

Acerca del dicloruro de radio-223 (Ra-223-Cl₂) (Alpharadin) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración CPRC, una aplicación de la Física Médica



Harley J. Orjuela Ballesteros^{1,2}

¹Grupo de investigación en Física Médica UNALB, Departamento de Física, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 con Calle 45, Bogotá D. F., Colombia.

²Grupo de Investigación Física e Informática Fisinform, Facultad de Ciencias y Educación, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Carrera 3 No.26 A - 40, Bogotá, Colombia.

E-mail: hgorjuelab@unal.edu.co, hgorjuelab@correo.udistrital.edu.co

(Recibido el 16 de Marzo de 2014, aceptado el 27 de Agosto de 2014)

Resumen

Aunque el tema de la radiactividad, se ha escuchado y leído, sobre la base de algunos acontecimientos ocurridos, desgraciadamente estos son relacionados con accidentes, como el de Chernobyl donde hubo un escape de radiación y la sobredosis que sufrieron decenas de pacientes en el año 1996 en Costa Rica [1], también se habla mucho de la problemática de los desechos radiactivos [2] y desde luego la historia resalta sobre las bombas atómicas utilizadas en la segunda guerra mundial. Pero realmente es poco lo que se conoce del tema. Hace falta conocer los beneficios que causa, los alcances científicos y las precauciones que se debe tener con el manejo de la radiactividad, como lo es el uso adecuado de Isótopos en medicina, más exactamente el medicina nuclear, y es en este punto donde avances como el logrado con el Dicloruro de radio-223 ((Ra-223-Cl₂) Alpharadin) como tratamiento a la metástasis ósea. En este escrito se pretende dar un vistazo general (revisión bibliográfica), sobre aspectos generales de la radiactividad y los isotopos para llegar al elemento Radio Descubierto por Madame Curie y su evolución hasta llegar al isótopo Radio-223 usado en tratamientos de CPRC, su fabricación, decaimiento y aplicaciones experimentales en Física medica especialidad medicina nuclear de la mano de la empresa Bayer®, como parte de una lectura motivadora en el estudio de la física médica y su aplicación en la medicina nuclear.

Palabras clave: Física Médica, Medicina Nuclear, Radio nucleídeos.

Abstract

Although the topic of radioactivity, has heard and read on the basis of some occurring events, unfortunately these are related to accidents, such as Chernobyl, where there was a release of radiation and overdose suffered dozens of patients in 1996 in Costa Rica [1], much has also talks about the problems of radioactive waste [2] and certainly highlights the history of the atomic bombs used in world War II . But really there is little that is known about the subject. We need to know the benefits that cause scientists scope and precautions that must be taken with the handling of radioactivity, such as the proper use of isotopes in medicine, nuclear medicine more accurately , and it is at this point that progress as that achieved with the radio dichloride 223 ((Ra-223-Cl₂) Alpharadin) as treatment of bone metastasis. In this paper aims to give an overview on general aspects of radioactivity and isotopes (literature review), to reach the element Discovered by Madame Curie Radio and its evolution up to the Radio -223 isotope used in treatments CPRC, manufacturing, decay and applications experimental Physics in nuclear medicine medical specialty hand Bayer®, as part of a motivating reading in the study of medical physics and its application in nuclear medicine.

Keywords: Medical Physics, Nuclear Medicine, Radionuclides

PACS: 42.62.Be, 87.57.U-, 87.57.ue

ISSN 1870-9095

I. PRELIMINARES

Antes de definir y explicar el *alpharadin radio-223*, se hace necesario definir y dar una pequeña introducción a diferentes conceptos básicos de la radiactividad, radio, isotopos y la medicina nuclear.

A. Descubrimiento de la Radiactividad... breve descripción

Algún tiempo después de que se descubriera los rayos X (Rx), en el año 1895; *Antoine Henri Becquerel* (1852-1908) trató de demostrar la relación entre los **Rx** y la

Harley J. Orjuela Ballesteros

fosforescencia de las sales de Uranio. En uno de sus experimentos envolvió una placa fotográfica en papel negro, colocó una muestra de sal de uranio sobre ella y la expuso al sol. Al revelar la placa apareció que los rayos emitidos por la sal habían penetrado a través del papel. Tiempo después, Becquerel se preparaba para repetir el experimento pero, tenía problemas con la visibilidad de la luz solar, por ende colocó el conjunto en un cajón. Días después reveló la placa, esperando encontrarla sólo débilmente afectada. Pero para su sorpresa observó una imagen intensa en la placa. Repitió el experimento en la oscuridad total y obtuvo los mismos resultados, probando que la sal de uranio emitía rayos que afectaban la emulsión fotográfica, sin necesidad de ser expuesta a la luz solar. De este modo fue que Becquerel descubrió la radiactividad. Tiempo después Marie Curie, más exactamente dos años después en 1898 dio a este fenómeno el nombre de radiactividad. Radiactividad es la emisión espontánea de partículas o rayos por el núcleo de un átomo. A los elementos que tienen esta propiedad se les llama radiactivos.

En 1898, Marie Sklodowska Curie (1867-1934), con su esposo Pierre Curie (1859-1906), dirigió sus investigaciones a la radiactividad. En corto tiempo los Curie descubrieron dos elementos nuevos, el polonio y el radio, ambos radiactivos. Para confirmar su trabajo sobre el radio, procesaron una tonelada de residuos de mineral llamado peblenda, para obtener 0.1 g de cloruro de radio puro, que usaron para efectuar más estudios sobre las propiedades del radio y determinar su masa atómica.

B. Clases y componentes de la radiación

Las radiaciones ionizantes son las radiaciones que son capaces de liberar electrones ligados en los diferentes orbitales atómicos y/o moleculares, para lo que se requieren energías superiores a 10 eV. "Las radiaciones ionizantes también pueden producirse en procesos diferentes a las desintegraciones radioactivas. Por ejemplo, cuando se aceleran o frenan partículas con carga eléctrica, se emiten fotones capaces de ionizar. También es posible con dispositivos muy sofisticados (ciclotrón, acelerador lineal) acelerar partículas cargadas, como núcleos o electrones, hasta altas energías"[3].

Ahora bien, ¿cuál es la clasificación de estas radiaciones?

Pues bien, Las radiaciones ionizantes se clasifican teniendo en cuenta a la carga eléctrica de las partículas (cargadas o neutras); La segunda característica relevante es la masa de las mismas, ver figura 1.

A la radiación formada por partículas cargadas se le suele clasificar como directamente ionizante, mientras que se denominan *indirectamente ionizante* a las partículas neutras [4], finalmente las radiaciones ionizantes se presentan en unas pocas variedades y se pueden clasificar de la siguiente manera: [4], ver figura 2.

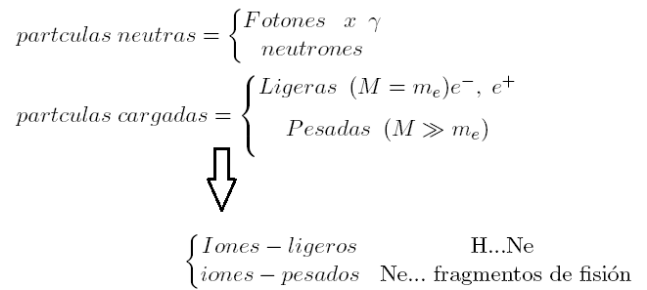


FIGURA 1. Diagrama de clasificación partículas.

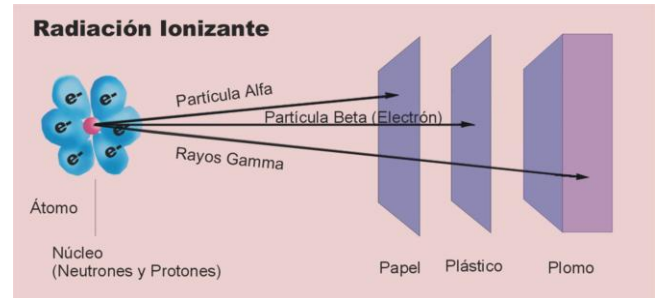


FIGURA 2. La radiación alfa es detenida en el aire al recorrer 1 o 2 centímetros, o por una hoja de papel. La radiación beta es absorbida completamente por una lámina de vidrio, madera o metal. La radiación gamma es muy penetrante y únicamente un espesor importante de plomo u hormigón la detiene [4].

C. Estructura atómica... Por qué ocurre la radiactividad

Para representar un elemento químico, es decir un átomo, se utiliza el número atómico, Z, y el número másico, A. Este número másico, A, es una medida aproximada de la masa atómica, debido a que se toma el número total de partículas nucleares, es decir el número de nucleones. Siendo N el número de neutrones y Z el número de protones, entonces: $A=Z+N$, Por consiguiente la representación de cualquier elemento químico se hace mediante su símbolo (X) y los números másico y atómico, así:

$${}^A_Z X_N \quad (4)$$

Cuando existe una variaciones en estos valores (A, Z, N) se tendrá una clasificación de los nucleones denominados *isótopos, isótonos, isóbaros e isómeros*.

- **Isótopos**¹ Son aquellos nucleídos que tienen igual número atómico (Z) pero difieren en el número másico (A), por lo tanto poseen un número diferente de neutrones, aunque estén representando el mismo elemento químico.
- **Isóbaros.** Son aquellos nucleídos que tienen igual número másico (A) pero difieren en el número atómico (Z). Estos elementos químicos difieren el

¹ para el caso del radio (motivo de este trabajo se profundizará en los isótopos).

número de protones y neutrones que tienen en el núcleo, pero la suma de nucleones es igual.

- **Isótonos.** Son aquellos nucleídos que tienen igual número de neutrones (N) pero difieren en el número másico (A), por lo tanto tienen diferente número de protones representando elementos químicos distintos.
- **Isómeros.** Son aquellos nucleídos que tienen igual número másico (A) e igual número atómico (Z), por lo tanto igual número de neutrones (N), pero difieren en el nivel energético de los nucleones, para su identificación se agrega una m al número másico.

II. EL RADIO

El radio, es un elemento químico altamente radiactivo, incluso más que el uranio. Su nombre deriva del término latino, radius, cuyo significado es, rayo. Su símbolo es **Ra**, y posee un número atómico de 88 que lo coloca en la serie química de los *metales alcalinotérreos*. Su aspecto es de un metal blanco, el cual se torna de color negro cuando se expone al aire.

El radio fue descubierto en 1898 por M. Curie en la pechblenda (7 toneladas de mineral contienen aproximadamente 1 g de radio). En la corteza representa el 9×10^{-11} % en peso. El elemento fue aislado en 1911 por M. Curie y A. Debierne por electrólisis de una solución de cloruro de radio puro con un cátodo de mercurio; la amalgama se destila en atmósfera de hidrógeno y se obtiene el metal puro. Actualmente se obtiene como bromuro o cloruro, no existiendo cantidades apreciables del elemento aislado. Tanto él como sus sales muestran luminiscencia y por eso se emplean en pinturas oscuras. Emite partículas alfa, beta y rayos gamma y cuando está mezclado con berilio emite neutrones (ver figura 2). Un gramos de 226-Ra (isótopo más común, 1600 años de período de semidesintegración) produce 3.7×10^{10} desintegraciones en un segundo, o lo que es lo mismo **1 Bq** (Becquerel).

Entre sus características más importantes se tiene la siguiente tabla:

TABLA I. Características generales del Radio.

| Radio | |
|------------------------|------------------------|
| Símbolo químico | Ra |
| Número atómico | 88 |
| Grupo | <u>2</u> |
| Periodo | <u>7</u> |
| Densidad | 5000 kg/m ³ |
| Masa atómica | (226,0254) u u |
| Radio atómico | 215 |
| Punto de fusión | 973 K |
| Calor de fusión | 37 kJ/mol |

El radio, posee un total de 32 isótopos distintos, existiendo cuatro de ellos en la naturaleza. Uno de los isótopos del radio más frecuente y común, es el radio-226, procede de la desintegración del U-238. Así, el Ra-226, se convierte en el

isótopo del radio, más duradero pues su periodo de desintegración es de en torno a 1602 años, pasando a partir de ahí, a convertirse en el elemento, radón. El **Ra-223**, Ra-224, Ra- 226 y Ra-228, se forman a través de desintegración de otros elementos como puede ser el uranio o el torio. Lo cual se puede resumir en la siguiente tabla [6]:

TABLA I. Isotopos del Radio. [6].

| Nucl. | Masa | Periodo de Semivida | Espín | Energía de enlace nuclear |
|-------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|
| ²⁰² Ra | 202.0 0989 | 2.6(21) ms | 0+ | 1,533.16 MeV |
| ²⁰³ Ra | 203.0 0927 | 4(3) ms | (3/2-) | 1,541.24 MeV |
| ²⁰⁴ Ra | 204.0 06500 | 60(11) ms | 0+ | 1,549.31 MeV |
| ²⁰⁵ Ra | 205.0 0627 | 220(40) ms | (3/2-) | 1,557.39 MeV |
| ²⁰⁶ Ra | 206.0 03827 | 0.24(2) s | 0+ | 1,565.47 MeV |
| ²⁰⁷ Ra | 207.0 0380 | 1.3(2) s | (5/2- ,3/2-) | 1,573.55 MeV |
| ²⁰⁸ Ra | 208.0 01840 | 1.3(2) s | 0+ | 1,581.63 MeV |
| ²⁰⁹ Ra | 209.0 0199 | 4.6(2) s | 5/2- | 1,589.71 MeV |
| ²¹⁰ Ra | 210.0 00495 | 3.7(2) s | 0+ | 1,597.79 MeV |
| ²¹¹ Ra | 211.0 00898 | 13(2) s | 5/2(-) | 1,605.87 MeV |
| ²¹² Ra | 211.9 99794 | 13.0(2) s | 0+ | 1,623.26 MeV |
| ²¹³ Ra | 213.0 00384 | 2.74(6) min | 1/2- | 1,622.02 MeV |
| ²¹⁴ Ra | 214.0 00108 | 2.46(3) s | 0+ | 1,630.10 MeV |
| ²¹⁵ Ra | 215.0 02720 | 1.55(7) ms | (9/2+) # | 1,638.18 MeV |
| ²¹⁶ Ra | 216.0 03533 | 182(10) ns | 0+ | 1,646.26 MeV |
| ²¹⁷ Ra | 217.0 06320 | 1.63(17) μs | (9/2+) | 1,654.34 MeV |
| ²¹⁸ Ra | 218.0 07140 | 25.2(3) μs | 0+ | 1,662.42 MeV |
| ²¹⁹ Ra | 219.0 10085 | 10(3) ms | (7/2)+ | 1,661.18 MeV |
| ²²⁰ Ra | 220.0 11028 | 17.9(14) ms | 0+ | 1,669.26 MeV |
| ²²¹ Ra | 221.0 13917 | 28(2) s | 5/2+ | 1,677.34 MeV |
| ²²² Ra | 222.0 15375 | 38.0(5) s | 0+ | 1,685.42 MeV |
| ²²³Ra | 223.0 18502 | 11.43(5) d | 3/2+ | 1,693.49 MeV |
| ²²⁴ Ra | 224.0 20211 | 3.6319(23) d | 0+ | 1,692.26 MeV |
| ²²⁵ Ra | 225.0 23612 | 14.9(2) d | 1/2+ | 1,700.33 MeV |
| ²²⁶ Ra | 226.0 25409 | 1600(7) a | 0+ | 1,708.41 MeV |
| ²²⁷ Ra | 227.0 29177 | 42.2(5) min | 3/2+ | 1,716.49 MeV |

| | | | | |
|-------------------|----------------|------------|--------|--------------|
| ²²⁸ Ra | 228.0 31070 | 5.75(3) a | 0+ | 1,715.25 MeV |
| ²²⁹ Ra | 229.0 34958 | 4.0(2) min | 5/2(+) | 1,723.33 MeV |
| ²³⁰ Ra | 230.0 37056 | 93(2) min | 0+ | 1,731.41 MeV |
| ²³¹ Ra | 231.0 4122 | 103(3) s | (5/2+) | 1,730.17 MeV |
| ²³² Ra | 232.0 4364 | 250(50) s | 0+ | 1,738.25 MeV |
| ²³³ Ra | 233.0 4806 | 30(5) s | 1/2+ | 1,746.33 MeV |
| ²³⁴ Ra | 234.0 5070 | 30(10) s | 0+ | 1,745.09 MeV |

A. Isótopo 223 Radio... características y sus usos

El (**223Ra**) es un isótopo de radio con un tiempo de semivida de **11,4 días**, en contraste con el isótopo común el radio-226, descubierto por los esposos Curie, que tiene una vida media de 1.601 años. El uso principal de radio-223, como un producto radiofarmacéutico para el tratamiento de cánceres metastásicos en el hueso, se aprovecha de su similitud química con calcio, y el corto alcance de la radiación alfa que emite. El (223Ra) ha sido desarrollado por la empresa noruega *ALGETA ASA*, en una asociación con Bayer®, con el nombre comercial *Xofigo* (antes *Alpharadin*), y se distribuye como una solución que contiene **cloruro de radio-223** (1.000 Bq / ml), cloruro de sodio, y otros ingredientes para inyección intravenosa. El régimen recomendado es de seis tratamientos de 50 kBq / kg (1,3 Ci por kg), que se repite a intervalos de 4 semanas [7].

III CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CPRC)

Es necesario utilizar una terminología médica para definir las diferentes etapas por las que atraviesa el Cáncer de Próstata (**CaP**) para facilitar un manejo óptimo de la enfermedad a partir del diagnóstico. La enfermedad evoluciona desde un estado hormono-sensible hasta uno metastático resistente a castración. En el intermedio se encuentran las etapas de hormono-independencia (AIPC), donde las células tumorales no dependen del andrógeno para su supervivencia y proliferación, por ende, el CPRC se define por al aumento progresivo del antígeno prostático específico; varios criterios son utilizados para definir progresión de la enfermedad (CaP):

- Lesiones óseas, Reparación del tumor primario en la fosa prostática después de la cirugía, Nuevas metástasis.

Y adicional los niveles de testosterona están por debajo de 50 ng/mL, entonces se puede afirmar que el paciente tiene cáncer prostático resistente a castración (CPRC).

Ahora bien, ¿cómo definir los mecanismos de progresión del CPRC?; Pues bien, para comprender los diferentes mecanismos por los que las células prostáticas

cancerígenas pueden sobrevivir a las terapias de supresión hormonal es preciso mencionar primero el efecto general que tienen las hormonas masculinas en la próstata, Figura 3, El principal andrógeno masculino, la testosterona (T) estimula la proliferación e inhibe la muerte por apoptosis de las células prostáticas. Al penetrar en la célula prostática la testosterona es convertida por acción de la enzima 5 α reductasa en un metabolito más potente, la dihidrotestosterona (DHT). Los dos, la testosterona y la dihidrotestosterona se pueden unir al receptor de andrógenos (RA), mutándolos haciéndolos capaz de unirse a secuencias específicas en la región promotora del ADN y reclutar proteínas co-reguladoras, que pueden ser co-activadoras o co-represoras, formando el complejo activo que interactúa con la maquinaria transcripcional de la célula, es decir, generando el cáncer de próstata no controlado [8].

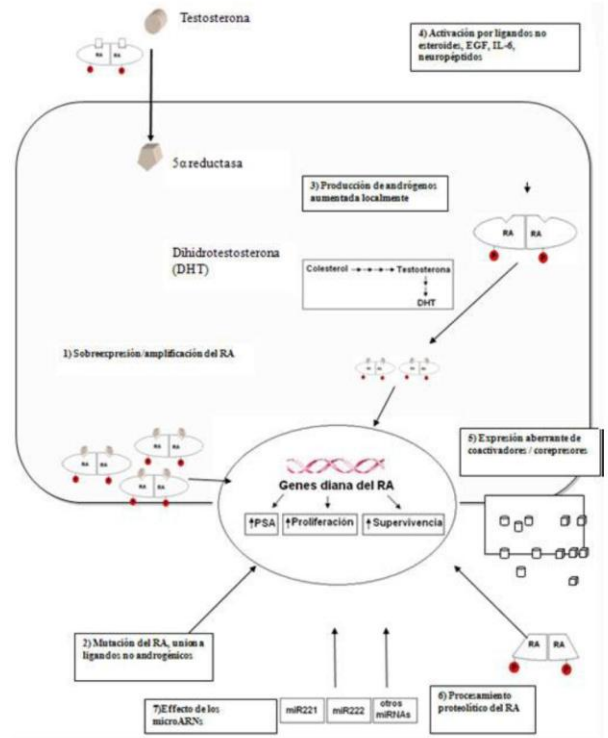


FIGURA 3. Tomado de la Revista Cubana de Urología [8].

Partiendo de este hecho se hace imperativo encontrar un tratamiento para este tipo de enfermedad agresiva, por ende para el tratamiento de pacientes con CRPC, con metástasis óseas sintomáticas y sin enfermedad metastásica visceral, (Como se denomina medicamento la enfermedad), el Dicloruro de radio 223 demostró un perfil de seguridad favorable y tiene el potencial de mejorar los resultados del paciente de una forma totalmente novedosa. El radio 223 emite partículas alfa que afectan a las células cancerosas en las metástasis óseas y puede contribuir a una mejora en la supervivencia del paciente. Según estudios realizados por el Dr. Kemal Malik (evidenciado en un gran número de comunicados de diferentes portales y medios de comunicación de índole medico), "revelo que el hueso es el

sitio del cuerpo más comúnmente afectado por el cáncer metastásico, y las metástasis óseas son particularmente prevalentes en pacientes con cáncer de próstata. Aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico muestran evidencia de metástasis óseas. Las metástasis óseas pueden conducir a un aumento en la frecuencia de los eventos relacionados a hueso y se demostró que es la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con CRPC." [9], ver figura 4

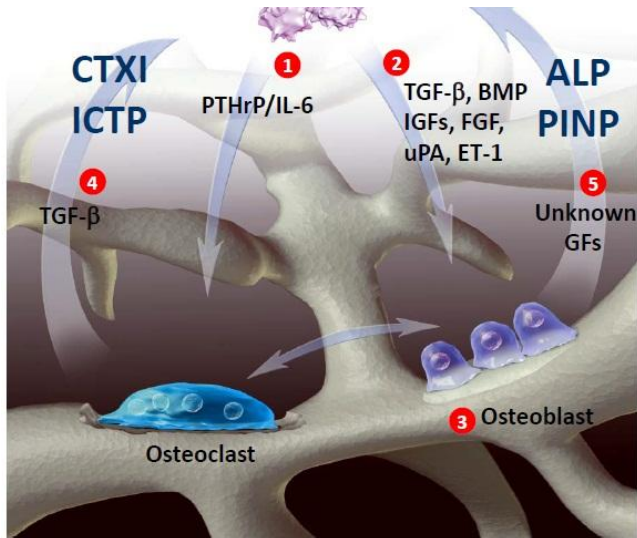


FIGURA 4. 1-2 Las células tumorales liberan factores que estimulan la actividad de los osteoclastos y de los osteoblastos, 3-5 El exceso de formación de hueso en los depósitos tumorales provoca debilitamiento del hueso, y potencial fractura La actividad osteoclástica y osteoblástica libera factores de crecimiento que estimulan el crecimiento celular tumoral, perpetuando el ciclo de la resorción ósea y el crecimiento anormal del hueso [11].

IV ALSYMPCA (ALPHARADIN IN SYMPTOMATIC PROSTATE CANCER)

La función primaria del dicloruro de radio 223 (Ra-223-Cl₂) se basa en un agente terapéutico radioactivo emisor de partículas alfa, como se vio anteriormente, son de un alto *Let* (*Linear energy transfer - Transferencia lineal de energía*), pero poca profundidad, que lo hace ideal para un efecto antitumoral sobre las metástasis óseas. Otro aspecto único del radio 223 consiste en imitar el calcio y formar complejos con la hidroxapatita en áreas de aumento del recambio óseo, *tales como las metástasis en el hueso*.

La alta transferencia lineal (casi constante) de energía del emisor alfa puede causar una rotura en la doble cadena del ADN de las células adyacentes generando una apoptosis programada en dichas células cancerosas, lo que resulta en un efecto antitumoral sobre las metástasis óseas dadas. El rango de acción de la partícula alfa del radio 223 es menor de 100 micras, lo que limita el daño al tejido circundante normal, un efecto colateral esperado e ideal, ver figura 5.

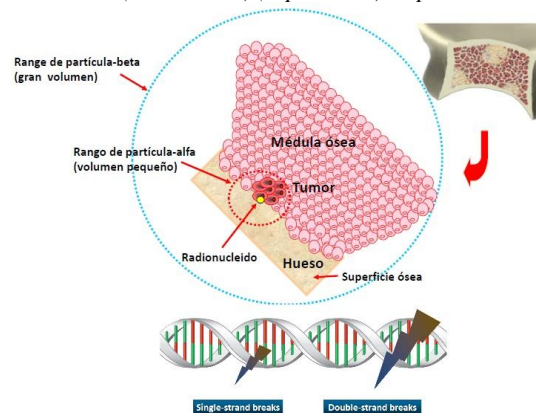


FIGURA 5. Metabolismo del radio 223 (Ra-223-Cl₂) [10].

Por otro lado "El pico de captación esquelética se registra una hora después de la inyección, sin redistribución posterior, a diferencia de la mayoría de los demás radionucleidos con afinidad ósea, la excreción se lleva a cabo predominantemente a través del aparato gastrointestinal, con menos del 10% de aclaración renal El Ra-223 decae por la emisión de 4 partículas α a través de los isótopos hijas hasta convertirse en el Pb-207, que es una forma estable como se aprecia en la figura 6 . La energía total del decaimiento es de 28 MeV" [10].

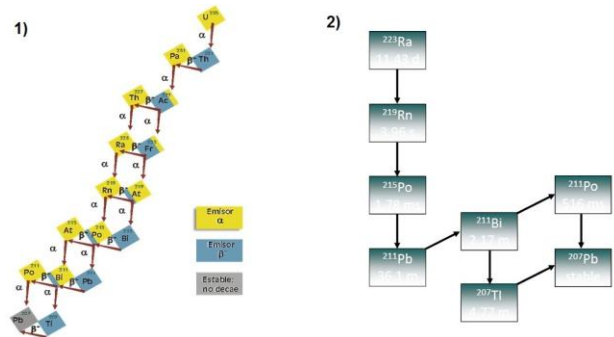


FIGURA 5. 1) Fabricación 223-Radio 2) Decaimiento [10].

Finalmente, y como resumen se puede definir que la energía emitida por este Isotopo viene dada en los siguientes porcentajes (principalmente R α).

- 93.5% emitido como partículas α
- < 4% emitido como partículas β
- < 2% emitido como partículas γ o rayos X

V. CONCLUSIONES

- Al ser un emisor de partículas α y tener un alto *Let*, es efectivo contra fenotipos resistentes a quimio y radioterapia como para tumores en condiciones de hipoxia, generando muerte celular muy localizada y como dato adicional es de eliminación rápida, a través de intestino.

- A pesar de encontrarse aún en fase experimental (fase III), y de tener pocos efectos colaterales (consistentes en náuseas leves y diarrea esporádica y puede haber un efecto pequeño sobre la médula ósea [9], a la fecha, promete ser un tratamiento contundente frente al CPRC, una de las fuentes con mayor mortalidad en hombres en el mundo.
- Como parte de la enseñanza dada a ingenieros, tecnólogos, físicos y licenciados en física [12], se hace imprescindible tener conocimientos del ámbito físico, que proporciona la física médica y más aún en ámbitos de medicina nuclear, ya que si bien las simulaciones son una herramienta válida [13, 14] se hace necesario conocer y ver detalles clínicos en la aplicación de las ciencias básicas como la física en el campo mediático y clínico [15].

REFERENCIAS

- [1] Plazas, M. C., *Ataques y accidentes radiactivos a nivel mundial*, 2a Ed. presentación: Protección radiológica, (Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2013).
- [2] Roman, A. G., *Gestión de residuos radiactivos y fuentes en desuso*, presentación: Protección radiológica, (Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2013).
- [3] Gonzalez S. G., *et al.*, *Para entender las radiaciones.*, (Facultad de Ciencias Universidad de la República, Uruguay, 2011).
- [4] Brosed. A., *Fundamentos de Física Médica Volumen 1: Medida de la radiación.*, (Editorial Adi, España, 2011).
- [5] Ministerio De Minas Y Energía, Unidad De Seguridad Nuclear., *Protección Radiologica Y Gestion Ambiental*, (Instituto de Investigación e Información Geocientífica, Minero-ambiental y Nuclear, Bogota, 2002).
- [6] Lide., D. R., *CRC Handbook of Chemistry and Physics.*, 83rd ed.; (CRC Press, Boca Raton, FL, 2002), pp 6:107-6:122.
- [7] FDA Access Data on Xofigo., *Radium-223 dichloride.*, <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/2039711bl.pdf> Consultado el 10 de marzo de 2014.
- [8] Moro Soria, A., *El cáncer de próstata resistente a castración. Mecanismos de progresión y nuevos tratamientos.*, servicio de Urología y Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología., *Revista Cubana de Urología*, *Rev Cub Urol* **1**, 106-122 (2012).
- [9] Infobae., <<http://www.infobae.com/2013/08/02/723080-nuevo-tratamiento-da-esperanzas-pacientes-cancer-prostata>> Consultado el 10 de marzo de 2014.
- [10] Henriksen, G., *et al.*, *Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the -emitter 89Sr in mice.*, *Nucl. Med.* **44**, 252-259 (2003).
- [11] Castellanos., D., *et al.*, *Agentes dirigidos a la enfermedad metastásica ósea con impacto en la supervivencia.*, SOGUG, (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Madrid, 2012).
- [12] Orjuela B., H., *A new theory, a new practice, Blackboard Physics Laboratory and assisted by free software (STEP), directed to Technologists in Systematizing of Data*, *Latin-American Journal of Physics Education* **4**, 316-319 (2010).
- [13] Orjuela B., H. *et al.*, *Desarrollo De Step, Un Nuevo Simulador Interactivo, Como Una Propuesta Alternativa En El Perfeccionamiento De Herramientas En La Enseñanza De La Física.* (Memorias Simposio Centroamericano y del Caribe de Física XXVIII CURCCAF. San José, Costa Rica, 2009.)
- [14] Orjuela B., H., Hurtado., A., *Simulando Física paso a paso con Step.* (Modalidad de Investigación y Desarrollo I+D.), (Fondo de Publicaciones Universidad Distrital, Bogotá, 2012).
- [15] Orjuela B., H., Sánchez. M., Plazas M. C., *Estudio cualitativo y cuantitativo del crecimiento tumoral de un carcinoma lobular invasivo (CLI), mediante el modelo gompertziano, analizado y simulado bajo software libre Gnu/Linux.*, Ponencia presentada en el XXV Congreso Nacional de Física, Armenia, Colombia, (2013).