

# Centro de Isótopos: acciones en beneficio de la salud pública

**Cruz Arencibia J; Leyva Montaña R; Perera Pintado A; Hernández González I; Morín Zorrilla J.**  
Centro de Isótopos (CENTIS)  
jcruz@centis.edu.cu

## Resumen

En tributo a los cinco siglos de ciudad el Centro de Isótopos hace recuento de su actividad. La obtención de compuestos marcados con radionucleidos y otros trabajos radioquímicos en el Instituto de Física Nuclear, inaugurado en 1969, estimularon las aplicaciones de las fuentes radiactivas abiertas, por lo que puede considerarse el antecedente organizado más palpable del centro. Posteriormente en los años 80, la Secretaria Ejecutiva para Asuntos Nucleares aceleró, diversificó y amplió las aplicaciones, desarrolló la formación de cuadros y especialistas y la colaboración internacional. La puesta en operación del Centro de Estudios Aplicados al Desarrollo de la Energía Nuclear coincidió con la consolidación de un grupo de instituciones de investigación y producción biotecnológica y con el auge de las aplicaciones en Medicina Nuclear. Pronto se reconoció que no era posible continuar el manejo de un inventario cada vez mayor de radionucleidos, por lo que se diseñó y construyó un centro especializado a ciclo completo: investigación-desarrollo, producción y comercialización, el CENTIS. Durante su integración en 1994 a la Agencia de Energía Nuclear, se concluyó la inversión y se establecieron las metodologías de producción de los más importantes radiofármacos. En más de 20 años de labor CENTIS se ha convertido en el principal soporte de la Medicina Nuclear del país. Con sus capacidades metrológicas en la magnitud radiactividad y sus investigaciones no clínicas y clínicas, se inserta de forma cada vez más estrecha en la vida socio-económica del país y su capital. En el trabajo se detallan los principales resultados de cada etapa en lo relacionado a la misión del centro y se hace una valoración técnica de hacia dónde se encaminan acciones en favor de sus sectores destino: salud e investigación biomédica. Lustrros en favor de siglos.

*Palabras clave:* Cuba; compuestos marcados; aplicaciones de los isótopos; usos; medicina nuclear; instalaciones nucleares; producción de isótopos.

---

## Center of Isotope: actions for the benefit of public health

### Abstract

To commemorate the 500<sup>th</sup> anniversary of the city of Havana, the Isotope Center reviews its activity since its creation. The production of radionuclidemarked compounds and other radiochemical work at the Institute of Nuclear Physics, inaugurated in 1969, stimulated the applications of open radioactive sources, which can be considered as the most tangible organized antecedent of the center. Later in the 1980s, the Executive Secretary for Nuclear Affairs accelerated, diversified and expanded nuclear applications, developed the training of highly qualified staff and experts as well as international cooperation. The creation of the Center for Applied Nuclear Development Studies coincided with the consolidation of a group of biotechnological research and production institutions and with these applications gaining importance in Nuclear Medicine. It was soon recognized that it was not possible to continue managing a growing inventory of radionuclides. As a result, CENTIS, a specialized center with a complete cycle, was designed and built, which comprised not only research and development, but also production and marketing. When in 1994 CENTIS became part of the Nuclear Energy Agency, investment was concluded and the production methodologies of the most important radiopharmaceuticals were established. In more than 20 years of work CENTIS has become the main support of Nuclear Medicine in the country. With its metrological capabilities in the magnitude of radioactivity and its non-clinical and clinical research, it is increasingly part of the socio-economic life of the country and its capital. In this paper the main results of each stage are detailed in relation to the mission of the center and a technical assessment is made regarding the actions taken to favor their target sectors: health and biomedical research. Periods of five years in favor of centuries.

*Key words:* Cuba; labelled compounds; isotope applications; uses; nuclear medicine; nuclear facilities; production; isotope production.

---

## Introducción

El Centro de Isótopos surge como necesidad de dar respuesta especializada al incremento del inventario radiactivo en la etapa de auge de la biotecnología y despegue de la medicina nuclear en el país. Antes del 14 de diciembre de 1995, fecha de su inauguración, tuvo lugar un serio y difícil proceso de concepción, negociaciones con otros países, construcción, puesta en marcha, desarrollo tecnológico y formación de especialistas. En tributo a los cinco siglos de la ciudad se hace un recuento de este proceso a partir de sus raíces, expresión de más de medio siglo de investigación, desarrollo, innovación y gestión en las aplicaciones nucleares en el país. El punto de origen es, sin dudas, el triunfo de la Revolución Cubana. Los avances científicos y educacionales de Cuba son en gran medida, resultado de ese hecho.

## Los inicios

La obtención de compuestos marcados con radionucleidos y otros trabajos radioquímicos, llevados a cabo en el Instituto de Física Nuclear (IFN) de la Academia de Ciencias de Cuba, institución inaugurada el 8 de Enero de 1969 por el Comandante en Jefe Fidel Castro, estimularon las aplicaciones de las fuentes radiactivas abiertas en la medicina, la agricultura y la industria, por lo que pueden considerarse el antecedente organizado más palpable del Centro de Isótopos. Por primera vez se integraban en el país las especialidades relacionadas con la manipulación de sustancias radiactivas, la metrología y acción de las radiaciones y la protección radiológica. Esta etapa se dedicó a la formación de especialistas y a la investigación-desarrollo orientada a la solución de problemas planteados por la industria del níquel y los servicios de medicina nuclear, entre otros. En la medida en que se hizo familiar la actividad nuclear y se expandió el uso de fuentes abiertas, sobre todo en medicina, comenzó a valorarse la idea de construir un Centro de Investigaciones Nucleares (CIN), que posibilitara el aseguramiento científico, tecnológico y logístico de todas las aplicaciones. En 1974 dado su carácter multidisciplinario, el IFN pasó a llamarse Instituto de Investigaciones Nucleares (ININ). Entre los principales resultados de esa etapa se pueden citar la impartición de cursos teórico-prácticos de especialización en radioquímica, radiometría y espectrometría y protección radiológica; la realización de varias tesis de grado y cuatro de doctorado, así como la publicación de artículos y presentaciones en eventos científicos, sobre todo en las dos Jornadas Científicas del ININ que tuvieron carácter nacional con la participación de especialistas extranjeros (1974 y 1979). Dentro de esto último cabe destacar los siguientes trabajos en la línea de desarrollo de radionucleidos y radiofármacos:

- Preparación de un generador de  $^{113}\text{Sn}$ - $^{113\text{m}}\text{In}$ , base de las aplicaciones de Imagen Nuclear en Cuba con gammatopógrafos y radiofármacos de primera generación en la década de los 70 del siglo pasado.

- Composición y estabilidad de iones complejos de indio (III) con los polifosfatos, de interés para investigación de la enfermedad ósea metastásica.
- Preparación de un generador de  $^{68}\text{Ga}$ , radionúclido de interés en tomografía de emisión de positrones (PET).
- Marcaje y distribución biológica del o-iodo-N-benzoil- $\alpha$  amino isobutirato de sodio- $^{131}\text{I}$  para estudios de la función renal.
- Tratamiento de desechos radiactivos con el uso de zeolitas. Elaboración de una tecnología que permitió un adecuado y efectivo tratamiento de los desechos acumulados durante 15 años de labor.

Una contribución importante de esta etapa fue la elaboración de la primera versión de un programa nacional de producción de radioisótopos y compuestos marcados.

En este periodo comenzó también la colaboración internacional, en primer lugar con el Comité Estatal para el Uso de la Energía Atómica de la extinta Unión Soviética, que permitió la puesta en marcha de las instalaciones iniciales, la formación de especialistas cubanos y la elaboración de tareas del desarrollo prospectivo. En los marcos del Consejo de Ayuda Mutua Económica (CAME) se participó en el campo de la producción de Isótopos (1978-1982). Un impacto muy importante tuvo el vínculo con el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) a través de proyectos de asistencia técnica y actividades de capacitación, con dos resultados relevantes:

- Adquisición de equipamiento para el Laboratorio de Electrónica Nuclear, con el que se construirían los primeros prototipos de radiómetro y analizador multicanal.
- Adquisición de equipamiento analítico para el control de calidad de compuestos marcados, orientado fundamentalmente al desarrollo de radiofármacos.

## Primeras producciones

Por decisión del Gobierno de jerarquizar la actividad nuclear y, a partir de la valoración de lo realizado hasta aquel momento, se crearon a finales de la década de los años 70 la Comisión de Energía Atómica de Cuba y la Secretaría Ejecutiva para Asuntos Nucleares (CEAC-SEAN). Ello permitió la elaboración y puesta en marcha de un plan de acciones encaminado a desarrollar las aplicaciones nucleares, lo que incluyó: la energética, las actividades regulatorias, la formación de especialistas y cuadros, la colaboración internacional, la información científico-técnica y los procesos inversionistas. Resultados de estos esfuerzos fueron la inauguración y puesta en marcha del Centro de Información de la Energía Nuclear, del Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones y del Instituto Superior de Ciencias y Tecnologías Nucleares.

La inauguración, en octubre de 1987, del Centro de Estudios Aplicados al Desarrollo Nuclear (CEADEN) coincidió con la consolidación de las instituciones

biomédicas del Polo Científico del Oeste de la capital y con el auge de las aplicaciones médicas y por ello una de sus líneas de trabajo se orientó a la producción de radiofármacos y servicios de investigación de fármacos con compuestos marcados. Así, se inició en 1989 la producción y suministro, a escala piloto, de 2-Iodo hipurato sódico marcado con  $^{131}\text{I}$ , liofilizados para marcaje con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (radiofármacos de segunda generación) y juegos de reactivos para radioinmunoanálisis (RIA). Cabe destacar el establecimiento de las metodologías de producción de Metoxiisobutilisonitrilo-Sn (MIBI), y de Mercaptoacetiltriglicina-Sn (MAG3), novedosos radiofármacos de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  para esa época, empleados en cardiología y nefrología respectivamente, así como el desarrollo de métodos de control de calidad de radiofármacos (figura 1). Meritorio fue en esta etapa, dado el lugar de emplazamiento del CEADEN, la obtención de la licencia y la operación segura para trabajos de Clase II con sustancias radiactivas.



Figura 1. Ensayos de control de calidad de un radiofármaco.

## El centro

La instalación en 1981 de la primera cámara gamma en el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) favoreció la extensión en el país de esa nueva tecnología, que mejoraba la atención a los pacientes e incrementaba la demanda de radiofármacos. Es significativo que entre 1981 y 1986 el consumo de productos radiactivos aumentó cada año en un 16 % y los gastos en divisas convertibles en un 30 %. Se hacía pues imperioso sustituir las crecientes importaciones y asegurar la sostenibilidad de los Servicios de Medicina Nuclear y las investigaciones biomédicas con radionucleidos. Pronto se reconoció además, que en las instalaciones existentes no era posible continuar el manejo de un inventario cada vez mayor de sustancias radiactivas. Por esas razones en 1986, bajo la dirección de la SEAN, se iniciaron acciones para la concepción y posterior construcción de un centro especializado a ciclo completo: investigación-desarrollo, producción y comercialización, que se encargara del suministro de radiofármacos y otros compuestos marcados, el Centro de Isótopos. Tal decisión formó parte de un programa nuclear coherente, acorde con las circuns-

tancias de ese momento, que desestimó finalmente la construcción del CIN, conceptualmente desagregado de alguna manera en el grupo de instituciones especializadas mencionadas anteriormente. La concepción del programa de producción se basó tanto en la nomenclatura y alcance de las importaciones, como en la proyección de desarrollo de la medicina nuclear y otras aplicaciones de sustancias radiactivas en la ciencia y la economía. A los efectos de integrar en una sola organización los trabajos de investigación-desarrollo y producción que se realizaban en el CEADEN y el proceso inversionista del futuro centro, en 1988 se creó la Unidad Presupuestada Centro de Isótopos. La inversión, iniciada en 1989, se desarrolló bajo contrato con la empresa argentina INVAP S.E., en una forma de participación conjunta y colaboración técnica, que favoreció la asimilación tecnológica, la operación y el licenciamiento de las instalaciones. En este período continuó el desarrollo de metodologías de producción, se promovió y estimuló el uso de radionucleidos y radiofármacos y tuvo lugar la formación acelerada de especialistas y cuadros.

Al desaparecer el campo socialista cesó el suministro de materia prima isotópica y productos terminados a precios asequibles, por lo que la comunidad de medicina nuclear y biotecnología tuvo que orientarse a firmas como Amersham (Gran Bretaña) y CisBio (Francia), las que tradicionalmente habían suministrado al país productos que no se podían adquirir en aquel mercado. En ese período, al encontrarse en fase final de construcción el CENTIS, sólo un 15 % aproximadamente de la demanda era cubierta por las producciones que se realizaban en las instalaciones del CEADEN.

Al inaugurarse CENTIS, en diciembre de 1995, ya como parte de la recién creada Agencia de Energía Nuclear, se inició un proceso de escalado de producciones y de esfuerzos por incorporar cada vez más productos al mercado nacional, sobre todo radiofármacos a la práctica médica. Era necesario asimilar buena parte del mercado, en manos de firmas foráneas, e incorporar recursos a fin de cumplir la misión asignada al centro, disminuyendo los gastos en divisas, ya que con las firmas extranjeras anteriormente mencionadas se había acumulado una importante deuda y el suministro era condicionado, cada vez con más frecuencia, al pago de la misma. Al propio tiempo, debía pensarse en adecuar las nuevas instalaciones a las Regulaciones de Buenas Prácticas de Producción, puesto que el diseño no se ajustaba a ellas.

## Misión de CENTIS

La misión de CENTIS vinculada, en lo fundamental, a la salud, ha evolucionado. Sus sectores destino principales son los servicios de Medicina Nuclear, las Unidades de Oncología, los servicios de Endocrinología y los centros e institutos de investigación en Biomedicina. Además de radiofármacos y moléculas marcadas, sus líneas principales de productos, CENTIS suministra diagnósticos basados en sustancias radiactivas y algunos diagnósticos clínicos convencionales. Brinda, además, servicios de marcaje de moléculas y estudios

farmacocinéticos útiles para el desarrollo de nuevos fármacos. Dispone de un laboratorio especializado para la determinación centralizada de parámetros clínicos de interés para la red hospitalaria, lo que es tratado en otro artículo de este número. Asimismo garantiza el aseguramiento metrológico de las mediciones y calibraciones de los radionucleidos, tanto en los procesos de la producción como en su aplicación práctica. La integración del Laboratorio de Investigaciones Clínicas al centro en el año 2013 permitió sumar a las investigaciones no clínicas que ya se realizaban, las clínicas y de esta forma cerrar el ciclo de desarrollo de nuevos productos, así como evaluar, de forma más completa, la conducta de los ya existentes, mediante un servicio de imágenes empleando técnicas de imágenes de Medicina Nuclear, en virtud del cual se examinan más de 2 500 pacientes cada año.

A manera de corte ilustrativo se resume a continuación un grupo de resultados de estos años. En relación con los procesos productivos se puede destacar la obtención de las licencias sanitarias de operaciones farmacéuticas y los registros sanitarios de:

- Generadores de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ : El  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  es el radionucleido más usado en Medicina Nuclear (alrededor del 80 % de todas las aplicaciones). Se estima que se realizan unos 25 millones de estudios al año en todo el mundo con radiofármacos de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (figura 2).
- Liofilizados para marcaje con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ : constituyen productos no radiactivos, que se combinan en los servicios de Medicina Nuclear de los hospitales con el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  proveniente de los generadores mencionados con anterioridad. En esta línea se fabrican 7 productos que permiten investigar distintas funciones en oncología, cardiología, neurología y otras especialidades médicas.
- Ioduro de sodio marcado con  $^{131}\text{I}$ , solución oral: Para diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la tiroides.
- Fosfato de sodio  $^{32}\text{P}$  inyección IV: Tratamiento del dolor producido por las metástasis óseas y en la Policitemia Vera, enfermedad de la sangre.
- Iodobencilguanidina  $^{131}\text{I}$ , inyección IV: Diagnóstico y tratamiento de algunos tumores de origen neuroendocrino.



Figura 2. Producción de generadores de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación.

- Fosfato crómico marcado con  $^{32}\text{P}$  suspensión para inyección intrarticular: Tratamiento de la sinovitis crónica en artropatías reumáticas y hemofílica.
- Solución de  $^{90}\text{Y}$ , precursor para marcaje, destinado a la obtención de radiofármacos terapéuticos con este radionúclido.

Hoy día, con la apertura de nuevos servicios de Medicina Nuclear y la instalación de equipos híbridos, que combinan las imágenes anatómicas con las funcionales, se potencian las aplicaciones de los radiofármacos que actualmente comercializa el CENTIS, y se aprecia la necesidad de incorporar, a corto plazo, un grupo de nuevos productos, ya sea fabricados localmente o importados, con el objetivo de contribuir en mayor medida a la salud de la población. A tenor con esto, se suministran, actualmente, radiofármacos de importación para estudiar la perfusión cerebral, los procesos infecciosos del sistema osteomioarticular, evaluar patologías del sistema linfático y para la cirugía radioguiada del ganglio centinela de las neoplasias de mamas, pene, vulva y los melanomas, entre otras. Este tipo de estudios completan las principales aplicaciones de los radiofármacos tecneciados.

Como parte de los proyectos dirigidos al desarrollo de nuevos productos, el CENTIS lleva a cabo investigaciones dirigidas a la obtención de radiofármacos para diagnóstico basados en anticuerpos monoclonales de fabricación nacional. Estudios realizados indican que los anticuerpos monoclonales ior c5, ior egf/r3 y hR3 (nimotuzumab) son capaces de reconocer in vivo por inmunogammagrafía los tumores de origen epitelial. Resultan alentadores los estudios realizados con el anticuerpo monoclonal humanizado h14F7 marcado con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en el diagnóstico de cáncer de mamas y se trabaja en las tecnologías de producción de formulaciones liofilizadas para la marcación con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  de nimotuzumab y h14F7.

En la línea de radiofármacos terapéuticos la puesta en marcha en CENTIS de un generador electroquímico de  $^{90}\text{Y}$ , de alta productividad y excelentes características, abre posibilidades a la introducción de manera sostenible de radiofármacos terapéuticos en el tratamiento del cáncer y sus complicaciones, como la enfermedad ósea metastásica, y de la sinovitis crónica, entre otras patologías (figura 3). Las evaluaciones preclínicas de dos radioinmunoconjugados  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-nimotuzumab y  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-rituximab demuestran la posibilidad de pasar a ensayos clínicos para la inmunoterapia de pacientes con neoplasias malignas de origen epitelial y linfomas non-Hodgkin refractarios al tratamiento convencional, respectivamente. En el caso de los tumores neuroendocrinos se encuentran en etapa avanzada de desarrollo radiofármacos terapéuticos a base de péptidos importados, derivados de la somatostatina, como el  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE.

Los productos de CENTIS permiten aplicar en Cuba alrededor del 60 % de los protocolos diagnósticos y terapéuticos más usados en el mundo. Resultado de su trabajo se han evitado hasta la fecha gastos por concepto de sustitución de importaciones por valor de más

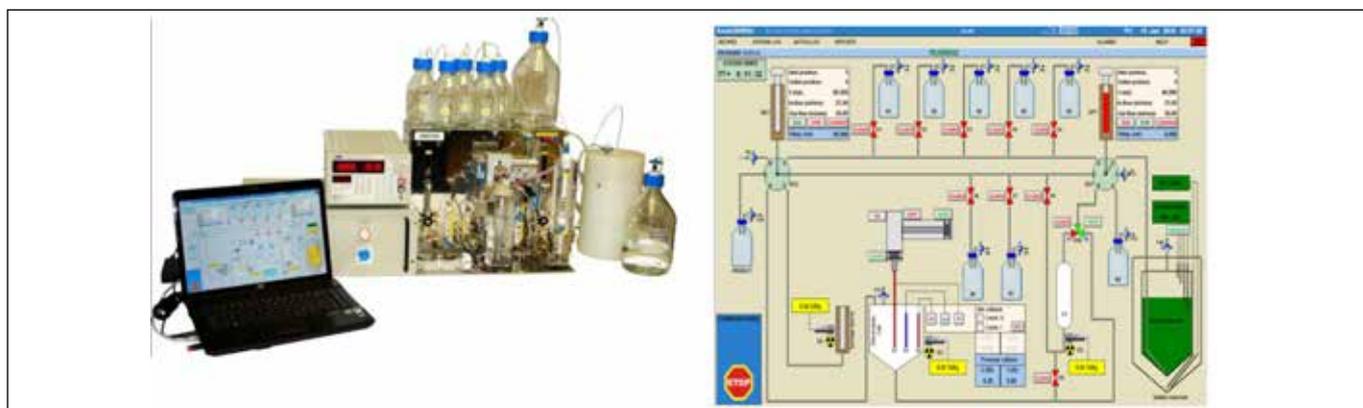


Figura 3. Instalación de obtención de Cloruro de Itrio [ $^{90}\text{Y}$ ], fruto de la colaboración con el OIEA.

de 10 millones de USD. Aunque no contempladas de inicio en su misión, las exportaciones han ido en aumento, algo más de 800,0 MUSD en el último año.

En la línea de los servicios científico-técnicos especializados el desarrollo en Cuba de fármacos tanto a partir de fuentes naturales como por los métodos de la Ingeniería Genética y la Inmunología Molecular, ha requerido de estudios no clínicos con trazadores, incluida la imagen molecular. Se han ejecutado más de 25 estudios completos de caracterización farmacocinética de fármacos biotecnológicos, entre ellos los más relevantes son:

- la evaluación de la absorción percutánea in vivo (en ratas) e in vitro (en celdas de difusión) de varios productos como la Melagenina marcada con  $^{125}\text{I}$ , factor que contribuyó al registro médico de este fármaco cubano, eficaz en el tratamiento del vitiligo. En esta misma línea se evaluaron cinco formulaciones de propionato clobetazol en colaboración con el CIDEM, resultando en una patente de invención de una formulación de la molécula encapsulada en liposomas.
- la evaluación farmacocinética de varios anticuerpos monoclonales, entre los que se destaca una formulación del anticuerpo monoclonal humanizado nimotuzumab y la evaluación de radiofármacos para diagnóstico y terapia de cáncer, marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{186}\text{Re}$  e  $^{90}\text{Y}$  con base también a productos asociados al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-r), blanco celular de interés en Cuba desde hace varios años (figura 4).

- El Heberprot, de aplicación local en ulceraciones de extremidades en pacientes diabéticos ha permitido implementar un tratamiento efectivo ante esta complicación convirtiéndose en un producto líder de la industria biotecnológica cubana. Fueron evaluadas su farmacocinética en ratones y ratas después de una administración y a dosis repetidas. Posteriormente se estudió su absorción en un modelo de lesión granulada inducida en conejos. En este último trabajo se empleó la gammagrafía y el marcaje con  $^{131}\text{I}$  para evaluar la velocidad de decrecimiento del EGF radiomarcado después de aplicado en la lesión, con un diseño experimental que comprendió variables como la dosis y el volumen administrado.
- Ejemplo de productos que han requerido formulaciones complejas de la molécula radiomarcada es la estreptoquinasa recombinante en supositorio, también con la marcación con  $^{131}\text{I}$  y el auxilio de la gammagrafía. Este producto ya se encuentra en el cuadro básico de medicamentos para el tratamiento de las hemorroides. Otro ejemplo es la NeuroEPO, molécula de eritropoyetina modificada para su empleo como neuroprotector sin los efectos hematopoyéticos. Se logró la radiomarcación y formulación del compuesto para su administración nasal en modelos experimentales y dilucidar su vía de transporte hacia el sistema nervioso central mediante la modelación farmacocinética con enfoque mecanístico.



Figura 4. Evaluación farmacocinética de un anticuerpo monoclonal.

El aseguramiento metrológico ha sido esencial para el cumplimiento de la misión de CENTIS (figura 5), basado en:

- Establecimiento de patrones de medición de emisores gamma, beta-gamma y beta y su diseminación a los distintos niveles de la cadena de trazabilidad.
- Reconocimiento internacional de las Capacidades de Medición y Calibración (CMC) para emisores gamma y beta puros.



**Figura 5.** Contador de centelleo líquido del patrón nacional de actividad. Aseguramiento metrológico en el trabajo con sustancias radiactivas.

En el campo de las investigaciones clínicas de nuevos productos es de destacar la ejecución del primer ensayo clínico en Cuba para el tratamiento por radioinmunoterapia de gliomas de alto grado de malignidad con el anticuerpo monoclonal h-R3 marcado con  $^{188}\text{Re}$ . Importante ha sido la introducción de la inmunogammagrafía con los anticuerpos monoclonales nimotuzumab y h14F7 marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en la selección de los pacientes para ser tratados con inmunoterapia en varios ensayos clínicos Fase III, tanto con los respectivos anticuerpos monoclonales, como con las vacunas dirigidas contra el gangliósido NeuGcGM3 o contra el factor EGF-r (figura 6). Entre las aplicaciones no oncológicas resaltan el empleo de la gammagrafía con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanocoloides de albúmina en la evaluación de la evolución clínica de la terapia con células madres del linfedema de miembros superiores e inferiores y un ensayo clínico fase I-II en el cual se evalúa la evolución clínica de pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con neuro-EPO mediante el empleo del SPECT de perfusión cerebral con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD.

La realización de 5 eventos científicos de carácter internacional a propósito de sus aniversarios ha permitido a la institución realizar balances de producción, servicios, investigación y comercialización con la activa participación de los centros de sectores destino, pro-

veedores, especialistas del OIEA y de países con los que se mantienen relaciones de cooperación. Estas actividades han permitido evaluar lo realizado y orientarse hacia las acciones futuras.



**Figura 6.** Investigaciones clínicas mediante gammagrafía con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

## Consideraciones finales

La puesta en operación y aseguramiento sostenible de productos y servicios para la medicina nuclear y la biotecnología debió dar solución a cuatro importantes asuntos relacionados entre sí:

- Obtener la licencia radiológica de operación escalonada de una instalación mayor asociada a diferentes medios tecnológicos de defensa, sistema de ventilación centralizado, variada nomenclatura de radionucleidos, importante generación de desechos radiactivos.
- Adecuar esas instalaciones, diseñadas solo para el trabajo con sustancias radiactivas, a las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación con requisitos en conflicto en algunos aspectos.
- Establecer y escalar las producciones de acuerdo a una creciente demanda, así como certificar instalaciones y productos.
- Asegurar los recursos financieros con mínimo de gravamen para los sectores destino, convirtiéndose en una institución autofinanciada, a lo que pueden contribuir las exportaciones de radiofármacos y servicios asociados a su empleo.

Afirmar que todos esos aspectos han sido satisfechos es alejarse de una cambiante y compleja realidad, a la que sí se ha dado la respuesta adecuada por etapas, en coordinación con los órganos reguladores, a través de la utilización de créditos bancarios, con el reconocimiento por los centros de los sectores destino y los organismos superiores del papel de la institución en nuestra sociedad, a los efectos de otorgar determinadas prioridades. En suma se ha hecho y se sigue haciendo.

Pudieran enumerarse como ejercicio útil, ahora con la experiencia de más de 20 años, los retos mayores a enfrentar:

- Recapitalización de las instalaciones en correspondencia con los requisitos de las regulaciones vigentes.
- Ejecución de inversiones en función de nuevas necesidades del mercado.
- Mantener el equilibrio financiero e incrementar las exportaciones y,
- Asegurar la idoneidad y permanencia del capital humano, artífice de los alcanzado y elemento fundamental para continuar aportando a la ciudad y al país.

## Referencias

- [1]. Centro de Producción y Desarrollo de Compuestos Marcados y Radiofármacos. Tarea de proyección. SEAN, UPCIN, 1988.
- [2]. MORÍN ZORRILLA J, OLIVÉ ÁLVAREZ E. Avances y proyecciones de la radioquímica y de las técnicas analíticas nucleares. *Nucleus*. 1989; (7): 31-36.
- [3]. MORÍN ZORRILLA J, OLIVÉ ÁLVAREZ E, ISAAC TEJERA M, CRUZ ARENCIBIA J. Control físico-químico de calidad del  $^{131}\text{I}$ -2-yodohipurato sódico. *Nucleus*. 1992; (12): 19-21.
- [4]. ABDALA JIMÉNEZ L, HERNÁNDEZ GONZÁLEZ I, OLIVÉ ÁLVAREZ E, CRUZ ARENCIBIA J. Nuevo kit para la preparación de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3". *Nucleus*. 1993; (15): 23-26.
- [5]. CRUZ ARENCIBIA J, LÓPEZ RODRÍGUEZ M, HERNÁNDEZ GONZÁLEZ I. Método rápido para la determinación de pureza radioquímica del tecnecio-Tc MIBI. *Nucleus*. 1995; (18): 17-20.
- [6]. Examen de la tecnología nuclear 2006. Informe del Director General. GC (50)/INF/3. Fecha: 7 de julio de 2006.
- [7]. International Atomic Energy Agency (IAEA). Technetium-99 radiopharmaceuticals: manufacture of Kits. Technical Reports Series No.466. Vienna: IAEA, 2008.
- [8]. MORÍN ZORRILLA J, CRUZ ARENCIBIA J. Radiofármacos de Galio- 68. *Nucleus*. 2012; (51): 1-5.
- [9]. PÉREZ PIJUÁN S. Centro de Isótopos: continuidad, presencia y proyecciones en su Aniversario 15. *Nucleus*. 2012; (52): 3-8.
- [10]. LEYVA R, PERERA A, MORÍN J. Radiofármacos en inmunocentelleografía y Radioinmunoterapia". *Nucleus*. 2012, (52): 68-72.
- [11]. ALBERTI RAMÍREZ A, CRUZ MORALES A, MORÍN ZORRILLA J. Itrio-90 como radionúclido para terapia. *Nucleus* 2012; (52): 62-67.
- [12]. HERNÁNDEZ I. Investigaciones no clínicas en el Centro de Isótopos en función de la industria farmacéutica y biotecnológica". *Nucleus*. 2012; (52): 35-41.
- [13]. Expediente del Resultado Fosfato de Fosfato de Cromo (III)-32P de CENTIS en el tratamiento de la sinovitis crónica. AENTA, 2013.
- [14]. CRUZ ARENCIBIA J. La producción de radiofármacos en CENTIS. *Nucleus*. 2014; (56): 27-32.
- [15]. PEÑA Y, PERERA A, BATISTA JF. Immunoscintigraphy and Radioimmunotherapy in Cuba: Experiences with Labeled Monoclonal Antibodies for Cancer Diagnosis and Treatment (1993-2013). *ME-DICC Review*. 2014; 16: 55-60.
- [16]. PEÑA Y, HERNANDEZ P, BATISTA JF, PERERA A, COCA MA. Lymphoscintigraphy for the assessment of autologous stem cell implantation for chronic lymphedema. *Clin Nucl Med*. 2015; 40: 217-219.
- [17]. PEÑA Y, CROMBET T, BATISTA JF, PRATS A, PERERA A. Immunoscintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nimotuzumab for planning immunotherapy in patients with bone metastases due to prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2016; 41(3): 244-246.
- [18]. CRUZ ARENCIBIA J, TAYLOR DELGADO T, MORÍN ZORRILLA J. Posibilidades del mercado de radiofármacos. Escenario cubano. *Nucleus*. 2017; (62): 25-29.
- [19]. CRUZ ARENCIBIA J, ROJO MARTÍNEZ C, FIRVIDA LAMELAS R. Estudio de factibilidad "Recapitalización tecnológica de CENTIS". 2017.
- [20]. PEÑA Y, CROMBET T, BATISTA JF, TORRES LA, VERGARA A, PERERA A. Immunoscintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nimotuzumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer that will Receive Therapy with the Monoclonal Antibody. *Ann Clin Case Rep*. 2017; 2: 1354.
- [21]. Centro de Isótopos (CENTIS). Balance anual de trabajo. CENTIS, 2018.

**Recibido:** 12 de julio de 2019

**Aceptado:** 31 de julio de 2019