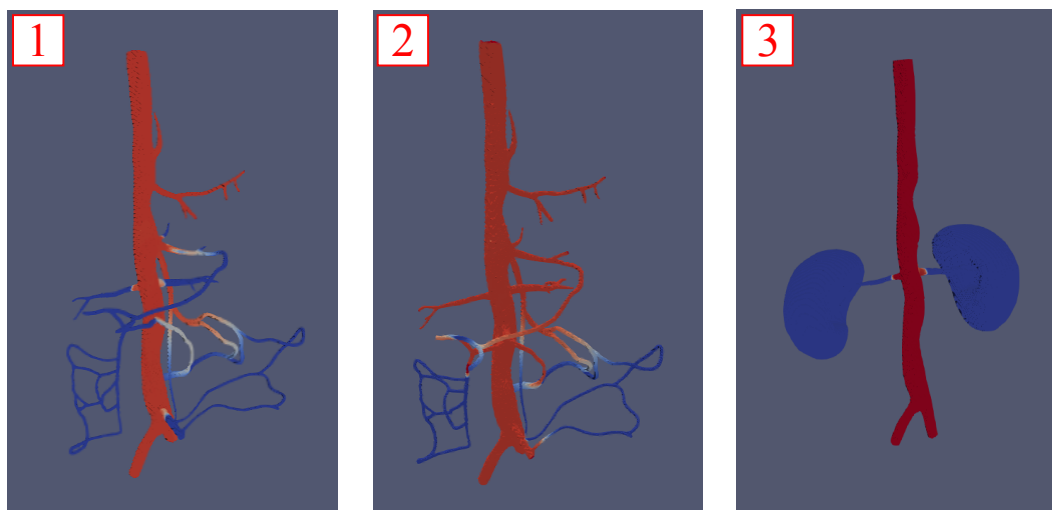


Figura 25. Simplificación progresiva del modelo arterial para las simulaciones del flujo sanguíneo en OpenFOAM.

3.2.3 Simulaciones segmentadas

Para la simulación correspondiente a la arteria abdominal se empleó una velocidad de entrada de la sangre de $0.3m/s$, una presión de $11.1 kpa$ con un valor de concentración de $C=1$ para denotar la unidad. Las paredes de la arteria se definieron con la condición de no deslizamiento que implica que la velocidad del fluido que esta en contacto con la superficie es nula, reproduciendo el comportamiento real de la interacción de la sangre con las paredes arteriales (Zakaria et al., 2018). Por otro lado, se consideró a la sangre como un fluido Newtoniano con viscosidad constante de $3.5 \times 10^{-6}m^2/s$ mientras que el régimen del flujo corresponde a un flujo laminar. Asimismo, se registraron los datos de salida de las arterias renales derecha e izquierda, considerando que los valores del flujo resultante (velocidad, presión, valor de concentración) servirán como condición de entrada para la siguiente simulación correspondiente al riñón derecho.

La siguiente etapa de la simulación correspondió al riñón derecho, donde nuevamente se importó la geometría en OpenFOAM mientras que las condiciones de entrada se establecieron a partir de los datos de salida obtenidos de la simulación de la arteria abdominal. El principal cambio en esta fase fue la implementación de un modelo de transporte pasivo por difusión, en el cual la vasculatura interna constantemente emitía concentración de forma radial. Adicionalmente, se incorporó un sistema de eliminación de la concentración descrito mediante la función exponencial:

$$C(t) = e^{-\lambda_E * t}$$

Donde el λ_E representa la tasa de eliminación del radiofármaco en el riñón. Este parámetro se calibra a partir de los datos experimentales reportados en (Gonzalez-Rueda et al., 2024). Finalmente, dado que el valor inicial de concentración se estableció como $C = 1$, los resultados obtenidos son proporcionales a dicha referencia. Al escalar estos valores con respecto a un conjunto de datos experimentales, es posible generar la curva correspondiente al modelo biológico del radiofármaco, mejorando así la resolución temporal de los resultados. Ambas simulaciones en OpenFOAM se ejecutaron en 660 pasos de tiempo con unidades arbitrarias, los cuales posteriormente fueron ajustados de acuerdo con la escala temporal derivada de los datos experimentales.

3.3 Determinación de la actividad efectiva del radiofármaco

La segunda fase principal de la metodología consiste en combinar el modelo biológico obtenido en OpenFOAM con la actividad física correspondiente al radionúclido de ^{177}Lu .

La actividad efectiva de un radiofármaco se define como:

$$A_E(t) = A_f(t) \cdot q(t)$$

donde $q(t)$ representa el modelo biológico derivado de la simulación de transporte, y $A_f(t)$ corresponde a la actividad física del radionúclido, expresada como:

$$A_f(t) = e^{-\lambda_{Lu177} \cdot t}$$

Para el caso del ^{177}Lu , la constante de decaimiento se calcula como:

$$\lambda_{Lu177} = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}} = \frac{\ln(2)}{6.65 \text{ días}} = 0.104 \text{ días}^{-1}$$

De esta manera, al multiplicar punto por punto los valores obtenidos del modelo biológico $q(t)$ por los correspondientes valores de la actividad física $A_f(t)$, se obtiene la curva de actividad efectiva del radiofármaco ^{177}Lu -iPSMA-BN.

3.4 Simulación de la dosimetría

Antes de realizar la simulación dosimétrica, fue necesario corroborar la forma en que TOPAS gestiona el proceso de decaimiento radiactivo. Dado que se estableció que cada paso de tiempo en la simulación tendría el mismo número de historias, resultaba fundamental verificar que los espectros de emisión del radionúclido se mantuvieran consistentes a lo largo del tiempo. Esto se debe a que TOPAS modela los decaimientos distribuyéndolos a lo largo de toda la vida del radionúclido. Por lo tanto, confirmar que los espectros de emisión del ^{177}Lu permanecieran invariantes en cada paso temporal fue un paso previo indispensable para garantizar la correcta representación del comportamiento radiactivo dentro de la simulación.

Para esta verificación, se realizó una simulación utilizando una geometría esférica, en cuyo centro se definió una fuente emisora de partículas producto del decaimiento radiactivo. Las

emisiones se generaron de manera isotrópica mientras que en la superficie de la esfera se colocó un detector encargado de registrar las partículas emitidas, recopilando información sobre su energía, tipo de partícula y momento de emisión a lo largo de toda la vida del radionúclido simulado.

Los espectros que se muestran en la Figura 26, corresponden a las emisiones gamma y beta del radionúclido ^{177}Lu después de 1 y 6 días.

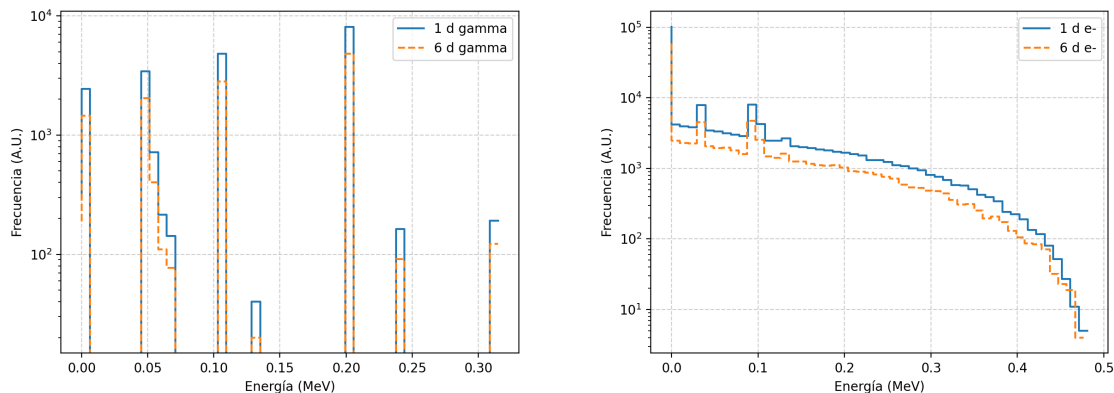


Figura 26. Comparación de los espectros de energía de fotones y electrones tras 1 y 6 días de decaimientos de ^{177}Lu en TOPAS.

Es posible observar que el comportamiento del espectro de emisión para 1 y 6 días es prácticamente idéntico, salvo la intensidad, lo que es consistente a lo que se buscaba, ya que sin importar que se tome todo el tiempo de decaimiento, se conservará el mismo espectro de emisión.

Finalmente, para la simulación de la dosimetría dentro de TOPAS se integraron los resultados de la distribución espacial de la concentración del radiofármaco obtenidos en OpenFOAM mediante la implementación de una extensión al código. La extensión se centra en leer los archivos de la geometría importada en OpenFOAM, determinar las coordenadas espaciales para los vóxeles y asignarles el valor de concentración de radiofármaco correspondiente. Una vez asignados, normaliza los valores de concentración a fin de obtener una curva de densidad de probabilidad, donde los vóxeles con un mayor valor de concentración tendrán una mayor probabilidad de generar una historia de emisión.

Asimismo, se empleó una extensión previamente desarrollada por (Meyer et al., 2023) que permite importar en TOPAS el modelo completo del ICRP-145 y realizar la dosimetría dentro de este, considerando factores de atenuación, dimensiones y densidades de los órganos.

El arreglo de la simulación consistió en un cilindro con radio $r = 0.35 \text{ m}$ y una altura $h = 1.8 \text{ m}$, este cilindro rodea al phantom y en este se registra el espacio fase de todas las partículas gamma que inciden en la superficie de él, es decir, el cilindro actúa como un detector de energía, momento, posición de incidencia, tiempo de vuelo, método de generación entre otras características. Al mismo tiempo, se definió una caja con dimensiones $0.6 \times 0.35 \times 0.35 \text{ m}^3$ centrada en la sección abdominal del phantom, esta fue dividida en vóxeles de 1 m^3 que registran la dosis depositada en la zona específica.

Se realizó una simulación de 2 millones de historias para cada uno de los 660 pasos de tiempo en OpenFOAM.

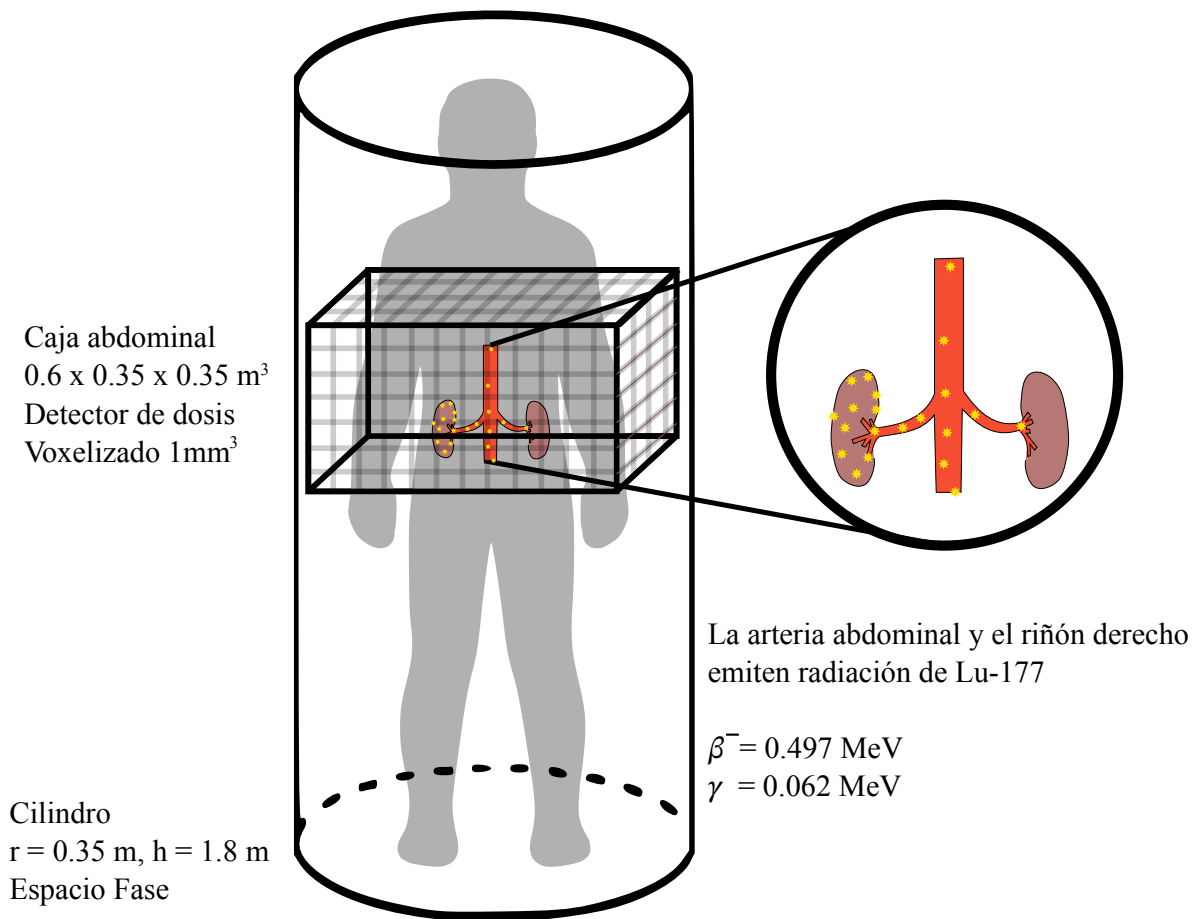


Figura 27. Arreglo de la simulación en TOPAS.

El siguiente diagrama de flujo de la Figura 28 presenta de manera estructurada y modular la metodología completa empleada para la simulación y dosimetría de la radiación. Este proceso se divide en cuatro fases principales, claramente delimitadas, que cubren desde la generación geométrica inicial del modelo anatómico hasta la obtención de resultados dosimétricos finales. Adicionalmente, el código de colores dentro de cada recuadro indica la herramienta

o el tipo de proceso utilizado, como Blender, OpenFOAM, o TOPAS, facilitando la identificación de las etapas de modelado, simulación del flujo sanguíneo y cálculo de dosis a lo largo del flujo de trabajo.

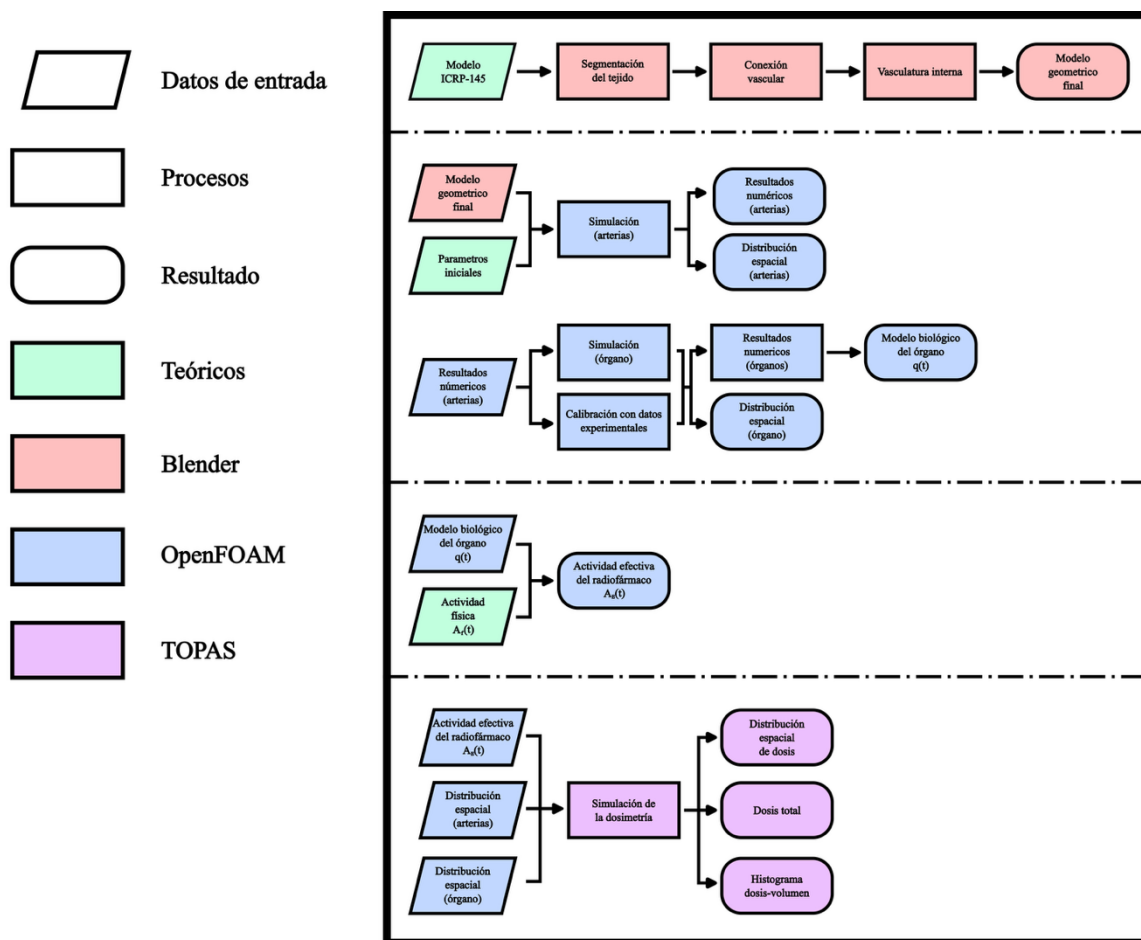


Figura 28. Flujo de simulación multiherramienta para la dosimetría de un radiofármaco.

Además, con el fin de comparar los resultados de dosis obtenidos en el modelo desarrollado, se calculó el valor análogo estimado mediante la metodología MIRD, utilizando el software OLINDA/EXM.

En la siguiente sección se presentan y analizan los resultados obtenidos, iniciando con el modelo biológico generado en OpenFOAM y la determinación de la actividad efectiva del radiofármaco. Posteriormente, se muestran los resultados correspondientes a la simulación dosimétrica en TOPAS, tanto en términos de la distribución espacial de dosis como los valores obtenidos y la comparación con resultados experimentales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, para el modelo biológico del radiofármaco ^{177}Lu -iPSMA-BN, se presenta la comparativa de los datos obtenidos en OpenFOAM con los datos del experimentales presentados en Gonzalez-Rueda et al. (2024). En el eje vertical se representa el porcentaje de la actividad inicial contenido en el riñón, mientras que el eje horizontal indica el tiempo transcurrido tras la administración.

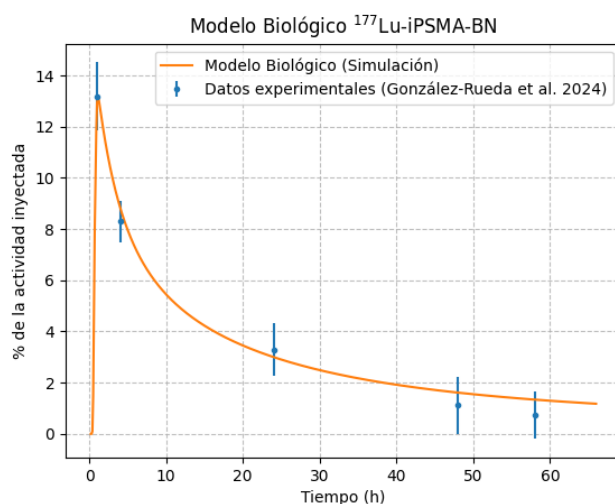


Figura 29. Comparación entre los datos experimentales y el modelo biológico para el radiofármaco ^{177}Lu -iPSMA-BN.

Se observa una buena concordancia general entre los valores simulados y los puntos experimentales, lo que sugiere que el modelo reproduce adecuadamente la fase inicial de captación y la posterior eliminación biológica del radiofármaco.

A su vez, la Figura 30, presenta la misma metodología aplicada al radiofármaco a base de ^{177}Lu pero variando los factores de escala de paso y el coeficiente de eliminación. Con este ajuste se observa que el modelo puede adaptarse al comportamiento biológico de un radiofármaco a base de ^{225}Ac , específicamente el radiofármaco $^{225}\text{Ac} - \text{huM195}$, cuyos resultados se comparan con datos experimentales reportados (Schwartz et al., 2011).

Este resultado constituye un indicador sólido de la versatilidad de la metodología propuesta, ya que demuestra que es posible ajustar el modelo biológico a diferentes radiofármacos mediante la modificación de un conjunto reducido de parámetros.

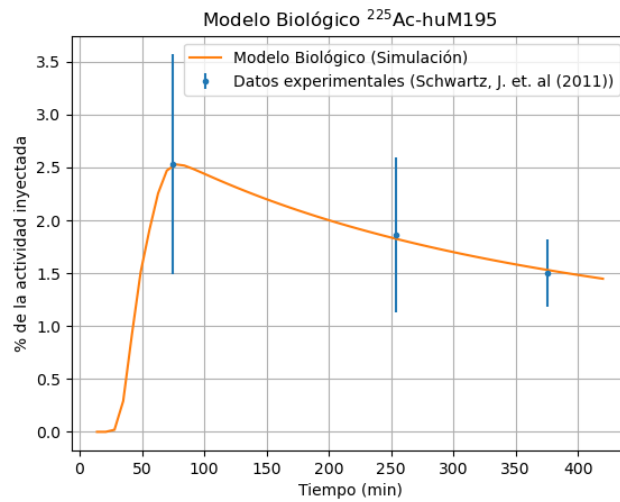


Figura 30. Comparación entre los datos experimentales y el modelo biológico para el radiofármaco $^{225}\text{Ac} - \text{huM195}$

El siguiente resultado corresponde a la convolución entre el modelo biológico y la actividad física para obtener la curva de actividad efectiva para el radiofármaco ^{177}Lu -iPSMA-BN. Esta operación permite integrar simultáneamente los efectos del decaimiento radiactivo y de la eliminación biológica, proporcionando una descripción más realista del comportamiento del radiofármaco en el tiempo. Con ello, se pasa de un enfoque tradicional basado en ajustes exponenciales a partir de un número limitado de puntos experimentales, que no consideran explícitamente la fase de acumulación del radiofármaco, a un modelo con alta resolución temporal, capaz de reproducir de forma detallada tanto la captación como la posterior eliminación biológica.

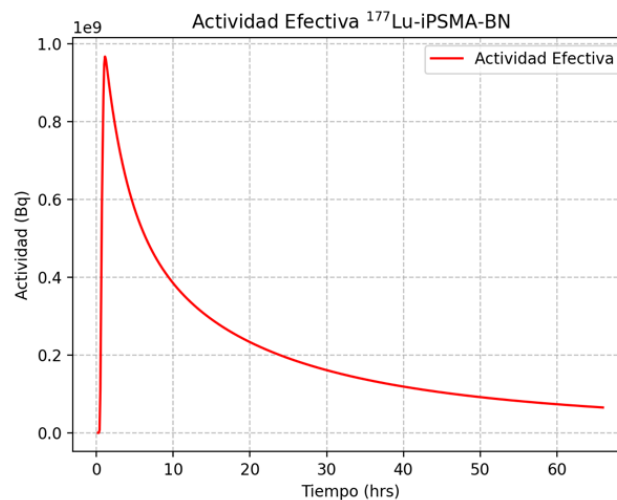


Figura 31. Curva de actividad efectiva obtenida para el radiofármaco $^{177}\text{Lu} - \text{iPSMA} - \text{BN}$.

Otro de los resultados obtenidos corresponde a la distribución espacial de la dosis absorbida dentro de la caja abdominal del modelo. La Figura 32 presenta una serie de imágenes que ilustran cómo se distribuye espacialmente la energía depositada por el radiofármaco, revelando las regiones de mayor concentración de dosis asociadas con la acumulación y el decaimiento del ^{177}Lu -iPSMA-BN. Es posible observar que a medida que pasa el tiempo la intensidad de los píxeles disminuye, mostrando que el radiofármaco se elimina paulatinamente a la vez en que reduce su actividad.

Este patrón espacial constituye un indicador relevante del comportamiento del radiofármaco dentro del modelo anatómico, permitiendo identificar las zonas con mayor exposición radiológica y evaluar la eficiencia de la entrega de dosis en los órganos de interés.

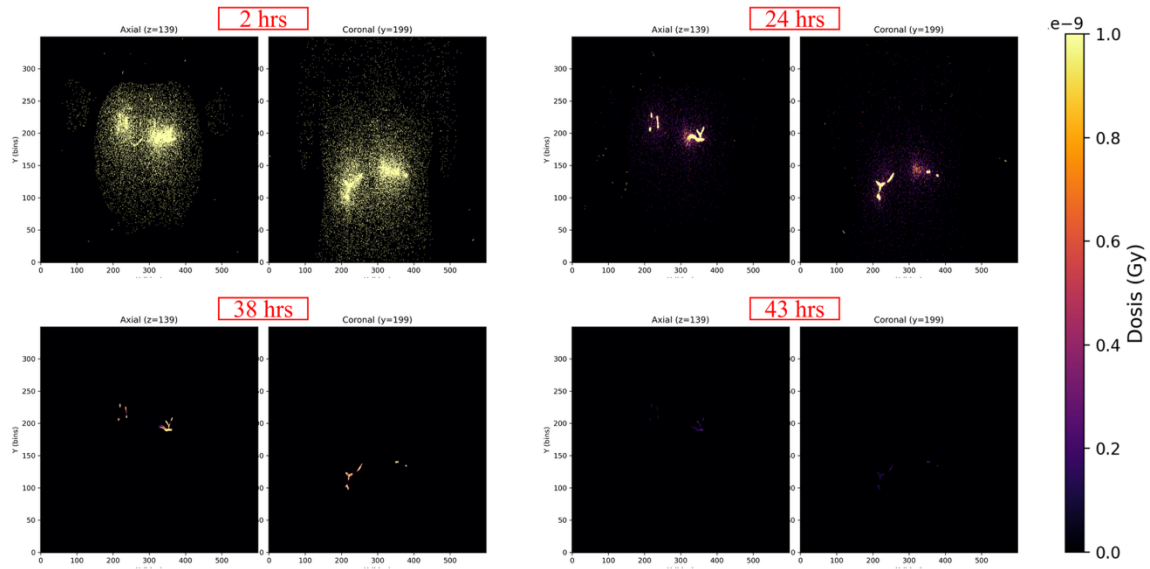


Figura 32. Evolución temporal de la distribución espacial de dosis en la región abdominal para el radiofármaco ^{177}Lu – iPSMA – BN

Adicionalmente, se realizó el cálculo de la dosis absorbida en el riñón a lo largo de todo el periodo de simulación. Para ello, se integró la dosis depositada por las partículas emitidas en cada intervalo temporal, ponderada por el número de desintegraciones efectivas obtenidas a partir de la actividad $A_E(t)$.

$$D = \sum_{p=1}^n \frac{D_p}{H_p} \cdot N_p$$

Donde D_p corresponde a la dosis depositada en el riñón en el paso p , H_p el número de historias en el paso p (cada uno tuvo 2 millones de historias), y N_p refiere al número de

desintegraciones ocurridas entre el paso p y $p + \Delta t$, dado que $\Delta t = 6 \text{ min}$ es mucho más pequeño comparado a la vida media del ^{177}Lu (6.65 días), se considera que entre ambos pasos no hay un cambio de actividad significativo, por lo que:

$$N_p = A_E(t_p) \cdot \Delta t$$

Finalmente, con el objetivo de determinar el paso final de simulación a considerar de la curva de actividad efectiva, se calculó la dosis para distintos pasos de simulación. Originalmente, para el modelo se consideraron 660 pasos ($\sim 66 \text{ hrs}$) y se decidió extender progresivamente a 1700, 2500 y 3000 ($\sim 170, 250 \text{ y } 300 \text{ hrs}$). El ajuste exponencial mostró un comportamiento de saturación, cuya asíntota se aproxima a 0.59 Gy/GBq , este valor es la dosis total de tratamiento resultado del modelo.

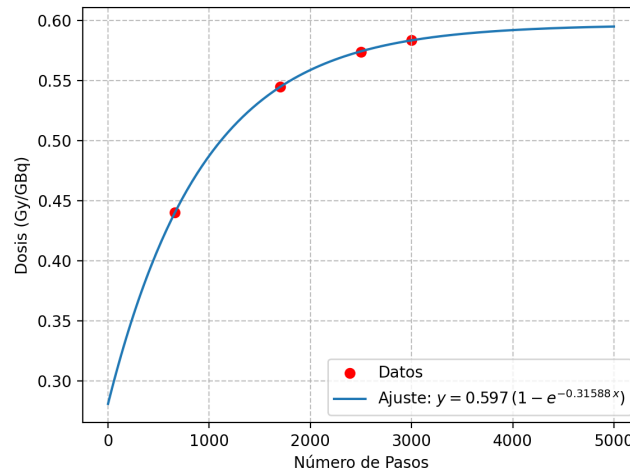


Figura 33. Comportamiento asintótico de la dosis depositada con el incremento de pasos simulados.

Por otra parte, el resultado obtenido de la metodología MIRD, empleando el software OLINDA y los mismos datos experimentales reportados por Gonzalez-Rueda, et al., (2024), fue de 0.55 Gy/BGq . La diferencia con respecto al valor calculado en el modelo desarrollado es de aproximadamente un 7%, lo cual se encuentra del rango de incertidumbre reportado por Capala, et al., (2021) para órganos en riesgo. Este resultado sugiere que el modelo propuesto podría ser aplicado como estimador de dosis en órganos de interés.

Adicionalmente la Norma Oficial Mexicana NOM-028-NUCL-2009 acerca de los requerimientos de seguridad radiológica para egresar a pacientes a quienes se les ha administrado material radiactivo estipula en el apartado 5.3:

“Únicamente se podrá egresar a los pacientes con material radiactivo administrado, que cumplan alguna de las siguientes condiciones:

- a) Que produzcan una rapidez equivalente de dosis menor a 0.05 mSv h^{-1} (5 mrem h^{-1}) a un metro de distancia, o
- b) La actividad residual del material radiactivo administrado sea menor a 1110 MBq (30 mCi).”

Dado que las simulaciones presentadas permiten estimar la actividad efectiva en cada paso de tiempo, es posible determinar el momento óptimo en el que se cumple con la normativa nacional y, por tanto, se garantiza la protección de la población frente a la exposición. Si bien aún es necesario incorporar diversos factores biológicos y experimentales para una evaluación más completa, estos resultados constituyen un primer acercamiento sólido a la protección radiológica asociada a este tipo de terapias.

Finalmente, se obtuvo el Histograma Dosis–Volumen (DVH) correspondiente al riñón, el cual permite analizar la distribución espacial de la dosis absorbida dentro del órgano. Este histograma representa el porcentaje del volumen del riñón que recibe al menos una determinada dosis A partir del DVH se determinaron los parámetros característicos:

- $D_2 = 1.631 \text{ Gy}$
- $D_{50} = 1.099 \text{ Gy}$
- $D_{95} = 0.601 \text{ Gy}$

Donde D_2 corresponde a la dosis absorbida por el 2% del volumen, D_{50} y D_{95} tienen el significado análogo.

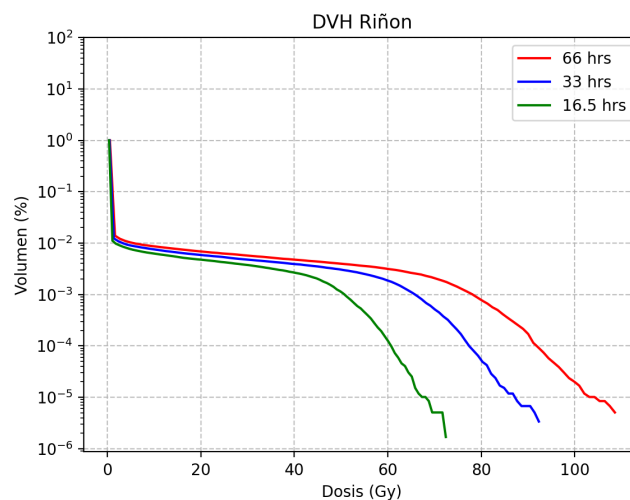


Figura 34. Evolución temporal del histograma dosis–volumen del riñón.

Se observa que el histograma dosis–volumen del riñón presenta un desplazamiento progresivo hacia la derecha conforme aumenta el tiempo después del ingreso del radiofármaco, lo cual indica una acumulación de dosis en el tejido renal. A las 16.5 h, menos del 0.1% del volumen del riñón recibe dosis por debajo de los 80 Gy, mientras que a 33 h y 66 h las curvas muestran la misma tendencia diferenciándose en la cantidad de dosis que se ha acumulado.

CONCLUSIONES

A partir del desarrollo y validación del modelo digital propuesto, se pueden establecer las siguientes conclusiones principales:

Implementación del modelo biológico:

Se logró crear un modelo computacional dinámico capaz de simular la cinética, acumulación y eliminación de radiofármacos mediante el uso del software de dinámica de fluidos OpenFOAM, lo que permitió analizar de forma detallada la evolución temporal y la distribución de concentración en las regiones de la arteria abdominal y el riñón derecho.

Calibración y validez experimental:

El modelo fue calibrado con datos experimentales reportados en la literatura, mostrando una concordancia adecuada con los resultados medidos. Esto respalda su validez y sugiere su potencial aplicabilidad a diversos modelos biológicos, además de evidenciar una mejora significativa en la resolución temporal de las curvas actividad–tiempo, en comparación con los enfoques tradicionales basados en pocos puntos experimentales. No obstante, el modelo todavía presenta oportunidades de mejora en la determinación precisa del coeficiente de eliminación.

Integración con simulaciones Monte Carlo:

Se implementaron extensiones personalizadas en el código de TOPAS que permiten utilizar los valores espaciales y de concentración obtenidos en OpenFOAM como fuentes isotrópicas de ^{177}Lu y cualquier otro radionúclido, definidas a partir de la curva de actividad efectiva. Esta integración representa un avance importante hacia la modelación de procesos físicos y biológicos en terapias con radiofármacos.

Resultados dosimétricos:

A partir de las simulaciones Monte Carlo, se determinó la dosis absorbida en órganos de interés, obteniendo discrepancias esperadas por debajo del 10 % en el caso del riñón. Estos resultados son coherentes con los valores reportados en la literatura, confirmando la validez del método y su capacidad predictiva.

Aportes y futuro:

En conjunto, los resultados demuestran que el modelo desarrollado constituye una propuesta inicial prometedora como herramienta para la evaluación dosimétrica personalizada, con el potencial de optimizar la prescripción de actividad terapéutica y mejorar la precisión temporal en la predicción de la distribución de dosis en terapia con radiofármacos.

BIBLIOGRAFÍA

- L. S. Taura, I. B. (2012). The use of a continuity equation of fluid mechanics to reduce the abnormality of the cardiovascular system: A control mechanics of the human heart. *Journal of Biophysics and Structural Biology*, 4(1). <https://doi.org/10.5897/jbsb11.010> .
- Chanu, M. T., & Singh., A. S. (2022). Cancer disease and its understanding from the ancient knowledge to the modern concept. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 15(2), 169176. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2022.15.2.0809>.
- Capala, J., Graves, S. A., Scott, A., Sgouros, G., James, S. S., & Zimmerman, B. E. (2021). Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy: Current Practices and Commercial Resources . *Journal of Nuclear Medicine*, 62(Supplement 3), 3S-11S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262749> .
- Chen, S., Cao, Z., Prettnner, K., Kuhn, M., Yang, J., Jiao, L., Wang, Z., Li, W., Geldsetzer, P., BÄrnighausen, T., . . . C. (2023). Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories From 2020 to 2050 . *JAMA Oncology*, 9(4), 465. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7826> .
- LeVeque, R. J. (2007). *Finite Difference Methods for Ordinary and Partial Differential Equations*. Seattle, Washington: University of Washington.
- Lindsley, C. W., Müller, C. E., & Bongarzone, S. (2022). Diagnostic and Therapeutic Radiopharmaceuticals. *ACS Pharmacology amp; Translational Science*, 5(10), 835837. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.2c00173>.
- Community, B. O. (2018). Blender - a 3D modelling and rendering package. *Stichting Blender Foundation, Amsterdam*. Retrieved from <http://www.blender.org>.
- Cretoni, M. (2019). Radiopharmaceuticals diffusion inside human body and problem modelling. *POLITECNICO DI TORINO*.
- Criean, G., Moldovean-Cioroianu, N. S., Timaru, D.-G., G., A., Cainap, C., & Chie, V. (2022). Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade . *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 5023. <https://doi.org/10.3390/ijms23095023> .
- Curie, M. C. (1898). Sur une nouvelle substance fortement radio-active contenue dans la pechblende. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 127, 1215-1217.
- Cury, L. F., Maso Talou, G. D., Younes-Ibrahim, M., & Blanco, P. J. (2021). Parallel generation of extensive vascular networks with application to an archetypal human kidney model. *Royal Society Open Science*, 8(12). <https://doi.org/10.1098/rsos.210973> .

- Al-Amshawee, S. K., & Yunus, M. Y. (2024). Electrodialysis membrane with concentration polarization – A review. *Chemical Engineering Research and Design*, 201, 645678. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2023.10.0>.
- Attix, F. H. (2004). Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry. *Madison: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim All*.
- Bailey, D., Humm, J., Todd-Pokropek, A., & van Aswegen, A. (2014). Nuclear Medicine Physics A Handbook for Teachers and Students. *International Atomic Energy Agency*.
- Barca, C., Griessinger, C., Faust, A., Depke, D., Essler, M., Windhorst, A., Devoogdt, N., Brindle, K., Schöffers, M., Zinnhardt, B., & Jacobs, A. (2021). Expanding Theranostic Radiopharmaceuticals for Tumor Diagnosis and Therapy . *Pharmaceuticals*, 15(1), 13. <https://doi.org/10.3390/ph15010013> .
- Barish, J. R. (2006). Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. *Health Physics*, 90(5), 501. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000203316.33943.55>.
- Batchelor, G. K., Moffatt, H. K., & Worster, M. G. (2000). *erspectives in Fluid Dynamics: A Collective Introduction to Current Research*. Cambridge University Press.
- Berger, M. J. (1963). *Monte Carlo Calculation of the Penetration and Diffusion of Fast Charged Particles**. Washington, D.C.: National Bureau of Stanoahds.
- Bielajew, A. F. (2016). *Fundamentals of the Monte Carlo method for neutral and charged particle transport*. Department of Nuclear Engineering and Radiological Sciences.
- Bredberg, J., Peng, S.-H., & Davidson, L. (2000). On the Wall Boundary Condition for Computing Turbulent Heat Transfer With K-w Models. *Heat Transfer: Volume 5*, 243â–250. <https://doi.org/10.1115/imece2000-15>.
- Damborsky, J., & Brezovsky, J. (2009). Computational tools for designing and engineering biocatalysts . *Current Opinion in Chemical Biology*, 13(1), 26â–34. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.02.021> .
- Dingfelder, M. (2012). Track-structure Simulations for Charged Particles . *Health Physics*, 103(5), 590595. <https://doi.org/10.1097/hp.0b013e3182621292> .
- Faddegon, B., Ramos-Méndez, J., Schuemann, J., McNamara, A., Shin, J., Perl, J., & Paganetti, H. (2020). The TOPAS tool for particle simulation, a Monte Carlo simulation tool for physics, biology and clinical research . *Physica Medica*, 72, 114â–121. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.03.019> .
- Ferzigerl, J. H., & Peric, M. (2002). *Computational Methods for Fluid Dynamics*. Springer.
- Fitzgerald, P. J., & Foote, F. W. (1949). The function of various types of thyroid carcinoma as revealed by the radioautographic demonstration of radioactive iodine (i131). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 9(11), 1153â–1170. <https://doi.org/10.1210/jcem-9-11-1153>.

- Friedland, W., Bernhardt, P., Jacob, P., & G. Paretzke, H. (2002). Simulation of DNA Damage after Proton and Low LET Irradiation . *Radiation Protection Dosimetry*, 99(1), 99â–102. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a006848> .
- García García, O. R., Ortiz, R., Moreno-Barbosa, E., D-Kondo, N., Faddegon, B., & Ramos-Méndez, J. (2024). TOPAS-Tissue: A Framework for the Simulation of the Biological Response to Ionizing Radiation at the Multi-Cellular Level . *International Journal of Molecular Sciences*, 25(18), 10061. <https://doi.org/10.3390/ijms251810061> .
- Gawne, P. J., Man, F., Blower, P. J., & T. M. de Rosales, R. (2022). Direct Cell Radiolabeling for in Vivo Cell Tracking with PET and SPECT Imaging . *Chemical Reviews*, 122(11), 10266â–10318. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00767> .
- Gonzalez-Rueda, S., Garcia-Perez, O., Luna-Gutierrez, M., Ocampo-Garcia, B., Santos-Cuevas, C., Ramirez-Nava, G., Vargas-Ahumada, J., Azorin-Vega, E., Ferro-Flores, G., & Melendez-Alafort, L. (2024). Theranostic Potential of the iPSMA-Bombesin Radioligand in Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Pilot Study. *Pharmaceutics*, 16(11), 1358. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111358> .
- Gopal, B. (2012). Physics and radiobiology of nuclear medicine. *Springer Science & Business Media*.
- Guyton, C., & Hall, J. E. (2021). *Tratado de fisiología médica*. Elsevier.
- Hall, E., & Giaccia, A. (2012). Radiobiology for the radiologist. *LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER*.
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions . *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059> .
- Hetrick, L., & Poudel, D. (2023). Practical overview of the ICRP Publication 145 phantoms for use with MCNP . *Radiation Protection Dosimetry*, 199(19), 2328–2337. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncad233> .
- Hooijman, E. L., Radchenko, V., Ling, S. W., Konijnenberg, M., Brabander, T., & de Blois, E. (2024). Implementing Ac-225 labelled radiopharmaceuticals: practical considerations and (pre-)clinical perspectives . *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s41181-024-00239-1> .
- ICRP. (2020). Adult mesh-type reference computational phantoms. *ICRP Publication 145. Ann. ICRP* 49(3).
- ICRP. (2009). Adult Reference Computational Phantoms. *ICRP Publication 110. Ann. ICRP* 39 (2).
- ICRU. (1981). Report 33 - Radiation Quantities and Units Pub: International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington D. C. USA issued 15 April 1980, pp.25. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 18(9), 1398–1398. Portico. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580180918> .

- Jain, R. K. (1988). Determinants of Tumor Blood Flow: A Review. *Department of Chemical Engineering, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, Pennsylvania 15213-3890*.
- Khan, F. (2010). The physics of radiation therapy. *LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS*.
- Kim, K., & Kim, S.-J. (2017). Lu-177-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Neuroendocrine Tumors . *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 52(3), 208â–215. <https://doi.org/10.1007/s13139-017-0505-6> .
- Kroese, D. P., & Rubinstein, R. Y. (2011). Monte Carlo methods . *WIREs Computational Statistics*, 4(1), 48â–58. Portico. <https://doi.org/10.1002/wics.194> .
- Ku, D. N. (1997). BLOOD FLOW IN ARTERIES. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 29(1), 399â–434. <https://doi.org/10.1146/annurev.fluid.29.1.399>.
- Meyer, I., Bertolet, A., & Yoo, D. (2023). Tetrahedral Mesh Geometry Capabilities for OpenTOPAS. <https://github.com/OpenTOPAS/OpenTOPAS-MeshGeom?tab=readme-ov-file>.
- Mishra, A. K., Jatav, D. K., & Bairwa, K. (2023). A Study of Blood Cells, Work and Function. *International Journal for Multidisciplinary Research E-ISSN: 2582-2160*.
- Mollaheydar, E. (2024). A Multiscale Model of Tumor Growth, Pharmacokinetics and Radiobiology for Radiopharmaceutical Therapy Optimization. *University of British Columbia*.
- Nadeem, S., Akhtar, S., Saleem, A., Akkurt, N., Ali Ghazwani, H., & Eldin, S. M. (2023). Numerical computations of blood flow through stenosed arteries via CFD tool OpenFOAM. *Alexandria Engineering Journal*, 69, 613â–637. <https://doi.org/10.1016/j.aej.2023.02.005>.
- National Institute of Standards and Technology. (n.d.). ASTAR: Stopping power and range tables for alpha particles. *U.S. Department of Commerce*. <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ASTAR.html>.
- Ni, D., & Ren, Z. (2012). Binding energies, alpha-decay energies, and alpha-decay half-lives for heavy and superheavy nuclei . *Nuclear Physics A*, 893, 13â–26. <https://doi.org/10.1016/j.nuclphysa.2012.08.0>.
- Nikjoo, H., Uehara, S., & Emfietzoglou, D. (2012). Interaction of Radiation with Matter. *Taylor & Francis Group, LLC*.
- Ponce, V. M. (2014). *ENGINEERING HYDROLOGY, PRINCIPLES AND PRACTICES* .
- Prince, J. R. (1979). Comments on equilibrium, transient equilibrium, and secular equilibrium in serial radioactive decay. *Journal of Nuclear Medicine*, 20(2), 162-164.
- Prothero, J., & Burton, A. C. (1961). The Physics of Blood Flow in Capillaries. *Biophysical Journal*, 1(7), 565â–579. [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(61\)86909-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(61)86909-9).

- Ramos-Mendez, J., Ortiz, C. R., Schuemann, J., Paganetti, H., & Faddegon, B. (2024). TOPAS simulation of photoneutrons in radiotherapy: accuracy and speed with variance reduction . *Physics in Medicine & Biology*, 69(11), 11NT01. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ad4303> .
- Rapp, B. E. (2017). *Microfluidics: Modeling, Mechanics and Mathematics*. Elsevier.
- Rieutord, M. (2015). *Fluid Dynamics An Introduction*. Springer.
- Rogers, D. W. (2006). Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics . *Physics in Medicine and Biology*, 51(13), R287â–R301. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/r17>.
- Schreuder, N., Koopman, D., Jager, P. L., Kosterink, J. G., & van Puijenbroek, E. (2019). Adverse Events of Diagnostic Radiopharmaceuticals: A Systematic Review . *Seminars in Nuclear Medicine*, 49(5), 382â–410. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.06.006> .
- Schwartz, J., Jaggi, J. S., Oâ–Donoghue, J. A., Ruan, S., McDevitt, M., Larson, S. M., Scheinberg, D. A., & Humm, J. L. (2011). Renal uptake of bismuth-213 and its contribution to kidney radiation dose following administration of actinium-225-labeled antibody . *Physics in Medicine and Biology*, 56(3), 721733. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/3/012> .
- Salih, S., Alkatheeri, A., Alomaim, W., & Elliyaniti, A. (2022). Radiopharmaceutical Treatments for Cancer Therapy, Radionuclides Characteristics, Applications, and Challenges. *Molecules*.
- Santos-Cuevas, C., Ferro-Flores, G., García-Pérez, F. O., Jiménez-Mancilla, N., Ramírez-Nava, G., Ocampo-García, B., Luna-Gutiérrez, M., Azorín-Vega, E., & Soldevilla-Gallardo, I. (2018). 177Lu-DOTA-HYNIC-Lys(Nal)-Urea-Glu: Biokinetics, Dosimetry, and Evaluation in Patients with Advanced Prostate Cancer . *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/5247153> .
- Sgouros, G., Bodei, L., McDevitt, R., M., Nedrow, & R., J. (2020). Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(9), 589608. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9>.
- Shukla, A., & Kumar, U. (2006). Positron emission tomography: An overview . *Journal of Medical Physics*, 31(1), 13. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.25665> .
- Stabin, M. G., & Siegel, J. A. (2017). RADAR Dose Estimate Report: A Compendium of Radiopharmaceutical Dose Estimates Based on OLINDA/EXM Version 2 . 0. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(1), 154–160. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.196261> .

- Tafti, B. A., & Padia, S. A. (2019). Dosimetry of Y-90 Microspheres Utilizing Tc-99m SPECT and Y-90 PET . *Seminars in Nuclear Medicine*, 49(3), 211â–217. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.01.005>.
- University of New Mexico. (s.f.). Radionuclide generators & equilibrium [Manuscrito no publicado]. *University of New Mexico*.
- Uruba, V. (2019). Reynolds number in laminar flows and in turbulence. *38TH MEETING OF DEPARTMENTS OF FLUID MECHANICS AND THERMODYNAMICS*. <https://doi.org/10.1063/1.5114728>.
- Yogeswaran, S., & Liu, F. (2021). Vascular flow simulations using SimVascular and OpenFOAM . <https://doi.org/10.1101/2021.09.11.21263191> .
- Zakaria, M. S., Ismail, F., Tamagawa, M., Azi, A. F., Wiriadidjaya, S., Basri, A. A., & Ahmad, K. A. (2018). Computational Fluid Dynamics Study of Blood Flow in Aorta using OpenFOAM. *Journal of Advanced Research in Fluid Mechanics and Thermal Sciences*.
- Zanzonico, P. (2024). The MIRD Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry: A Review . *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 52(2), 74â–85. <https://doi.org/10.2967/jnmt.123.265668> .