

Proyecto Ciclotrón de Cuba: trabajo multidisciplinario y voluntad de un gobierno

 **Mayka Caridad Guerrero Cancio**¹,  **Leonardo García Reyes**¹,  **Ramón Hernández Álvarez**²,
 **Jorge Cruz Arencibia**³,  **Consuelo Varela Corona**⁴,  **Julio César Marrero Núñez**⁵

¹Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia (CEDT), Cuba

²Dirección de Seguridad Nuclear (DSN), Cuba

³Centro de Isótopos (Centis), Cuba

⁴Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), Cuba

⁵Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), Cuba

mguerrero@cimeq.sld.cu

Resumen

En el contexto del proyecto Introducción de Tecnologías para el Diagnóstico y Tratamiento del cáncer en nuestro país, se llevó a cabo el Proyecto del Ciclotrón de Cuba que abarcó el diseño estructural del edificio donde se instala un acelerador de partículas de energía media y el resto de equipos e instalaciones destinados a la producción de radiofármacos emisores de positrones, la elaboración del plan de producción y el desarrollo de varias etapas hasta el inicio de las operaciones. Es la primera vez en Cuba que se pone en marcha un centro para la producción de radiofármacos de este tipo, el cual está sujeto al cumplimiento de requisitos específicos de seguridad radiológica y de buenas prácticas a fin de que la instalación sea segura y sostenible en el tiempo. En el presente trabajo se expone la experiencia llevada a cabo durante diez años para diseñar y construir un centro de producción que cumpla con las expectativas de producción del Ministerio de Salud Pública para mejorar las capacidades de diagnóstico temprano del cáncer y otras enfermedades crónicas no transmisibles. Como resultado, se encuentra construida en La Habana una instalación donde se puso en marcha el primer ciclotrón de Cuba en el Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia, el cual tiene una capacidad de producción para distribuir radiofármacos a la capital y a otras provincias del país; así como exportar a países de la región.

Palabras clave: ciclotrones; producción; radiofármacos; Cuba; construcción, instalación.

Cuba Cyclotron Project: multidisciplinary work and the will of a government

Abstract

In the context of the project for the Introduction of Technologies for the Diagnosis and Treatment of cancer in our country, the Cuban Cyclotron Project was carried out, which included the structural design of the building where a medium energy particle accelerator is installed and the rest of equipment and facilities for the production of positron-emitting radiopharmaceuticals, the preparation of the production plan and the development of various stages until the start of operations. It is the first time in Cuba that a center for the production of radiopharmaceuticals of this type is set up, which is subject to compliance with specific radiological safety requirements and good practices so that the facility is safe and sustainable in the future. This paper presents the experience carried out over ten years to design and build a production center that meets the production expectations of the Ministry of Public Health to improve early diagnosis capabilities for cancer and other chronic non-communicable diseases. As a result, a facility has been built in Havana where the first cyclotron in Cuba was launched at the Specialized Center for Diagnosis and Therapy, which has a production capacity to distribute radiopharmaceuticals to the capital and other provinces of the country; as well as export to countries in the region.

Key words: cyclotrons; production; radiopharmaceuticals; Cuba; construction; installation.

Introducción

El uso de radioisótopos emisores de positrones para la realización de imágenes médicas con la Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus iniciales en inglés) ha experimentado un considerable aumento en el número de procedimientos realizados debido a la posibilidad de diagnosticar, estadificar, evaluar la respuesta al tratamiento, así como la recurrencia tumoral en pacientes oncológicos. Además, permite realizar mediciones de actividad metabólica con mejor precisión que otras técnicas utilizadas en Medicina Nuclear convencional y localizar focos de enfermedades degenerativas coronarias y del sistema nervioso [1].

Hasta finales de la década de 1940 la mayoría de los radioisótopos se producían en reactores nucleares. En la década de 1950 se inició el uso de determinados aceleradores de partículas denominados ciclotrones para producir radioisótopos de uso médico, principalmente el Talio (^{201}Tl) [2]. A mediados de los años 1970, la síntesis de la molécula de desoxiglucosa marcada con flúor-18 (^{18}F -FDG) significó un gran paso de avance en el desarrollo de la tecnología PET, debido a su capacidad de alojarse en aquellos tejidos y órganos con alto consumo de glucosa, entre los que se encuentran los tumores, lo cual permitió la identificación del tejido tumoral de forma metabólica antes de que parecieran las manifestaciones anatómicas [1]. Esto contribuyó a la expansión a gran velocidad en los últimos años de la utilización de ciclotrones para producir isótopos de uso médico [2].

En nuestros días no se concibe el desarrollo de la Medicina Nuclear sin tener en cuenta las ventajas que aporta la técnica de PET para el diagnóstico y manejo de enfermedades, pero el potencial que puede alcanzar esta disciplina está directamente relacionado con la capacidad de producir los radiofármacos necesarios. Los radionúclidos producidos con ciclotrones y sus correspondientes radiofármacos han demostrado su enorme valor en la investigación médica básica, el diagnóstico de enfermedades y el tratamiento con radioterapia. Hay más de 1300 instalaciones de ciclotrones en todo el mundo y ese número crece cada año [3].

Uno de los desafíos de nuestro país en la industria farmacéutica lo constituye la estrategia de desarrollo de la medicina nuclear y la producción de radiofármacos PET [4]. Teniendo en cuenta la importancia que tiene para nuestro sistema social la asistencia médica y la calidad de vida del paciente, en el marco del proyecto de Introducción de Tecnologías para el Diagnóstico y Tratamiento del cáncer, se decidió construir un Departamento de Producción de Radiofármacos con un ciclotrón de 18 MeV de energía para la producción de los radioisótopos, acercando el nivel de la medicina nuclear al de países desarrollados, haciendo un aporte importante al sistema nacional de salud en el control de enfermedades oncológicas [5].

En el presente trabajo se expone la metodología utilizada para la construcción y puesta en marcha del primer departamento de producción de radiofármacos

PET del país, cuyos resultados han permitido que Cuba pueda optimizar el diagnóstico de enfermedades oncológicas e incrementar sus perspectivas de desarrollo en el campo de la radiofarmacia.

Materiales y métodos

El proyecto del ciclotrón de Cuba abarcó la selección del equipo, el diseño estructural del edificio donde se instalaría un acelerador de partículas de energía media y el resto de equipos destinados a la producción de radiofármacos PET, la elaboración del plan de producción, la identificación del equipamiento de soporte requerido para las áreas de microbiología, de control de calidad y protección radiológica, la selección de los recursos humanos necesarios para el funcionamiento de la instalación, la construcción del edificio, la instalación de equipos e instrumentos y el licenciamiento de la instalación, la cual debe cumplir requisitos específicos de seguridad radiológica y de buenas prácticas de fabricación a fin de que la instalación sea segura y sostenible en el tiempo.

Según las recomendaciones internacionales, la creación de una instalación con ciclotrón es un proyecto multidisciplinario, cuya planificación es esencial para la construcción de una instalación de producción de radiofármacos de este tipo y, por lo tanto, la formación de un grupo de trabajo compuesto por expertos en todos los campos relacionados y que incluya a los usuarios potenciales debe ser la primera línea de enfoque para determinar la factibilidad y viabilidad del proyecto [6]. En nuestro caso se creó un grupo de trabajo formado por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), como coordinador general del proyecto de introducción de tecnologías para el diagnóstico y tratamiento del cáncer; el Ministerio de la Construcción (MICONS) que llevaría a cabo el proceso constructivo; los primeros hospitales que dispondrían de la tecnología multimodal de equipos PET acoplados a tomógrafos multicorte (PET-CT, por sus siglas en inglés): Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA), el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) y el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ); el Centro de Isótopos (CENTIS) que participó en el proceso de diseño de la instalación y homologación de proyectos; el Centro Nacional de Electromedicina (CNE) que colaboró en la instalación de equipos; el Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones (CPHR) que participó en la elaboración de la documentación de la licencia de construcción; el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) que asesoró en el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación en la fase de diseño de la instalación y posteriormente otorgó el Autorizo de Producción y la Licencia de Operaciones Farmacéuticas; y la Dirección de Seguridad Nuclear (DSN) que asesoró en el cumplimiento de las normas de seguridad radiológica en la etapa de diseño y posteriormente otorgó las Licencia de Construcción y Licencia de Operación de la práctica de producción de radiofármacos PET. El grupo de trabajo estuvo dirigido

por el CENTIS (septiembre 2011-octubre 2012) y por el CIMEQ (octubre 2012-2021).

Atendiendo a la complejidad de este tipo de proyecto, el cual requiere importantes compromisos de las partes interesadas y, atendiendo a las consecuencias de gran alcance, tanto en términos de costos como de beneficios potenciales de esta obra, el trabajo se dividió en varias etapas que permitieron dar seguimiento a los procesos, las cuales describiremos a continuación.

Definición del Ciclotrón

Los tipos de ciclotrones se clasifican en varias categorías según su rango de energía. La mayoría de los ciclotrones actualmente en uso pertenecen a las dos primeras categorías: de baja energía menor a 12 MeV y con rango de energía media, entre 12MeV y 20 MeV [6].

La primera opción evaluada para Cuba fue la instalación de un ciclotrón de 11 MeV auto blindado, lo cual tenía como propósito reducir la inversión constructiva cuyo local de ubicación de unos 6 x 7 m solo requiere paredes de 30 cm de hormigón. Sin embargo, el programa de producción de este tipo de ciclotrón se concentra en el ¹⁸F-FDG, con posibilidades de extensión en el futuro a otros radiofármacos fluorados, pero sus características energéticas y de intensidad de corriente del haz no permiten acometer la producción de ¹²³I, ¹²⁴I, ⁸⁶Y o ⁶⁴Cu. Además, el blindaje del equipo complejiza los mantenimientos periódicos que deben realizarse y encarecían el proceso de traslado del equipo hacia nuestro país. Teniendo en cuenta las posibilidades constructivas del MICONs para ejecutar paredes hormigonadas in situ de más de 2 m de espesor requeridos para ciclotrones de energía media, que los aspectos de seguridad radiológica y de buenas prácticas de producción debían de ser tenidos en cuenta en cualquier variante y que nuestro país necesitaba apostar por un proyecto que permitiera el desarrollo futuro de nuevos radiofármacos tanto para la medicina nuclear con tecnología PET-CT como la medicina nuclear convencional, se decidió incrementar la energía del equipo.

Luego de examinar las posibilidades de cada máquina, sus precios y costos de operación, los radionúclidos que efectivamente se pueden producir sobre una base rutinaria, la evolución de la radiofarmacia en este campo y el alcance de las aplicaciones, se concluyó que era conveniente orientarse a un ciclotrón del orden de 20 MeV en protones teniendo en cuenta que se pueden producir radionúclidos para PET, en particular ¹⁸F, para obtener ¹⁸F-FDG y otros radiofármacos fluorados y que, por medio de blancos sólidos se puede acceder a ¹²³I para SPECT y a ¹²⁴I, de interés tanto diagnóstico como terapéutico [7]. La casa comercial seleccionada fue la empresa belga Ion Beam Applications (IBA), líder en la fabricación de estos equipos y con una experiencia de más de 35 años con 300 ciclotrones instalados en los cinco continentes, de ellos más de 17 en América Latina.

El modelo de ciclotrón seleccionado es el Cyclone 18 MeV Twin-ST (figura 1), con energías de 18 MeV para protones, cuyas características se muestran en la tabla 1.

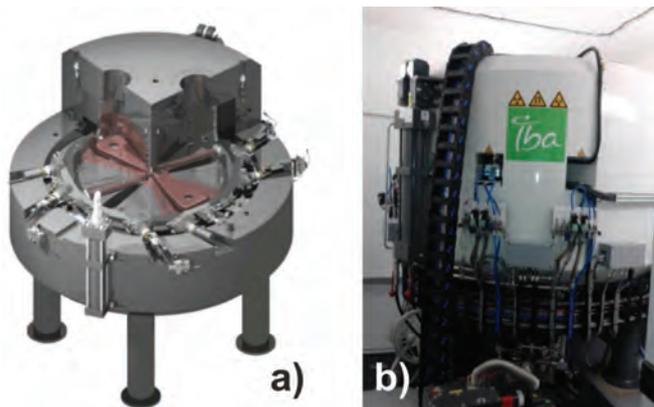


Figura 1. Ciclotrón de 18 MeV / a) Esquema del Ciclotrón de 18 MeV / b) Foto del Ciclotrón de 18 MeV instalado en Cuba.

Tabla 1. Características del Ciclotrón

Iones acelerados	H ⁻
Iones extraídos	H ⁺ (protón)
Tipo de extracción	Carbon foil stripper
Corriente extraída (protones)	100 μA
Corriente extraída (deuterones)	40 μA
Energía	18 MeV protones
Plano de aceleración	Horizontal
Tipo de imán principal	Deep-valley. 4 sectores
Campo magnético	1.9 (máximo) / 0.35 (mínimo) T
Potencia del imán	15 kW DC
Voltaje de las D	32 kV
Frecuencia	42 MHz
Potencia de la cavidad de radiofrecuencia	3 kW / cavidad
Potencia del amplificador final de radiofrecuencia	12 kW
Bombas del ciclotrón	4 bombas de difusión de aceite
Nivel de vacío	1 x 10 ⁻⁶ bar
Tipo de fuente de iones	Interna PIG
Posición	Fija en la región central
Cantidad	Una para protones
Vida útil de los cátodos	500 horas
Cantidad de puertos de extracción	8
Haz dual	Sí
Válvula de vacío del blanco	Sí, 8 independientes
Sistema stripper	8 independientes, con dos láminas cada uno
Stripper foil	400 μg/cm ²
Consumo de potencia eléctrica (durante el bombardeo)	45 kW
Consumo de potencia eléctrica (modo de espera de vacío)	6 kW
Sistema de enfriamiento de agua	50 kW, 7 a 20 °C
Peso	25 t
Dimensiones	Diámetro 2 m, altura 2.2 m

Hasta el año 2019 funcionaban en el mundo alrededor de 160 ciclotrones de este modelo, el cual permite la obtención de un espectro amplio de radioisótopos utilizados en la práctica médica, tanto para la Medicina Nuclear PET (^{18}F , ^{11}C , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{124}I , ^{64}Cu) como SPECT (^{123}I , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Nuestra instalación cuenta en la actualidad con los medios necesarios para la producción del ^{18}F y el ^{11}C , pero tiene la potencialidad de producir los isótopos antes mencionados.

Diseño del plan de producción

El diseño del plan de producción de radiofármacos se realizó por el grupo de trabajo en el año 2012, en correspondencia con el análisis epidemiológico presentado por el Registro Nacional de Cáncer teniendo en cuenta la incidencia de esta enfermedad en los últimos 5 años previos a esa fecha y la demanda de atención médica de la Red Especializada de Diagnóstico y Tratamiento del cáncer del país, a fin de fortalecer la respuesta a la demanda nacional para el diagnóstico de enfermedades oncológicas y la evaluación de la respuesta al tratamiento. Atendiendo a este análisis, se propuso la producción de cinco moléculas marcadas con ^{18}F y tres con ^{11}C , como se muestra en la tabla 2. Durante el desarrollo del proyecto, a sugerencia del fabricante IBA y el incremento de la incidencia de cáncer de próstata en Cuba, se sustituye la propuesta de la síntesis de ^{18}F -DOPA por ^{18}F -PSMA.

Optimización del diseño de la instalación y homologación de proyectos

Una vez concluida la firma del contrato, se inició el trabajo de proyecto a detalle entre las partes involucradas, siguiendo la experiencia del fabricante IBA, las recomendaciones internacionales para el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación y de seguridad radiológica para este tipo de instalaciones y las propuestas del grupo de trabajo creado en el país (tabla 3). Este proceso incluyó la homologación nacional de todos los materiales y recursos que formarían parte del proyecto de acabado de interiores (P3), pues las entidades cubanas debían revisar cada una de las propuestas del P3 y certificar que los materiales y los equipos e instrumentos que se proponían, estaban aprobados para su uso en el territorio nacional. Durante más de 2 años

se intercambiaron intensamente en la revisión de proyectos entre los organismos e instituciones cubanas y la contraparte extranjera representada por las empresas IBA y BOD, lo que permitió que se cumplieran las siguientes condiciones:

- el proyecto P3 agrupó las recomendaciones realizadas por el grupo de trabajo cubano;
- las soluciones brindadas en los sistemas importantes para seguridad radiológica fueron los discutidos y aprobados previamente;
- la ubicación del equipamiento tecnológico en los laboratorios y demás locales es el adecuado;
- el mobiliario de locales de trabajo, esclusas de aire y laboratorios clasificados satisfacen las exigencias realizadas por la contraparte cubana.

Construcción del edificio envolvente y ejecución del proyecto de acabado de interiores

Esta fue una de las etapas más complejas del proyecto, pues en ella estaban involucradas varias empresas nacionales y extranjeras, y debía hacerse un seguimiento estricto del cronograma y el cumplimiento de los requisitos técnicos demandados para este tipo de instalaciones. Este trabajo se aseguró mediante chequeos semanales como se muestra en la figura 2.

Para la ejecución del P1, la Empresa de Servicios Especializados y Dirección Integrada de Proyectos (ESEDIP) como contratista principal de la obra y administrador de la inversión, contrató a la Empresa de Proyectos EMPROY2 para el análisis y certificación del proyecto antes y durante su ejecución, y previó un plan de calidad por el cual se rigió toda la construcción que recoge todos los pasos a seguir según las normas y regulaciones de construcción vigentes en nuestro país, así como los puntos de control de cada proceso. Para ello contrató a dos empresas: el Centro Técnico de Desarrollo de Materiales de la Construcción (CTDMC) para la supervisión técnica y control de la calidad del hormigón que se utilizó en la ejecución del búnker, lo cual incluyó la selección de los materiales, ensayos de laboratorios, control de dosificaciones y de calidad de los materiales a utilizar, control de los hormigones, así como todo el proceso desde las canteras e industrias de materiales, hasta la obra, colocación, compactación y curado

Tabla 2. Plan de producción.

Radionúclido	Radiofármacos	Uso fundamental
^{18}F	^{18}F -FDG	Evaluación de la actividad glucolítica, Evaluación de la respuesta a tratamientos oncológicos. Aplicaciones en oncología, cardiología y neurología
	^{18}F -FLT	Estudio de proliferación celular en oncología.
	^{18}F -FChol	Estudios en cáncer de Próstata y metástasis ósea.
	^{18}F -NaF	Estudios óseos para detección de tumores primarios y metástasis.
	^{18}F -FDOPA	Estudios cerebrales. (Funcionamiento de receptores dopaminicos)
^{11}C	^{11}C -Metionina	Investigaciones clínicas. Estudios de cerebro, de cardiología, oncología, entre otros.
	^{11}C -Acetato	
	^{11}C -Racloprida	

Tabla 3. Alcance de los subproyectos.

Proyecto	Alcance	Responsable
P1	<p style="text-align: center;">Envolvente del edificio</p> <ul style="list-style-type: none"> -Levantamiento topográfico, estudio geotécnico. -Movimiento de tierras y cimentación, red de saneamiento soterrado, red de puesta a tierras soterrada. -Estructura: pilares y vigas; muros, pasos para instalaciones. -Fachada; cerrajería y carpintería exterior de aluminio o PVC. -Cubierta e impermeabilizaciones. -Escaleras, albañilería y aislamiento. -Urbanización exterior e hidrantes. -Acometidas: aguas, electricidad, saneamiento. -Control de calidad; Gestión de Residuos y Seguridad y salud. -Licencias, homologaciones, registros, validaciones y permisos locales con proyecto completo (P1+P2+P3). 	Cuba
P2	<p style="text-align: center;">Equipamiento tecnológico</p> <ul style="list-style-type: none"> Equipamiento tecnológico -Diseño a detalle con conexiones y trincheras. -Diseño del bunker y su puerta. -Clasificación de salas. -Ficha técnica de locales con especificaciones de equipamiento y acabados. -Relación de equipos suministrados por IBA y necesidades de consumos. -Necesidades de voz y datos y puntos de conexión. -Proyecto de instrumentación de protección radiológica. -Especificación de gases medicinales y diseño de puntos de conexión. 	IBA
P3	<p style="text-align: center;">Acondicionamiento interior</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pavimentos y revestimientos interiores. -Tabiquerías y falsos techos farmacéuticos. -Puertas y mamparas. -Instalación hidráulica. -Instalación de clima. -Instalación de electricidad y alumbrado. -Instalación de aire comprimido. -Instalación de sistema de protección contra incendios. -Instalación de sistema automatizado de seguridad e ingeniería. -Instalaciones de control acceso, flujo filtrado de ciclotrón y de gases medicinales. 	BOD. Ingeniería y Arquitectura

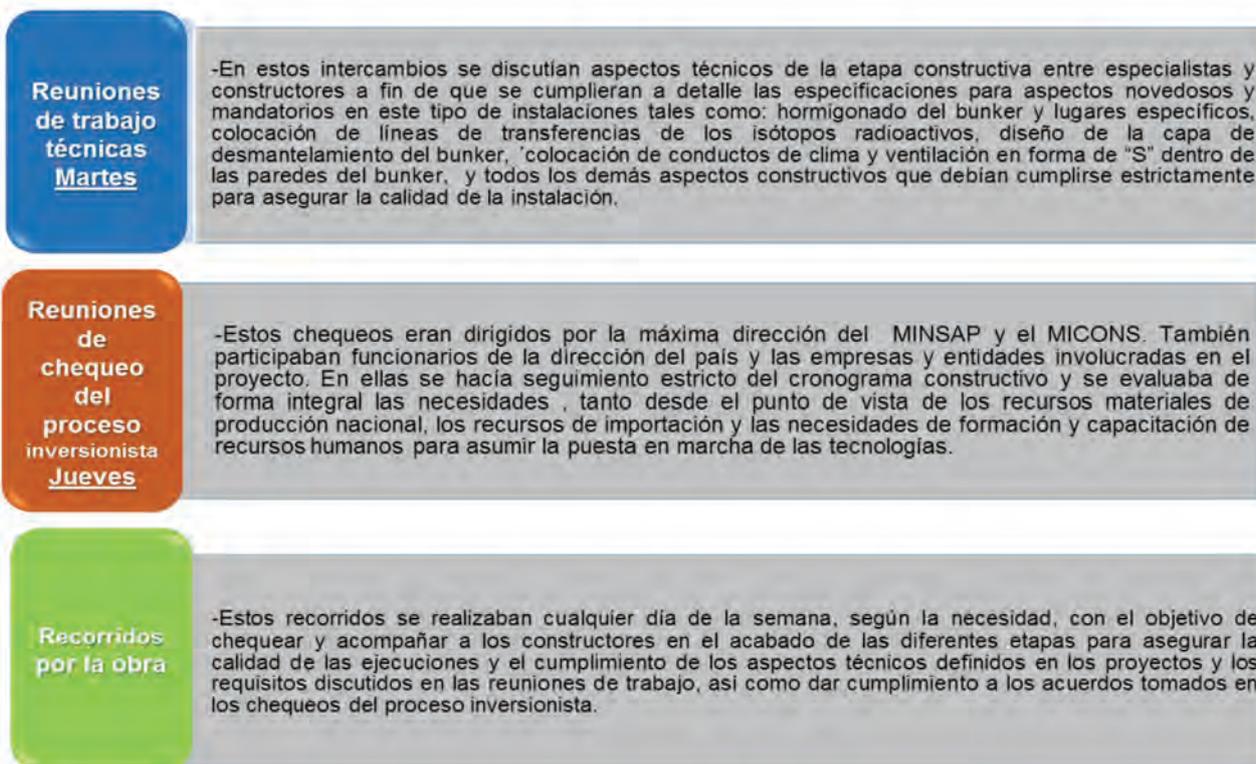


Figura 2. Esquema de trabajo para el seguimiento del proceso constructivo.

del hormigón; y la Empresa Nacional de Investigaciones Aplicadas (ENIA) para realizar los servicios de control de calidad a los materiales de construcción y para el control de compactación del resto de las áreas del edificio.

Con estas exigencias, se construyó el edificio envolvente que alberga las instalaciones, el cual es de forma rectangular, con dimensiones de 34.70 m x 21.60 m y dos niveles. La planta baja alberga todo el proceso productivo que incluye el bunker del ciclotrón. Esta es la zona de mayor riesgo radiológico de la instalación y por tanto constituye la de mayor depresión. Sus dimensiones (largo, ancho y altura) son de 4 m x 4 m x 3 m respectivamente y fue construido íntegramente de hormigón armado con paredes de espesor de 2,20 m y densidad de 2,35 g/cm³, lo cual garantiza un blindaje adecuado de los campos de radiación generado. En el espesor de las paredes del búnker, los 40 cm más internos son de hormigón reforzado con fibra de vidrio para reducir la activación neutrónica por la presencia de refuerzo metálico. Esta constituye la capa de desmantelamiento, la cual se maneja como desecho radiológico una vez que se proceda al desmantelamiento de la instalación (figura 3).

En la planta baja también se encuentran locales donde se ubican las celdas radioquímicas donde se sintetizan y dispensan los radiofármacos que contienen los radioisótopos ¹⁸F y ¹¹C; los locales para realizar los controles de calidad físico-químicos y los ensayos de microbiología a los radiofármacos producidos; y el área de embalaje y despacho. En la planta alta se ubican las oficinas y la caseta técnica para las maquinarias y equipos (sistemas importantes para la seguridad), entre los que se encuentran las manejadoras de aire que garantizan la ventilación y climatización del edificio, las máquinas del sistema de aire comprimido y un pequeño local que alberga el Sistema de Compresión de Gases Residuales, el cual es un sistema diseñado para recoger y almacenar temporalmente gases residuales con

contenido radiactivo que pudieran generarse durante la operación normal o en accidentes en el interior de las celdas radioquímicas.

Para los acabados interiores se utilizaron materiales que por sus propiedades garantizan las siguientes características: no generación de partículas, limpieza fácil y efectiva, no proliferación bacteriana, ausencia de poros, grietas y fisuras, estabilidad en el tiempo, estanqueidad, alta estabilidad del color, propiedades antiestáticas y resistencia al fuego en las vías de evacuación.

En relación con los requisitos de seguridad radiológica en la instalación se aplicaron los siguientes principios:

- interposición de barreras sucesivas entre las fuentes de radiación y los individuos, defensa en profundidad.
- disponibilidad, funcionalidad y fiabilidad de componentes de seguridad.
- minimizar el tiempo de exposición y de la actividad necesaria para realizar las tareas.
- aumento de la distancia a la fuente.
- uso de blindajes.
- dilución y/o retención de contaminantes.
- detección inmediata de fallas.
- gradientes de presión que garanticen flujos de aire conforme a las exigencias de seguridad radiológica y farmacéuticas. Esto se logra mediante la clasificación de locales, la interposición de esclusas de aire y el confinamiento dinámico mediante sistema de ventilación.
- gradientes de niveles de radiación, diseñados para que se incrementen a medida que el trabajador se acerca al búnker del ciclotrón en operación o a las celdas de radiofarmacia en la etapa de síntesis y dispensación. Otro elemento que contribuye a garantizar este gradiente es la entrada y salida de personas de la instalación por un solo punto, esclusa de descontaminación, donde se realiza cambio de ropa y chequeo de contaminación.

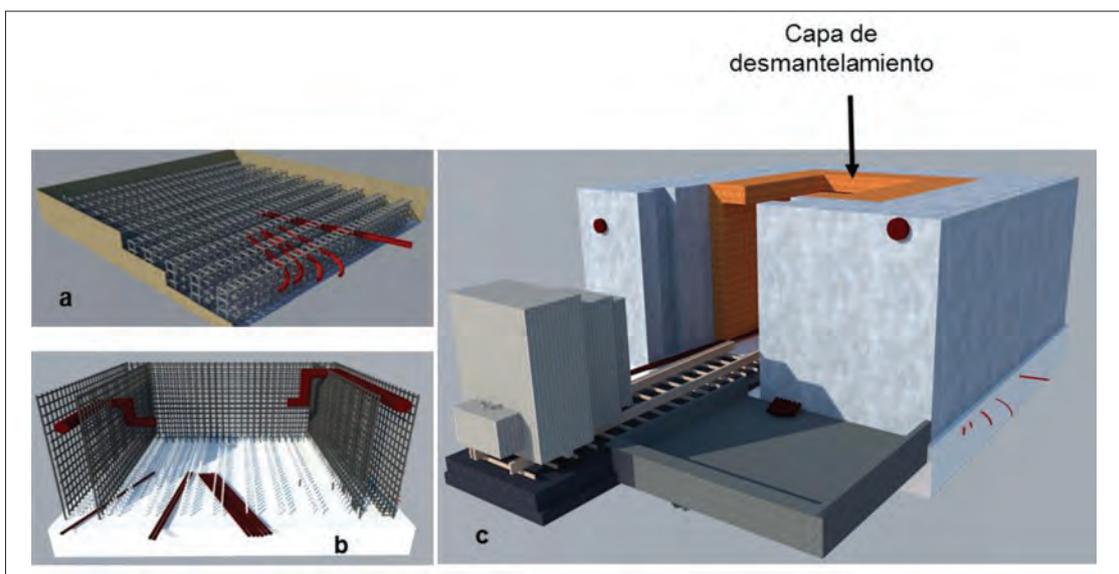


Figura 3. Bunker del Ciclotrón a) Líneas de transferencia de radioisótopos. b) Ubicación de los conductos de ventilación y del resto de las tuberías que penetran el búnker. c) Vista del bunker y capa de desmantelamiento

Colocación del ciclotrón en el bunker

Este fue uno de los procesos que se llevó a cabo con mayor rigor teniendo en cuenta que el izaje (“rigging”) seguro del equipo y la correcta colocación del ciclotrón en los pilares dentro del bunker, eran mandatorios para el desenlace exitoso del proyecto.

Para realizar el rigging del ciclotrón debían considerarse varios aspectos: el peso del equipo para la correcta selección de la grúa y sus contrapesos; la posición del equipo en el camión de traslado verificando que su centro de gravedad no podía quedara desplazado con respecto al transporte para evitar la caída del equipo durante el traslado desde el puerto del Mariel hasta el edificio donde se encuentra el bunker; la destreza del personal que realizaría el izaje teniendo en cuenta que el equipo entraría al bunker por un agujero de dimensiones de 4x4 m y el radio del ciclotrón es de 2 m; y que el equipo debía colocarse en los cuatro puntos de apoyo destinados a este fin. La empresa Cubiza del MICONS fue la responsable del proceso y para ello utilizó un equipo de izaje de gran tonelaje (grúa camión marca QY de 160 toneladas de capacidad). El ciclotrón tiene un peso de 25 toneladas y fue izado a una altura superior a los 10 metros y un radio de trabajo de 14 metros. El proceso se planificó a detalle y tuvo dos ejercicios prácticos y una simulación virtual para evaluar los riesgos en el proceso y diseñar barreras que impidieran un accidente.

El primer ejercicio se realizó en abril de 2015, cuando aún no se había fundido la base del ciclotrón y se utilizó un elemento prefabricado para evaluar la colocación y el movimiento de la grúa. El segundo ejercicio fue una simulación virtual ejecutada por la empresa Cubiza, donde se describió el recorrido de la grúa y el camión de traslado del ciclotrón en el terreno y discutiéndose los aspectos técnico-constructivos a tener en cuenta. El último ejercicio fue práctico y se realizó en noviembre de 2017, una vez listas las condiciones para el traslado del ciclotrón y empleando los mismos equipos que se utilizarían para el izaje del equipo, evaluando las posiciones reales que ocuparían en el terreno para su colocación dentro del bunker (figura 4). Finalmente, el ciclotrón fue colocado dentro del bunker el 12 de diciembre de 2017. Este proceso fue inspeccionado por una representante de la fábrica del ciclotrón IBA.

Instalación de equipos y sistemas y validación de procesos

Entre los años 2018 y 2019 se llevó a cabo la instalación y puesta en marcha de más de 100 equipos e instrumentos; la calibración de equipos, la calificación de sistemas y la validación de procesos que garantizan la producción de inyectables radioactivos perecederos que, por su tiempo de decaimiento, no pueden someterse a un proceso de almacenamiento, sino que deben producirse en estrictas condiciones de “salas blancas”.



Simulación de izaje práctica-abril 2015

Simulación de izaje virtual junio-2015

Simulación de izaje práctica noviembre-2017

Izaje del ciclotrón diciembre-2017

Figura 4. Izaje del Ciclotrón

Estos procesos fueron llevados a cabo por el personal del Departamento de Producción de Radiofármacos, los representantes de fábrica y especialistas del CNE. Los servicios de verificación, calibración y calificación se contrataron a empresas certificadas tales como el Departamento de Metrología de Radionúclidos del Centro de Isótopos (CENTIS); el Laboratorio Secundario de Calibración Dosimétrica del Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones (CPHR); los Laboratorios MYCRON de la Empresa Industrial Yuri Gagarin, el Instituto Nacional de Investigación en Metrología (INIMET); la División de Validación y Metrología de la Empresa de Servicios Ingenieros Especializados (ESINES); los Laboratorios AICA y el Centro Nacional de Biopreparados, BIOCEN.

El desarrollo del sistema de gestión de calidad y del proceso de validación de la producción fue el colfón del proyecto para la conclusión del proceso de autorización.

Autorizaciones

Las operaciones que se deben realizar en centros de producción de radiofármacos acontecen en un ambiente altamente regulado, controlado por dos industrias: la nuclear y la farmacéutica, que son de las más reguladas del mundo. En Cuba la Dirección de Seguridad Nuclear del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA) y el CECMED del MINSAP, constituyen las autoridades de la práctica. En el caso de la DSN, esta otorgó la Licencia de Construcción del edificio una vez que se le entregó toda la documentación pertinente, según las regulaciones vigentes [10, 11]; la cual permitió el inicio de la construcción y la instalación y aceptación de equipos y sistemas. Una vez concluido el proyecto se presentaron las solicitudes de operación a la DSN mediante la entrega del Expediente de Seguridad de la práctica y el Plan de Emergencia Radiológica; y de li-

encia de operaciones farmacéuticas al CECMED, para lo cual se presentó el Expediente Maestro de la Organización, el Expediente del Radiofármaco y el Expediente de Autorización para Uso Clínico; siguiendo las normativas establecidas [9,12]. Ambas autorizaciones fueron otorgadas en el 2021.

Resultados

Como resultado de este proyecto se encuentra instalado en el centro Especializado de Diagnóstico y Terapia (CEDT) el primer ciclotrón de Cuba. Su puesta en marcha ha permitido la introducción en el sistema nacional de salud de la molécula de ¹⁸F-FDG, sustituyendo su importación, lo cual permitirá incrementar el número de pacientes a estudiar, optimizará el diagnóstico actual de las enfermedades oncológicas y hará posible la implementación de estrategias de mejoramiento de la detección temprana del cáncer y su estadificación haciendo posible la aplicación de tratamientos más eficaces, menos complejos y menos costosos, contribuyendo al control de la enfermedad oncológica, la cura de varios tipos de cáncer y la reducción de la tasa de mortalidad por causa de esta enfermedad. Esto da respuesta a una de las expectativas que tenía la industria farmacéutica nacional hace más de diez años: la producción de radiofármacos PET para el desarrollo de la medicina nuclear cubana. Por otra parte, la instalación tiene una capacidad de producción para distribuir radiofármacos PET a los centros de la capital y de otras provincias del país; así como exportar a países de la región. El proyecto, por su impacto social y por la importancia en el área de las investigaciones, ha sido acompañado por el OIEA durante su desarrollo, recibiendo varias visitas de funcionarios, incluidas las realizadas por el que fuera su Director General, Sr. Yukiya Amano en 2016 y 2019. (figura 5)



Visita al edificio del ciclotrón en construcción en 2016

Intercambio con especialistas del CEDT en 2019

Figura 5. Visita de Yukiya Amano

Conclusiones

El proyecto del ciclotrón de Cuba fue un proyecto país, donde el trabajo multidisciplinario, el apoyo gubernamental y la responsabilidad con que fueron asumidas todas las etapas de su ejecución por las partes involucradas, hicieron posible que tuviera un final exitoso dando inicio a una etapa de desarrollo, investigaciones e innovaciones prometedoras en la esfera de las técnicas nucleares aplicadas a la salud humana en Cuba.

Agradecimientos

A la DC. Elena Téllez Girón, investigadora del CTD-MC del MICONS, cuyos aportes al proyecto tanto en la fase de diseño y de ideas conceptuales, como en el proceso ejecutivo de hormigonado del búnker y demás áreas con requisitos de blindaje, fueron decisivos para alcanzar la calidad requerida en este tipo de instalación.

Referencias bibliográficas

- [1]. International Atomic Energy Agency (IAEA). Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility and Production of (18F) fluorodeoxyglucose (FDG). IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 3. Vienna : IAEA, 2012.
- [2]. International Atomic Energy Agency (IAEA). Cyclotron produced radionuclides: principles and practice. Technical Reports Series No. 465. Vienna : IAEA, 2008.
- [3]. International Atomic Energy Agency (IAEA). Alternative radionuclide production with a cyclotron. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Reports No. 4. Vienna : IAEA, 2021.
- [4]. PÉREZ PIJUÁN S. Centro de Isótopos: continuidad, presencia y proyecciones en su Aniversario 15. Nucleus. 2012; (52): 3-8.
- [5]. GUERRERO CANCIO MC y ROMERO PÉREZ TC. Introducción de tecnologías para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer en Cuba. Nucleus. 2016; (60): 8-12.
- [6]. International Atomic Energy Agency (IAEA). Cyclotron produced radionuclides: guidelines for setting up a facility. Technical Reports Series No. 471. Vienna : IAEA, 2009.
- [7]. GARCÍA REYES L, MORIN ZORRILLA J, CRUZ ARENCIBIA J. Selección de un ciclotrón para la producción de radionúclidos de uso en medicina nuclear. Experiencia cubana. Nucleus. 2017; (62): 29-33.
- [8]. International Atomic Energy Agency (IAEA). Cyclotron produced radionuclides: Principles and practice. Technical Reports Series No. 465. Vienna: IAEA, 2008.
- [9]. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Directrices sobre Buenas Prácticas de fabricación de productos farmacéuticos. Regulación No. 16-2012. CECMED, 2012.
- [10]. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA). Reglamento sobre Notificación y Autorización de prácticas y actividades asociadas al empleo de fuentes de radiaciones ionizantes. Resolución No. 334/2011. CITMA, 2011.
- [11]. CITMA-MINSAP. Reglamento "Normas básicas de seguridad radiológica". Resolución conjunta, 2002.
- [12]. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Resolución No. 1- 2018. CECMED, 2018.

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la realización, ni la comunicación del presente trabajo.

CRedit / Conceptualización: Mayka Caridad Guerrero Cancio, Leonardo García Reyes, Ramón Hernández Álvarez, Jorge Cruz Arencibia, Consuelo Varela Corona, Julio César Marrero Núñez. **Fuentes:** Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Curación de datos:** Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Análisis formal:** Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Supervisión:** Mayka Caridad Guerrero Cancio, Leonardo García Reyes, Ramón Hernández Álvarez, Jorge Cruz Arencibia, Julio César Marrero Núñez. **Validación:** Mayka Caridad Guerrero Cancio, Leonardo García Reyes, Ramón Hernández Álvarez, Jorge Cruz Arencibia, Julio César Marrero Núñez. **Investigación:** Mayka Caridad Guerrero Cancio, Leonardo García Reyes, Ramón Hernández Álvarez, Jorge Cruz Arencibia, Consuelo Varela Corona, Julio César Marrero Núñez. **Visualización:** Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Metodología:** Mayka Caridad Guerrero Cancio, Leonardo García Reyes, Ramón Hernández Álvarez, Jorge Cruz Arencibia, Consuelo Varela Corona, Julio César Marrero Núñez. **Administración de proyecto:** Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Escritura – borrador original:** Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Redacción, revisión y edición:** Mayka Caridad Guerrero Cancio, Leonardo García Reyes, Ramón Hernández Álvarez, Jorge Cruz Arencibia, Consuelo Varela Corona, Julio César Marrero Núñez.