

nucleus

ISSN 2075-5635
on line

No. 67, 2020

Publicación semestral

Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzada de Cuba
Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente

En este número:

Aniversarios:

- **35 del Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones (CPHR)**
- **25 del Centro de Isótopos (CENTIS)**



www.cubaenergia.cu/nucleus/nucleus.htm

Panorama Nuclear

Estudios dosimétricos de la calificación operacional y del comportamiento funcional de la instalación de irradiación semi-industrial para la esterilización de un producto de uso médico.	1
Enrique Fco. Prieto Miranda, Damaris Moreno Álvarez, Ramón Rodríguez Cardona, Armando Chávez Ardanza, Manuel Fernández Rondón, Ramón Espinosa Alfonso, Gisela Barrera Gonzalez.	
CPHR: 35 años al Servicio de la Protección Radiológica, la Salud y el Medio Ambiente	6
Gonzalo Walwyn Salas, Jorge E. González Mesa, Daniel Molina Pérez, Dayana Ramos Machado, Gladys M. López Bejerano, Isis M. Fernández Gómez, Celia Caveda Ramos, Omar García Lima, Mercedes M. Salgado Mojena, Maryzury Ramos Valdés, Jose L. Peralta Vital, Ailza Castro Soler, Niurka González Rodriguez, Juan Cardenas Herrera, José A. Tamayo García.	
25 años de CENTIS. Pandemia y Radiofármacos.	14
Cruz Arencibia J; Leyva Montaña R; Morín Zorrilla J.	
La imagen nuclear con anticuerpos monoclonales radiomarcados: viejas aplicaciones con nuevos enfoques.	22
Anaís Prats Capote, René Leyva Montaña, Regla Caridad Atiés Pérez, Alejandro Perera Pintado.	

Ciencias Nucleares

Estudio por fluorescencia de rayos x de la polucion por metales pesados en sedimentos de la subcuena Mamposton (Mayabeque, Cuba).	28
María Aurora Mesa Pérez, Rayner Hernández Pérez, Oscar Díaz Rizo	
Acoplamiento de métodos prospectivos y reactivos para análisis de riesgo en medicina con radiaciones ionizantes.	33
Zayda Amador Balbona, Antonio Torres Valle, Marina Arias Fresneda	
Marcaje de arena sílice con ^{99m}Tc para la obtención de un radiotrazador sólido.	39
Yuri Aguilera Corrales, Luis Enrique Llanes Montesino, Ahmed Díaz Páez, Raquel Espino López	
Revistas certificadas como Publicaciones Seriadas Científico-Tecnológicas	44
Instrucciones a los autores	47

summary

Nuclear Outlook

- Estudios dosimétricos de la calificación operacional y del comportamiento funcional de la instalación de irradiación semi-industrial para la esterilización de un producto de uso médico. 1
Enrique Fco. Prieto Miranda, Damaris Moreno Álvarez, Ramón Rodríguez Cardona, Armando Chávez Ardanza, Manuel Fernández Rondón, Ramón Espinosa Alfonso, Gisela Barrera Gonzalez.
- CPHR: 35 years at the Service of Radiological Protection, Health and the Environment 6
Gonzalo Walwyn Salas, Jorge E. González Mesa, Daniel Molina Pérez, Dayana Ramos Machado, Gladys M. López Bejerano, Isis M. Fernández Gómez, Celia Caveda Ramos, Omar García Lima, Mercedes M. Salgado Mojena, Maryzury Ramos Valdés, Jose L. Peralta Vital, Ailza Castro Soler, Niurka González Rodriguez, Juan Cardenas Herrera, José A. Tamayo García.
- 25 years of CENTIS. Pandemic and Radiopharmaceuticals. 14
Cruz Arencibia J; Leyva Montaña R; Morín Zorrilla J.
- Nuclear imaging with radiolabeled monoclonal antibodies: old applications with new approaches. 22
Anaís Prats Capote, René Leyva Montaña, Regla Caridad Atiés Pérez, Alejandro Perera Pintado.

Nuclear Sciences

- Assessment of heavy metal pollution in sediments from the mampostón sub-watershed (Mayabeque, Cuba) using X-ray fluorescence analysis. 28
María Aurora Mesa Pérez, Rayner Hernández Pérez, Oscar Díaz Rizo
- Matching between prospective and reactive methods for risk analysis in ionizing radiation medicine. 33
Zayda Amador Balbona, Antonio Torres Valle, Marina Arias Fresneda
- Labeling of silica sand with ^{99m}Tc for obtaining a solid radiotracer. 39
Yuri Aguilera Corrales, Luis Enrique Llanes Montesino, Ahmed Díaz Páez, Raquel Espino López
- Magazines certified as serial scientific and technological publications 44
- Information for authors 46

Consejo editorial

Dra. en Ciencias Físicas Angelina Díaz García, Dr. en Ciencias Químicas José Morín Zorrilla, Dr. en Ciencias Médicas Juan Cárdenas Herrera, Dr. en Ciencias Médicas Juan Perfecto Oliva, Dr. en Ciencias Químicas Juan Jaen Osorio, Dr. en Ciencias Físicas Juan Luis François Lacouture, Dr. en Ciencias Físicas Luis Felipe Desdín García, Ing. Luisa Aniska Betancourt Hernández, Dr. en Ciencias Físicas Oscar Díaz Rizo, Dr. en Ciencias Biológicas Omar García Lima, Dr. en Ciencias Ramón B. Pomés Hernández, MSc. en Ingeniería Nuclear Ramón R. Cardona, Dr. en Ciencias Físicas Ramiro J. Guerra Valdés, Dr. en Ciencias Físicas Raúl Oscar Barrachina Tejada

Equipo editorial

Director: Henry Ricardo Mora / **Editor Jefe:** Luis Felipe Desdín García / **Redactor Técnico:** Ramiro J. Guerra Valdés / **Edición:** Lourdes González Aguiar / **Diseño:** D.I. Liodibel P. Claro Drake / **Traducción:** Odalys González Solosabal, Marietta Crespo Pérez / **Indización INIS:** Iraida Oviedo Rivero / **Referencias:** Miriam Amado Picasso / **Fotomecánica:** Alain Ciérvides Sánchez / **Producción:** Maikel Carrero Pérez / **Encuadernación:** María Cristina Herrera Rosell, Lázara Pérez Díaz

Revista arbitrada, certificada por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. Referenciada en las Bases de Datos INIS, CUBACIENCIAS Periódica, en el Sistema de Información LATINDEX, ULRICH'S, EBSCO, SciELO e INFORMNAUKA.

Estudios dosimétricos de la calificación operacional y del comportamiento funcional de la instalación de irradiación semi-industrial para la esterilización de un producto de uso médico

Enrique Fco. Prieto Miranda¹, Damaris Moreno Álvarez¹, Ramón Rodríguez Cardona², Armando Chávez Ardanza¹, Manuel Fernández Rondón², Ramón Espinosa Alfonso¹, Gisela Barrera Gonzalez¹

¹Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear (CEADEN)

²Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzadas (AENTA)

efprieto@ceaden.edu.cu

Resumen

En el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos durante los estudios dosimétricos de las etapas de calificación operacional y del comportamiento funcional de la instalación de irradiación semi-industrial de Cuba, después de su remodelación y recarga, así como el proceso de radioesterilización de un producto de uso médico.

Palabras clave: *distribución de dosis, calificación operacional, calificación del comportamiento funcional, control del proceso, radioesterilización.*

Dosimetric studies of the operational qualification and performance qualification of the semi-industrial irradiation facility to the sterilization one medical device

Abstract

In the present paper are shown the obtained results during the dosimetric studies of the stages of operational qualification and performance qualification of the semi-industrial irradiation facility of Cuba, after of the remodeling and recharge processes, as well as, the of radiosterilization process of one medical device.

Key words: *dose distribution, operational qualification, performance qualification, control of the irradiation process, radiosterilization.*

Introducción

Una de las técnicas más empleadas para la esterilización de productos de uso médico es la radioesterilización por sus ventajas técnicas y económicas respecto a otras técnicas convencionales, como son el óxido de etileno y el calor.

Cuba dispone de tres irradiadores de laboratorio autoblindados y una planta de irradiación semindustrial. Todos con fuentes de cobalto 60, esta última instalación recientemente se modificó tecnológicamente para su uso multipropósito. Como consecuencia de la modificación tecnológica de esta instalación semindustrial fue necesario realizar los estudios dosimétricos correspondientes a la calificación operacional y del comportamiento funcional con un producto de uso médico.

El objetivo de este trabajo es validar el proceso de radioesterilización en esta instalación para un producto de uso médico.

Descripción de la instalación

La planta semindustrial de irradiación de cobalto 60, de fabricación rusa, con una actividad inicial de 67.5 kCi (2.49×10^{15} Bq) y destinada, en su inicio, para la irradiación de productos agrícolas, se modificó tecnológicamente para su uso multipropósito y recargada con una actividad de 82 kCi. (3.03×10^{15} Bq). La instalación de irradiación es de Categoría II, desde el punto de vista de seguridad radiológica, tiene un sistema de transportación del tipo tote box, de contenedores de aluminio con dimensiones de 0.45×0.45×0.90 metros y 52 posiciones

Tabla 1. Valores de dosis obtenidos en el contenedor sin producto

Posición	Valor de dosis (kGy)	Posición	Valor de dosis (kGy)	Posición	Valor de dosis (kGy)	Posición	Valor de dosis (kGy)	Posición	Valor de dosis (kGy)
A1	1.24±0.0	B1 **	1.39±0.01	C1 **	1.38±0.01	D1	1.16±0.08	E1	1.16±0.01
A2	1.27±0.0	B2 **	1.42±0.0	C2 **	1.42±0.01	D2	1.33±0.01	E2	1.24±0.02
A3	1.19±0.01	B3 **	1.39±0.01	C3 **	1.37±0.01	D3	1.26±0.01	E3 *	1.13±0.01
A4 *	1.08±0.02	B4	1.23±0.01	C4	1.28±0.00	D4	1.19±0.04	E4 *	1.05±0.01
A5	1.18±0.0	B5	1.27±0.01	C5	1.32±0.00	D5	1.25±0.00	E5 *	1.08±0.01
A6 *	1.06±0.0	B6	1.22±0.01	C6	1.27±0.01	D6	1.21±0.00	E6 *	1.05±0.01
A7 *	1.14±0.02	B7 **	1.35±0.01	C7	1.31±0.01	D7	1.24±0.01	E7 *	1.12±0.01
A8	1.24±0.02	B8 **	1.38±0.00	C8 **	1.36±0.01	D8	1.24±0.01	E8	1.16±0.01
A9 *	1.15±0.01	B9 **	1.34±0.01	C9	1.31±0.01	D9	1.24±0.01	E9 *	1.12±0.01

tabla 2 se observan los valores obtenidos de las magnitudes durante esta etapa del estudio en el contenedor de trabajo.

Tabla 2. Valores de las magnitudes de interés obtenidos sin productos

Magnitud	Contenedor Densidad: 0.001 g/cm ³
Dmin. media (kGy)	1.10 ± 0.03
Dmed. global (kGy)	1.24 ± 0.14
Dmax. media (kGy)	1.38 ± 0.02
Razón de uniformidad de dosis (RUD)	1.25
Tasa Dosis min. (kGy/h)	0.40
Tasa Dosis media global (kGy/h)	0.45
Tasa Dosis max. (kGy/h)	0.50

Los resultados obtenidos para el material de densidad 0,015 g/cm³ se muestran en la tabla 3. Los valores de dosis mínima se obtuvieron en los Planos A y E y los valores de dosis máxima en los Planos B y C, similar comportamiento del estudio realizado para el contenedor sin producto. En la figura 3 se muestran estas zonas de dosis mínima y máxima en los tres contenedores, localizados en los Planos A y E. Por otra parte, en la figura 4 se observa las curvas de isodosis correspondiente al plano central del contenedor paralelo a la fuente de irradiación, y en la figura 5 las curvas de isodosis del plano central del contenedor perpendicular a la fuente de irradiación, lo cual confirma las zonas dosis mínima y máxima obtenidas experimentalmente.

Tabla 2. Valores de las magnitudes de interés obtenidos para el producto de densidad 0.015 g/cm³

Magnitud	Contenedor Densidad: 0.015 g/cm ³
Dmin. media (kGy)	1.08 ± 0.02
Dmed. global (kGy)	1.26 ± 0.17
Dmax. media (kGy)	1.42 ± 0.01
Razón de uniformidad de dosis (RUD)	1.31
Tasa Dosis min. (kGy/h)	0.39
Tasa Dosis media global (kGy/h)	0.46
Tasa Dosis max. (kGy/h)	0.52

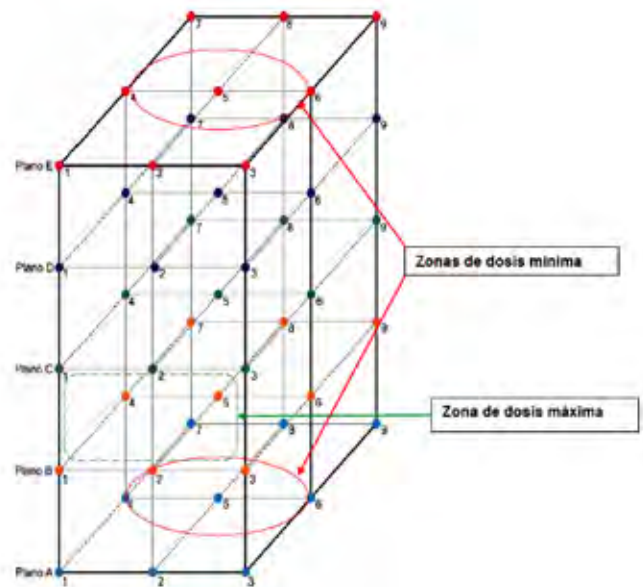


Figura 3. Ubicación de las zonas de dosis mínima y máxima en el producto, densidad 0.015 g/cm³.

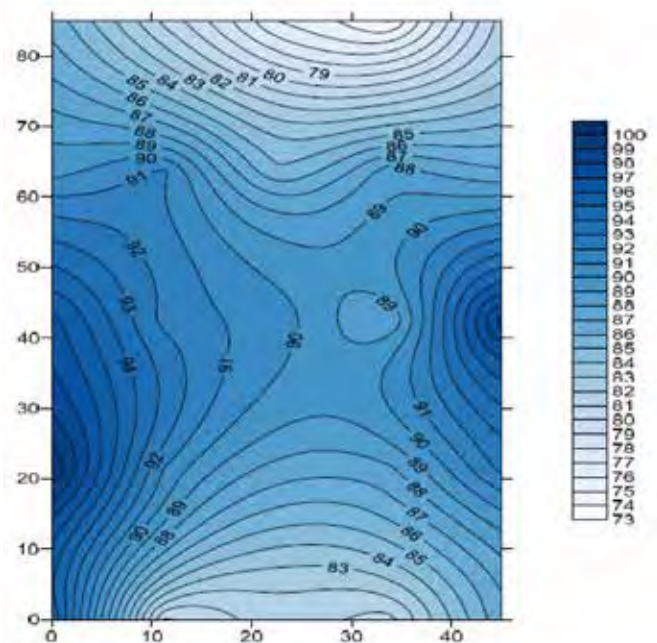


Figura 4. Isodosis del plano central del contenedor paralelo a la fuente de irradiación.

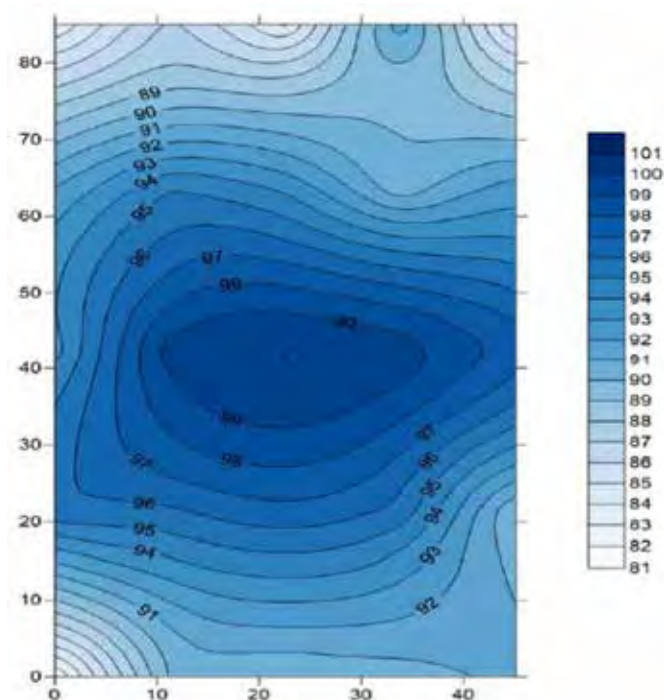


Figura 5. Isodosis del plano central del contenedor perpendicular a la fuente de irradiación.

En la tabla 4 se muestran los valores de las magnitudes de interés para el producto de densidad 0.737 g/cm³, donde se observa un comportamiento similar a los estudios anteriores con relación a la localización de la zona de dosis máxima en los contenedores, ubicada entre los Planos B y C, para el caso de la zona de dosis mínima, ubicada en la parte central del contenedor entre los Planos A y B. Este comportamiento se debe a un cambio en el patrón de carga del producto, causado por la densidad del mismo que no permitió llenar completamente los contenedores, ya que se superó el peso por contenedor permisible según el diseño tecnológico de la instalación. Este patrón de carga tiene que ser definido para cada producto [6].

Tabla 4. Valores de las magnitudes de interés obtenidos para el producto de densidad 0.737 g/cm³

Magnitud	Contenedor Densidad: 0.737 g/cm ³
Dmin. media (kGy)	0.75 ± 0.04
Dmed. global (kGy)	0.96 ± 0.02
Dmax. media (kGy)	1.17 ± 0.02
Razón de uniformidad de dosis (RUD)	1.571
Tasa Dosis min. (kGy/h)	0.27
Tasa Dosis media global (kGy/h)	0.35
Tasa Dosis max. (kGy/h)	0.43

Esta experiencia corrobora que las zonas de dosis mínima o máxima pueden estar ubicadas en diferentes áreas del mismo contenedor y le permite al responsable de la instalación de irradiación que tipo y patrón de carga debe establecer para cada producto.

En la figura 6 se muestran las zonas de dosis mínima y máximas obtenidas para este producto de densidad 0.737 g/cm³.

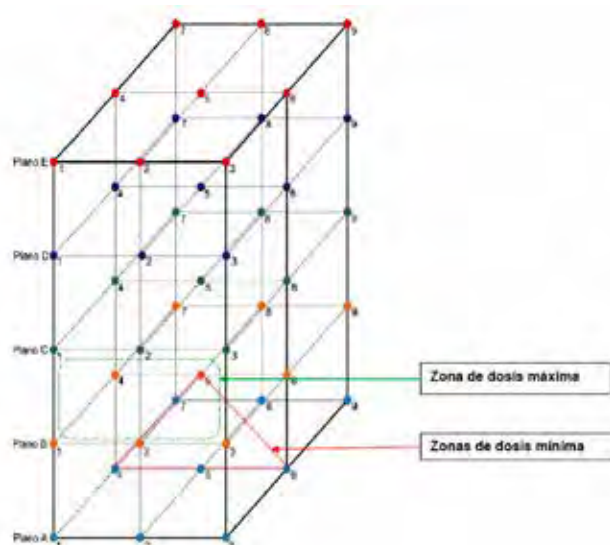


Figura 6. Ubicación de las zonas de dosis mínima y máxima en el producto, densidad 0.737 g/cm³

El valor de temperatura de la cámara de irradiación durante todo este estudio fue de 27.5 ± 0.15 °C. Este parámetro es importante ya que influye en el valor de la dosis determinada por el sistema dosimétrico alanina.

Con relación al producto esterilizado, hisopos, en la tabla 5 se observan los valores de dosis mínimas obtenidos durante el proceso de irradiación, por contenedor y la posición del dosímetro en el contenedor, donde se obtuvo una dosis mínima media del proceso de irradiación de 20.0 ± 0.16 kGy, y se obtuvo la radioesterilización del producto [7]. En la tabla 5 se muestran los valores de dosis mínimas obtenidas en cada contenedor.

Tabla 5. Valores de dosis mínimas obtenidas en cada contenedor y promedio del proceso de esterilización.

Magnitud	Producto irradiado (Hisopo para toma muestras nasales)		
	Contenedor 1 Posición E-4	Contenedor 2 Posición E-5	Contenedor 3 Posición E-6
Dosis min. esperada (kGy)	20.0		
Dosis min. obtenida (kGy)	20.02	19.08	20.0
Dosis min. media (kGy)	20.02 ± 0.16		

Conclusiones

Por vez primera, luego de modificada y recargada la instalación de irradiación semindustrial, se caracterizó la distribución de dosis en los contenedores del sistema de transportación instalado y se determinaron las zonas de dosis mínima y máxima para productos de diferentes densidades, lo que permite al responsable de la instalación tener criterio para determinar el tipo de producto que puede irradiar en la instalación y el patrón de carga del producto en los contenedores.

Se obtuvieron las curvas de isodosis de los planos centrales, paralelo y perpendicular, a la fuente de irradiación del contenedor para el producto de densidad 0.015 g/cm³.

Los resultados obtenidos del estudio del producto de densidad 0.015 g/cm³ permitieron establecer las posiciones de dosis mínima para el control del proceso de irradiación del material de uso médico tratado, obteniéndose satisfactoriamente la radioesterilización del mismo.

Agradecimientos

Se agradece al personal técnico de la Instalación de irradiación semindustrial perteneciente al Instituto de Investigaciones para la Industria Alimenticia (IIIA) por su cooperación y apoyo durante el desarrollo de esta investigación.

Referencias bibliográficas

- [1] MITTERDORFER J. Regional workshop on safety culture and general facility management tools. RLA1015. Mexico. 11-15 marzo, 2019.
- [2] BAILEY M. Advanced regional training course on development. Validation and routine control of industrial radiation processes. RLA1015. Mexico. 11-15 noviembre, 2019.
- [3] KOVACS A. Establishing guidelines for integrated management systems. RLA 1015. Argentina. 19-23 marzo, 2018.
- [4] KUNTZ F. Regional meeting to review dosimetry intercomparison results and discuss quality control in industrial irradiators. RLA1013. Argentina. 1-5 julio, 2019.
- [5] KUNTZ F. Misión de experto. Cuba. agosto, 2015.
- [6] IAEA. Guidelines for development, validation and routine control of industrial radiation processes. IAEA Radiation Technology Series No. 4. Vienna: IAEA, 2013.
- [7] RODRÍGUEZ LABRADA R. Comunicación sobre resultados de microbiología realizados en el Instituto Pedro Kouri (IPK). Centro de Neurociencias de Cuba, 2020.

Recibido: 22 de julio de 2020

Aceptado: 23 de julio de 2020

CPHR: 35 años al Servicio de la Protección Radiológica, la Salud y el Medio Ambiente

Gonzalo Walwyn Salas, Jorge E. González Mesa, Daniel Molina Pérez, Dayana Ramos Machado, Gladys M. López Bejerano, Isis M. Fernández Gómez, Celia Caveda Ramos, Omar García Lima, Mercedes M. Salgado Mojena, Maryzury Ramos Valdés, Jose L. Peralta Vital, Ailza Castro Soler, Niurka González Rodríguez, Juan Cardenas Herrera, José A. Tamayo García.

Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones (CPHR)
gonzalo@cphr.edu.cu

Resumen

El Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones fue fundado en 1985 para sustentar la aplicación segura de las tecnologías nucleares en Cuba. En la actualidad la institución es considerada como una referencia nacional y regional en materia de seguridad radiológica, gracias a una sólida estrategia institucional que aporta de manera sostenida soluciones a problemas prioritarios del país. Este trabajo presenta una reseña de los principales resultados del centro hasta la fecha.

Palabras clave: dosimetría; protección contra las radiaciones; plan de emergencia; protección medioambiental; vigilancia de la radiactividad

CPHR: 35 years at the Service of Radiological Protection, Health and the Environment

Abstract

The Center for Radiation Protection and Hygiene was founded in 1985 to support the safe application of nuclear technologies in Cuba. Nowadays, the institution is considered as a national and regional reference for radiation protection, thanks to the comprehensive institutional strategy that support the solutions of the problems with priority in the country. The paper presents the overview about the main results of the center up today.

Key words: dosimetry; radiation protection; emergency plans; environmental protection; radiation monitoring

I. Introducción

El empleo de las radiaciones ionizantes abarca prácticamente todas las esferas de la vida del hombre, que obtiene sus beneficios tanto en aplicaciones médicas como industriales y de investigación. Sin embargo, la exposición a las radiaciones ionizantes puede llegar a causar efectos dañinos para la salud humana y para el medio ambiente, por lo que se hace necesaria su aplicación con el cumplimiento de estrictos requisitos de seguridad.

Con el objetivo de garantizar que las aplicaciones pacíficas de las técnicas nucleares se desarrollen en armonía con la política de protección de la salud de los trabajadores, la población en general y el medio ambiente, se inauguró en 1985 el Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones (CPHR). En sus inicios el centro realizaba actividades reguladoras de conjunto con incipientes servicios tecnológicos. En el año 1990 se separa la acti-

vidad reguladora y el centro se afianza en el desarrollo de la base científico - tecnológica de la protección y la seguridad radiológica en concordancia con los adelantos científicos y las recomendaciones internacionales. Adicionalmente, aprovechando la experiencia ganada en el campo de la protección radiológica, el CPHR ha incurrido con éxitos en la esfera de la gestión ambiental y la producción de plaguicidas para el control de vectores que requiere el país.

La visión del CPHR ha variado en el tiempo, según la estrategia institucional, pero manteniendo la premisa de que: "Somos una referencia nacional y regional en seguridad radiológica y aplicamos tecnologías nucleares y otras en la solución de problemas prioritarios del país con una innovación constante y sostenible". Un elemento de vital importancia, considerado en la estrategia y en concordancia con la visión, es la implementación de sistemas de gestión de calidad en los servicios, de los cuales solo se someten a procesos de acreditación aquellos

cuyos resultados necesiten de una validez internacional. El presente artículo pretende mostrar los avances en el cumplimiento de esta visión en el campo de la protección radiológica y la aplicación de tecnologías nucleares a lo largo de 35 años de trabajo.

2. Desarrollo de los servicios científico-tecnológicos del CPHR

Con el objetivo de evaluar el cumplimiento de la visión del CPHR en lo relacionado a ser una referencia nacional y regional en seguridad radiológica y la aplicación de tecnologías nucleares se decidió revisar el desempeño de los servicios tecnológicos de la institución para visualizar su importancia y reconocimiento a nivel nacional y regional.

2.1. Vigilancia radiológica individual de los trabajadores ocupacionalmente expuestos

La vigilancia radiológica individual de los trabajadores ocupacionalmente expuestos (TOE) del país, forma parte del encargo social del CPHR desde su creación. Sus dos pilares son la dosimetría externa y la dosimetría interna.

2.1.1. Dosimetría Externa

Desde los primeros momentos el CPHR contó con el Laboratorio de Dosimetría Externa (LDE). En el periodo 1985 a 1995, empleando dosímetros filmicos para el monitoreo de las dosis en cuerpo entero con una frecuencia trimestral para las prácticas de mayor riesgo con radiación gamma, ya que el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) disponía de su propio servicio para la práctica de radiodiagnóstico. En el periodo 1993 a 1995 se implementa dicha dosimetría de radiación gamma con uso de detectores termoluminiscentes (TLD) [1], siendo un paso de avance, al permitir reducir el periodo de monitoreo a mensual e introducir la dosimetría de extremidades [2]. En el año 2000 las autoridades deciden que el CPHR asuma la vigilancia de todos los TOE del país, lo que significaba asimilar más de 4000 nuevos usuarios. En el periodo de 2000 a 2001 se mantiene la dosimetría filmica y el servicio con TLD asume escalonadamente los TOE de radiodiagnóstico, mientras trabaja en mejorar sus capacidades mediante la automatización del sistema disponible [3]. Se adquiere un sistema TLD automático con el apoyo del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) y con recursos propios del país que permite completar las capacidades necesarias [4]. Desde el 2002 la dosimetría TLD de radiación gamma y rayos X asume la cobertura total para cuerpo y extremidades con frecuencia mensual.

Se resalta en estos años la acreditación del sistema de gestión del LDE en base a los requisitos de la norma ISO 17025 [5,6] y la obtención del Reconocimiento de la Competencia otorgado por el CNSN. Los resultados del servicio han contribuido a evaluar el comportamiento de la exposición ocupacional en el país [7]. El fortalecimiento del servicio, dirigido a consolidar capacidades tecnológicas y aumentar el alcance y cobertura en

función de las necesidades nacionales, se ha llevado a cabo mediante proyectos OIEA, de cooperación bilateral o del programa nacional de CyT. Desde el año 2010 se dispone de las capacidades para producir los componentes del dosímetro. El servicio ha tenido una presencia importante en la región latinoamericana especialmente en el control de las dosis de colaboradores cubanos en países del ALBA y de manera permanente en un universo amplio de TOE de El Salvador, además la experticia de sus especialistas ha sido demandada en un número importante de estos países. Debido a las crecientes demandas nacionales, en 2019 quedaron implementados los servicios de dosimetría de extremidades para radiación beta y dosimetría de cristalino. Hacia el futuro inmediato se proyecta la implementación del servicio de dosimetría externa para radiación neutrónica.

2.1.2. Dosimetría Interna

Con la creación del CPHR se instala el Laboratorio de Dosimetría Interna (LDI) para realizar la vigilancia radiológica individual de la contaminación interna a los TOE. En 1986 se implementó el monitoreo de ^{131}I y ^{125}I en tiroides, siendo el servicio insigne del laboratorio. En 1989 (y nuevamente en 2014) se realiza un estudio para la selección y determinación de los TOE que debían ser monitoreados en el país, evidenciándose la necesidad de dar cobertura a los Departamentos de Medicina Nuclear (DMN), servicio que se implementó desde 1990 [8, 9]. Ese mismo año, dando respuesta a la solicitud de evaluar la contaminación interna por ^{137}Cs en niños procedentes de áreas afectadas por el accidente de Chernóbil, se construyen dos cámaras blindadas móviles con facilidades para la medición y en 1995 se construyó en el CPHR el único Contador de Radiactividad Corporal existente en el país [10]. Con estas instalaciones se midieron y estimaron dosis a más de 8000 niños [11, 12]. El LDI ha participado en la evaluación de la contaminación interna de personas vinculadas a otros accidentes e incidentes nucleares y radiológicos como el de Goiania, Venezuela, y Fukushima en 2011. A partir del 2012 el laboratorio inició un proceso de automatización de su sistema de procesamiento de datos [13], desarrollándose dos herramientas informáticas, una para su empleo en el propio laboratorio (CaDIS-CRC) y otra para los DMN del país (CaDIS-SMN). En 2015 se organiza e imparte el primer curso de Dosimetría Interna y a inicios de 2020 se realiza el primer ejercicio de intercomparación nacional sobre actividad medida y dosis efectiva comprometida debido a la incorporación de ^{131}I .

Se ha contribuido además a la implementación de la VRI de la Contaminación Interna en varios países de la Región, destacándose la cooperación con la República Bolivariana de Venezuela.

2.2. Vigilancia Radiológica Ambiental

La vigilancia radiológica ambiental es una de las actividades del centro realizadas desde sus inicios. Esta actividad ha ido incrementándose por las necesidades nacionales y hoy comprende las labores del Laboratorio de Vigilancia Radiológica Ambiental (LVRA), que incluye

la vigilancia radiológica de alimentos y la Red Nacional de Vigilancia Radiológica Ambiental (RNVRA) que además de sus funciones como sistema de alerta temprana, realiza el servicio de vigilancia radiológica en metales.

2.2.1. Laboratorio Vigilancia Radiológica Ambiental

En los primeros momentos las tareas fundamentales del laboratorio estuvieron encaminadas a estimar los factores que influían en la carga radiológica de la población cubana, como consecuencia de su exposición a las radiaciones ionizantes. Junto a estas labores, se llevaron a cabo también estudios radioecológicos preliminares de las zonas de ubicación de las instalaciones nucleares cubanas previstas. En la actualidad, el laboratorio brinda servicios científico - técnicos a entidades nacionales y extranjeras en la esfera de la determinación cualitativa y cuantitativa de radionucleidos en matrices diversas, cuyos resultados pueden ser aplicados no sólo en el ámbito de la vigilancia ambiental, la inocuidad alimentaria y la protección radiológica del público y el medioambiente, sino también en la investigación, la agricultura, la hidrología y otras ramas del desarrollo socio-económico del país. Es miembro de la Red Analítica de América Latina y El Caribe (RALACA), que coadyuva al fortalecimiento de las capacidades analíticas de la región en relación con la inocuidad de alimentos y la protección del medio ambiente y de la Red de Laboratorios analíticos para la medición de la radiactividad ambiental (ALMERA), establecida por el OIEA en 1995, con vistas a proporcionar resultados analíticos confiables y oportunos de radiactividad ambiental en el caso de accidentes radiológicos o nucleares o de una liberación intencional de radiactividad. Los especialistas del laboratorio han asesorado a otros de la región en la implementación de estos importantes servicios a través de capacitaciones y misiones de expertos.

El sistema de gestión de la calidad del laboratorio está acreditado desde 1997 y funciona en base a la norma ISO/IEC 17025 [14]. Una parte importante de la misión del LVRA desde los años 90 del pasado siglo, ha sido el control radiológico de los alimentos tanto de importación como de exportación. De igual forma desde el año 2000, de conjunto con la Dirección de Salud Ambiental del MINSAP, ha implementado y lleva a cabo un Programa de Vigilancia radiológica de los alimentos que se comercializan en el territorio nacional, garantizando así su inocuidad desde el punto de vista radiológico.

2.2.2. Red Nacional de Vigilancia Radiológica Ambiental

La Red Nacional de Vigilancia Radiológica Ambiental se creó en el 1989, su organización y su dirección metodológica están a cargo del CPHR. El objetivo de la misma es detectar cualquier anomalía radiológica que se produzca en el territorio nacional debido a la ocurrencia de accidentes nucleares a escala regional o global. Desde hace varios años la red se somete a un proceso de automatización y desarrollo con la finalidad de incrementar las capacidades de respuesta de la misma. La incorporación del monitoreo de las

variables meteorológicas de superficie [15], la incorporación a la Red Global de Isótopos en Precipitaciones [16], la automatización del monitoreo de la tasa de dosis absorbida en aire debido a la radiación gamma ambiental con sondas gamma GammaTracer [17], el desarrollo de un prototipo de colector de aerosoles y el perfeccionamiento del monitoreo de la tasa dosis gamma integrada con TLD constituyen una muestra de lo anteriormente mencionado.

Cuenta con una herramienta informática ViewGamma para la comunicación con las sondas de medición y actualmente se trabaja en el desarrollo de un portal web que permita la visualización de los resultados enviados por dichas sondas distribuidas en el país, así como la programación de servicios web que permitirá disponer de la información generada por las diferentes postas en aplicaciones web, móviles y de escritorio [18].

Debido a exigencias comerciales en empresas exportadoras e importadoras de chatarra referidas a la contaminación radiactiva, se inició en el año 2002 el Servicio de Vigilancia Radiológica en Metales. El objetivo de éste servicio es detectar la contaminación radiactiva en la chatarra metálica. Para su implementación se elaboraron metodologías para los diferentes escenarios de medición y se desarrollaron las herramientas Data-Chat y Geschat [19]. En el 2009 se inició un proyecto para el desarrollo de medios de divulgación [20] y posteriormente se diseñó y desarrolló un programa de capacitación, el cual se implementó en abril del 2014 [21]. El reconocimiento de la competencia lo recibió el Servicio de Vigilancia Radiológica en Metales en el 2013 y el Curso de Capacitación en el 2015. La realización del Servicio ha contribuido en la prevención del desplazamiento involuntario de material radiactivo en la chatarra exportada, en la protección de los miembros del público y a evitar las pérdidas económicas al país.

2.3. Metrología de las radiaciones ionizantes

La metrología de las radiaciones ionizantes, específicamente, en el campo de las calibraciones dosimétricas ha tenido un desarrollo vertiginoso en el CPHR. En el año 1985 había una sola capacidad de calibración de dosímetros de área en un banco de calibración rústico de Cs-137, actualmente cuenta con 20 capacidades reconocidas internacionalmente que aseguran la trazabilidad de las mediciones cubanas en radioterapia, radiología diagnóstica y protección radiológica. Estas capacidades del Laboratorio Secundario de Calibración Dosimétrica (LSCD) están acreditadas en base a la norma NC-ISO/IEC 17025 [14] por autoridades cubanas e internacionales. Los servicios de calibración del LSCD no solo se brindan en el país, sino que ellos tienen presencia en la región y sus expertos han brindado su experiencia a nivel internacional, incluyendo países fuera de la región latinoamericana.

El LSCD ha desarrollado varios proyectos internacionales y nacionales que han propiciado la implementación de novedosas metodologías de calibración [22-25] que han permitido alcanzar la equivalencia de los patrones cubanos con la referencia mundial en un

amplio rango de energías de los fotones y aplicaciones. Entre estos proyectos se destacan el de cooperación técnica con el OIEA, CUB1006 "Laboratorio Secundario de Calibración Dosimétrica", mediante el cual se inauguró en 1995 el laboratorio cubano que rápidamente pasó a ser miembro de la red del OIEA/OMS; así como, el CUB6017 "Aseguramiento Metrológico de las Nuevas Tecnologías de la Medicina con Uso de Radiaciones Ionizantes en Cuba" mediante el cual se actualizaron las capacidades metrológicas y se ampliaron a campos de radiación beta. El LSCD participó en el desarrollo de una norma cubana [26] e implantó el servicio de verificación de dosímetros empleados en la vigilancia radiológica ocupacional. En la actualidad las capacidades cubanas están publicadas en las bases de datos del Buró Internacional de Pesas y Medidas a través de su participación en la Red Euroasiática de Institutos de Metrología (COOMET). Este reconocimiento se sustenta en los resultados satisfactorios en comparaciones con laboratorios primarios [27-29] que demuestran la equivalencia de los mismos.

2.4. Respuesta a Emergencias Radiológicas

El CPHR posee capacidades técnicas esenciales para la respuesta a emergencias radiológicas o nucleares que impliquen el uso de fuentes radiactivas del país. Las tareas que coordina son las de evaluación y pronóstico de las consecuencias de los eventos radiológicos, la evaluación de las dosis internas en personas contaminadas; detección, localización y recuperación de fuentes huérfanas o perdidas; detección de contaminación externa en personas, equipos y objetos; reconstrucción de dosis; asesoramiento a los órganos de Salud Pública en las acciones a seguir, interactuando con los órganos de la Defensa Civil y la Autoridad Reguladora. Para lograr un adecuado funcionamiento se integran actividades de diferentes áreas que ejecutan tareas afines a su especialización. Solo una actividad por su complejidad requiere de la acción exclusiva de un laboratorio, tal es el caso de la dosimetría citogenética que permite evaluar las dosis de radiación de las personas involucradas en situaciones radiológicas anormales.

2.4.1. Dosimetría Citogenética

La dosimetría citogenética se desarrolla en el CPHR desde 1986. Es una de las herramientas para la respuesta médica a las emergencias radiológicas ya que permite la estimación de dosis en los individuos expuestos a partir de muestras de sangre y el análisis de las aberraciones cromosómicas presentes en los linfocitos. Para ello es esencial que el laboratorio cuente con curvas de calibración que correlacionan la dosis con la frecuencia de las aberraciones que se estudian. La primera curva de calibración del CPHR se publicó en 1988 [30] y estableció la relación entre la frecuencia de dicéntricos, considerado el estándar de oro de este tipo de dosimetría y la dosis de radiación gamma. La segunda curva de calibración se publicó en 1992 para el ensayo de micronúcleos. Dentro de los estudios más significativos en individuos expuestos a dosis de radiación destacan los

realizados a niños de Kiev, Ovruch y Pripjat, como parte de la evaluación del impacto radiológico en niños de áreas afectadas por el accidente de Chernóbil que coordinó el CPHR [12] así como los realizados a individuos relacionados con el accidente radiológico de Goiania en Brasil. El CPHR organizó la primera intercomparación regional en dosimetría citogenética [31]. Es uno de los coordinadores de la red latinoamericana de dosimetría biológica (LBDNet) fundada en la Habana en 2007 [32] y dentro de la cual ha desarrollado un conjunto importante de trabajos experimentales. El CPHR ha publicado otras curvas de calibración para tres indicadores biológicos: anillos en cromosomas prematuramente condensados (PCC-R), índice PCC y focos gamma H2AX. Ellas cubren un intervalo de dosis desde 0,1 Gy hasta 25 Gy y varias calidades de radiación [33], lo cual amplía las posibilidades de contribuir al esclarecimiento de cualquier suceso radiológico anormal que pueda ocurrir en el país o la región.

2.5. Gestión de desechos radiactivos

El centro está encargado de la gestión centralizada de los desechos radiactivos que se generan en el país de las aplicaciones de las radiaciones ionizantes en la medicina, industria, investigación y docencia [34]. Para ello dispone de una planta de tratamiento y acondicionamiento y un Almacén de Desechos Radiactivos. El Almacén se puso en operación en 1990, desde entonces y hasta la actualidad, se han realizado por el CPHR las recogidas en todo el país de desechos radiactivos y fuentes en desuso. En el año 2009 se ejecutó un proyecto para la reparación y remodelación constructiva de esta instalación con el objetivo de extender su vida útil.

La planta de tratamiento y acondicionamiento fue puesta en funcionamiento en el año 1999. En esta instalación se realizan las operaciones de caracterización, tratamiento y acondicionamiento de los desechos radiactivos y fuentes en desuso. Estas últimas constituyen el mayor inventario, en términos tanto de volumen como de actividad total almacenada en las instalaciones. Con el objetivo de mejorar la seguridad, se realiza desde el año 2014 el desmantelamiento de los equipos que contienen fuentes radiactivas de categorías 3-5, para recuperar las fuentes y acondicionarlas en cápsulas de acero inoxidable, las que son almacenadas en contenedores adecuados [35].

Las operaciones de gestión de desechos radiactivos se ejecutan de manera segura y cumpliendo con las regulaciones nacionales establecidas. Existe un sistema de gestión de la calidad que permite el adecuado control de los desechos radiactivos y fuentes en desuso que se reciben en las instalaciones.

La ejecución de proyectos nacionales e internacionales, fundamentalmente con el OIEA, ha propiciado el desarrollo de esta actividad, permitiendo la adquisición de equipamiento, así como la capacitación del personal. La experiencia adquirida ha permitido además asesorar a otros países en la gestión segura de los desechos radiactivos y las fuentes en desuso.

2.6. Herramientas informáticas aplicadas a la Protección Radiológica

La informatización ha sido uno de las líneas de trabajo priorizadas del CPHR en estos 35 años la que ha contribuido a sustentar el nivel alcanzado por la organización. Dentro de esta área estratégica se destaca el desarrollo de aplicaciones informáticas en el campo de la protección radiológica y la automatización de los principales servicios y procesos de los laboratorios del CPHR. Por el volumen de información que generan y procesan los servicios de dosimetría personal del CPHR desde el año 1992 se priorizó el desarrollo de la primera versión del sistema "DOSIS" [36] para el control y gestión de la información dosimétrica de todas las entidades y trabajadores ocupacionalmente expuestos del territorio nacional. La versión actual de esta aplicación ha sido implementada en varios países de la región de América Latina.

El CPHR desarrolló en el año 1998 un sistema integrado de datos para el control de la información de la seguridad y protección radiológica a escala nacional "RASSYN" [37] y desde el año 2005 trabaja en el desarrollo de una herramienta informática para la gestión de la información del Programa de Seguridad Radiológica a nivel institucional "EUMENES" [38]. Con el objetivo fundamental de contribuir a perfeccionar la supervisión de la seguridad en las aplicaciones nucleares y el sistema de evaluación de la exposición ocupacional en el país, en el año 2009 se comenzó a desarrollar el Banco Nacional de Dosis de la República de Cuba [39], que le permite a la Autoridad Reguladora cubana cumplir con el requerimiento internacional y nacional de que los registros de las dosis ocupacionales individuales de los trabajadores cubanos se conserven y estén disponibles para las autoridades competentes y para los individuos. Esta aplicación ha sido tomada como referente por el OIEA para el desarrollo de un Prototipo de Registro Nacional de Dosis para América Latina [40], que se ha implementado en más de 10 países. El CPHR ha priorizado la automatización de los sistemas de alerta temprana; particularmente la adquisición de los principales indicadores de monitoreo de la Red Nacional de Vigilancia Radiológica Ambiental [18].

2.7. Aplicación de técnicas nucleares

En el CPHR, hace más de 15 años son aplicadas las técnicas nucleares para evaluar la sostenibilidad de la tierra y los recursos hídricos. La institución ha jugado un papel importante en la introducción y extensión de estas técnicas para la caracterización de acuíferos, la evaluación de los impactos de la sedimentación y en la lucha contra la erosión de agrosistemas. En el ámbito nacional, se ha participado en 9 proyectos en respuesta a programas de importantes agencias como son la Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzada y la Agencia Ambiental. En el caso internacional, se ha participado en varios proyectos de cooperación bilateral con Argentina (programa CONICEC-CITMA) y también como oferente de su experiencia en los últimos 4 proyectos ARCAL, aplicando en la actualidad a otros

2 proyectos de carácter regional y de cooperación técnica con el OIEA.

En la actualidad se están desarrollando las tecnologías de perfilaje nuclear y de trazadores aplicadas al diagnóstico industrial y la gestión ambiental. El CPHR ha introducido un paquete de servicios donde se emplea la técnica de radiotrazadores conjugada con técnicas analíticas convencionales, para la evaluación rápida del desempeño de sistemas de tratamiento de residuos líquidos, calibración de conductos, ente otros, con la finalidad de contribuir a la protección y conservación del medio ambiente. Igualmente se implementó el servicio de perfilaje gamma de columnas de destilación, muy efectiva para identificar problemas estructurales y operacionales.

2.8. Asesoría a los programas de protección radiológica

El cumplimiento de los requisitos reguladores, demandan de alta especialización profesional, no siempre disponible en las entidades usuarias de radiaciones ionizantes; por lo que, desde hace algunas décadas el CPHR ofrece servicios de asesoría en seguridad radiológica que favorecen tales propósitos, en concordancia con lo establecido en las regulaciones nacionales vigentes [41].

Un grupo numeroso de instituciones de todo el país han recibido la asesoría en la preparación de la documentación de apoyo a los procesos de autorización de las prácticas y para el diseño e implementación de los programas de seguridad radiológica. Se realizan evaluaciones radiológicas de los trabajos, tanto de dosis como de blindajes; acompañándose de recomendaciones para la optimización de la Protección Radiológica. Se desarrollan evaluaciones de seguridad de instalaciones radiactivas, así como de planes de emergencias radiológicas, además se han diseñado e implementado los programas de vigilancia radiológica de zonas y puestos de trabajo.

Los servicios de asesoría en seguridad y protección radiológica han contribuido a que la introducción creciente en el país de las tecnología de avanzada con aplicación de radiaciones ionizantes, se desempeñen con elevados estándares de seguridad y protección. La profesionalidad de los servicios prestados ha tenido como colofón la obtención por los usuarios, de las autorizaciones requeridas por la Autoridad Reguladora, a la vez que la alta competencia de los profesionales participantes en estos trabajos es reconocida por el Organismo Internacional de Energía Atómica lo que se ha reflejado en su contratación para realizar la asesoría en otros países de la región.

2.9. Capacitación en protección radiológica

El personal vinculado a las prácticas que emplean radiaciones ionizantes debe contar con una adecuada capacitación en materia de seguridad radiológica. Desde hace más de 20 años y como parte de los servicios de asesoría en seguridad y protección radiológica que brinda el CPHR, se realiza la capacitación de los trabajadores ocupacionalmente expuestos del país, lo que

se ha materializado sistemáticamente en cursos de alcance nacional [41] así como específicos para diversas prácticas y entidades que así lo requieren.

El Curso Nacional de Protección Radiológica, impartido por el CPHR con la colaboración de la Autoridad Reguladora Nacional por más de dos décadas, aborda la temática con un enfoque integral y está dirigido a los Responsables de Protección Radiológica de las instalaciones nacionales [42]. Como resultado de estas acciones han sido capacitados más de 1000 trabajadores ocupacionalmente expuestos de las diferentes categorías ocupacionales, de instalaciones radiactivas del país.

La experiencia de los cursos de protección radiológica ha sido extendida a todas las áreas de trabajo del CPHR. Los expertos de la institución han brindado sus conocimientos no solo a nivel nacional, sino también en la región. La capacitación ha alcanzado otras regiones en formato de entrenamientos en el puesto de trabajo y cursos. Actualmente se desarrollan un conjunto importante de cursos para dar cumplimiento a los requerimientos nacionales de capacitación para diferentes categorías ocupacionales dando así cumplimiento a la Estrategia Nacional de Capacitación y Entrenamiento en materia de Protección Radiológica.

2.10. Auditorías y Control de Calidad en la práctica médica

Los primeros avances en el control de calidad en la práctica médica desarrollados por el CPHR comenzaron a finales de los años 90 debido a la instalación de equipos de Co-60 en todo el país para tratamientos oncológicos que lo necesitaban. Los esfuerzos iniciales se enfocaron en la auditoría externa de haces de radioterapia con uso de detectores termoluminiscentes [43]. En este desarrollo participaron el LSCD, el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) y el entonces Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM). Estas técnicas se desarrollaron para condiciones de referencia y más adelante con la adquisición de equipamiento gracias a proyectos internacionales se establecieron en condiciones de no-referencia [44]. En la actualidad con la aparición de técnicas complejas con uso de aceleradores lineales se actualizan las capacidades para dar respuesta a las nuevas necesidades de país.

El control de calidad en radiología diagnóstica tuvo su mayor salto en la primera década de presente siglo coincidiendo con un auge de estas investigaciones a nivel global. El CPHR participó en varios proyectos nacionales e internacionales que fructificaron en el desarrollo de protocolos de control de calidad para el país [22, 45]. El constante desarrollo de las tecnologías de imágenes hace que el CPHR haya establecido un servicio nacional que complementa el trabajo regulador que se desarrolla en el país.

3. Discusión

Para el CPHR ha sido una prioridad en estos 35 años brindar servicios de calidad y competentes. Des-

de finales de siglo pasado varios de los laboratorios como el de vigilancia radiológica ambiental, calibración dosimétrica y dosimetría externa se acreditaron por la norma NC-ISO/IEC 17025 [14]. El mantenimiento de esta condición por más de 20 años ha sido una tarea de gran rigor pero a su vez ha permitido el reconocimiento nacional e internacional de los mismos y su exportación regular en la región. El servicio de dosimetría externa abarca gran parte del universo de trabajadores ocupacionalmente expuestos a campos de radiación fotónica y está desarrollando esta dosimetría para la radiación beta y neutrónica. El LSCD tiene varias de sus capacidades reconocidas por el Buró Internacional de Pesas y Medidas que refieren al CPHR como el instituto nacional designado para mantener los patrones dosimétricos del país. El LVRA garantiza, entre otras cosas, la inocuidad de los alimentos desde el punto de vista radiológico.

La Red Nacional de Vigilancia Radiológica Ambiental ha perfeccionado sus funciones de monitoreo y se ha ampliado a la vigilancia radiológica de la chatarra metálica que se exporta en el país. La respuesta a emergencias radiológicas se ha fortalecido y presenta resultados importantes como los de dosimetría citógenética y dosimetría interna en la evaluación del impacto radiológico en niños de áreas afectadas por el accidente de Chernóbil. Estos estudios son hoy referencia internacional en dosimetría. La gestión de desechos radiactivos se consolida y la automatización de los servicios se realiza de forma acelerada. Las asesorías de protección radiológica siguen apoyando el cumplimiento de los requisitos reguladores en las entidades usuarias de conjunto con las capacitaciones que se brindan a lo largo de país.

La aplicación de técnicas nucleares se incrementa y abarca la evaluación de la sostenibilidad de la tierra y los recursos hídricos, así como el diagnóstico industrial y la gestión ambiental. Las auditorías y control de calidad se diversifican en la práctica de radioterapia y de radiología diagnóstica en correspondencia con la introducción de avanzadas tecnologías en el país.

Todos estos logros aportan importantes contribuciones en la solución de problemas prioritarios del país como la seguridad alimentaria, el enfrentamiento al cambio climático, la salud humana y la exportación de servicios. En la actualidad muchos países de la región han obtenido la asistencia de los expertos cubanos en todas las ramas de accionar del CPHR.

4. Conclusiones

La base científico - tecnológica de la protección y la seguridad radiológica del país es sólida como consecuencia de una eficaz estrategia de trabajo del CPHR en estos años. Hoy la institución es una referencia nacional y regional en seguridad radiológica y aplica tecnologías nucleares con incidencia en la solución de problemas prioritarios del país. Los principales retos en lo adelante son mantener estos resultados con la necesaria renovación generacional de las fuerzas de trabajo del centro y lograr diversificar la actividad de manera tal que cubra las crecientes demandas nacionales.

5. Reconocimiento

Los autores citados en el artículo solo se corresponden con los contribuyentes a la edición del artículo, otros autores de los resultados alcanzados por el CPHR durante este período pueden encontrarse en las referencias bibliográficas.

6. Referencias Bibliográficas

- [1] DÍAZ BERNAL E, MOLINA PÉREZ D. Some characteristics of the TL personal dosimeter used by the CPHR individual monitoring service. *Radiat. Prot. Dosim.* 1999; 85(1-4):163-165.
- [2] MOLINA PÉREZ D, DÍAZ BERNAL E, VERA ROJAS L. Dosimetría de extremidades con dosímetros termoluminiscentes en Cuba. *Memorias del IV Congreso Regional de Seguridad Radiológica y Nuclear*, La Habana, Cuba. Octubre, 1998.
- [3] MANZANO J, DIAZ E, CAPOTE E, MOLINA D, LOPEZ G. Sistema de gestión de datos en dosimetría personal 'DOSIS'. *Memorias V Regional Congress on Radiation Protection and Safety*. Regional IRPA Congress. Recife, Brasil. Mayo, 2001.
- [4] PERNAS R, MOLINA D. Pruebas Tipo al Sistema de Dosimetría Termoluminiscente Automático Adquirido por el CPHR para Dosimetría Personal. *Nucleus*. 2005; (37): 26-30.
- [5] MOLINA D. Programa de aseguramiento de la calidad en el Laboratorio de Dosimetría Externa del CPHR. *Memorias IX Conferencia Internacional. XIX Congreso Nacional sobre Dosimetría de Estado Sólido*. México D.F. Agosto 29 a Septiembre 1, 2006.
- [6] MADARIAGA G, FERNANDEZ IM, WALWYN G, MOLINA D. Valor de la acreditación de los servicios de protección radiológica de ensayo y calibración en Cuba. *Memorias XI Congreso Regional de Seguridad Radiológica y Nuclear*. La Habana, Cuba. 16-20 de abril, 2018.
- [7] MOLINA D. Resultados de la vigilancia radiológica individual de la exposición externa en Cuba en el período 2006-2009. *Nucleus*. 2011; (49): 15-20.
- [8] LÓPEZ BEJERANO GM, ARADO LÓPEZ JO, JOVA SED L. Control de la Contaminación Interna por Radionúclidos en Cuba. Entregado al fondo de manuscritos de la ACC, 1993.
- [9] CRUZ SÚAREZ R, LÓPEZ BEJERANO GM, PLACERES VILLAR C, ARADO LÓPEZ JO, JOVA SED L. Criterios de selección propuestas para el monitoreo de la Contaminación Interna. Aplicación a las prácticas en Cuba. *Memorias del III Congreso sobre Seguridad Radiológica y Nuclear*. Cuzco, Perú. 1996; (I): 178.
- [10] CRUZ SÚAREZ R, LÓPEZ BEJERANO GM, OLIVERA CAN, BECKER PHB. Laboratorio del contador de cuerpo entero en Cuba. Características y resultados de calibración. *Memorias del III Congreso sobre Seguridad Radiológica y Nuclear*. Cuzco, Perú. 1996; (II): 897.
- [11] GARCÍA O, VALDÉZ M, CÁRDENAS J, et. al. Estudios cubanos en niños de áreas afectadas por el accidente de Chernobyl. *Conference Proceeding. One Decade After Chernobyl Summing Up the Consequences*. Vienna, 1996.
- [12] CÁRDENAS J, CRUZ R, GARCÍA O, JOVA L, et. al. Dosimetric and biomedical studies conducted in Cuba of children from areas of the former USSR affected by the radiological consequences of the Chernobyl accident. *IAEA-TECDOC- 958*. 1997.
- [13] RAMOS MACHADO D, YERA SIMANCA Y, LÓPEZ BEJERANO GM, ACOSTA RODRÍGUEZ N. Perfeccionamiento del proceso de estimación de dosis por incorporación de ^{131}I y ^{125}I en el Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones de Cuba. *Memorias X Congreso Regional Latinoamericano IRPA de Protección y Seguridad Radiológica*. Buenos Aires, Argentina. 12 al 17 de abril de 2015.
- [14] Oficina Nacional de Normalización. Norma Cubana. Requisitos generales para la Competencia de los Laboratorios de Ensayo y Calibración. *NC-ISO/IEC 17025*. Oficina Nacional de Normalización, 2017.
- [15] LEDO PEREDA LM, DOMÍNGUEZ LEY O, ALONSO ABAD D, GUIBERT GALA R, RAMOS VILTRE EO. Dispositivo para la adquisición y visualización en tiempo real de la velocidad y dirección del viento en una posta radiológica. *Nucleus*. 2005; (38): 45-49.
- [16] DOMÍNGUEZ LEY O, RAMOS VILTRE EO, PRENDES ALONSO M, ALONSO ABAD D, CAVEDA RAMOS CA. Monitoreo para determinar el contenido de isótopos en precipitaciones. *Nucleus*. 2006; (39): 10-12.
- [17] DOMÍNGUEZ LEY O, KALBER O. Automatización del monitoreo en tiempo real de la tasa de dosis absorbida en aire debido a la radiación gamma ambiental en Cuba. *Nucleus*. 2005; (37): 20-24.
- [18] MANZANO DE ARMAS JF, DOMÍNGUEZ LEY O, FERNÁNDEZ YEARWOOD A, et. al. Automatización de la adquisición de los principales indicadores de monitoreo de la Red Nacional de Vigilancia Radiológica Ambiental. *Memorias del XI Congreso Regional de Seguridad Radiológica y Nuclear*. La Habana, Cuba. 2018. ISBN: 978-959-7231-06-6
- [19] DOMÍNGUEZ LEY O, CAPOTE FERRERA E. Control radiológico de las exportaciones de chatarra en Cuba. *Memorias de la 10^{ma}. Convención Internacional de las Industrias, Metalúrgica, Mecánica y del Reciclaje*. La Habana, Cuba. 2007.
- [20] CAVEDA RAMOS CA, DOMÍNGUEZ LEY O. Medios de divulgación para la prevención de sucesos radiológicos en toda la cadena de reciclaje. *Memorias de la 12ma. Convención Internacional de las Industrias, Metalúrgica, Mecánica y del Reciclaje*. La Habana, Cuba. 2010.
- [21] DOMÍNGUEZ LEY O, CAVEDA RAMOS CA, RAMOS VILTRE EO, et. al. Perfeccionamiento del servicio de vigilancia radiológica en metales. *Memorias del XI Congreso Regional de Seguridad Radiológica y Nuclear*. La Habana, Cuba. 2018.
- [22] International Atomic Energy Agency (IAEA). Implementation of the International Code of Practice on Dosimetry in Diagnostic Radiology (TRS 457): review of Test Results. *Human Health Reports No.4*. Vienna: IAEA, 2011.
- [23] WALWYN SALAS G, BAMBYNEK M, GUTIERREZ S, SELBACH HJ, MORALES J. Proficiency test for calibration of well-type chambers using two types of ^{192}Ir sources. *Nucleus*. 2014; (55): 7-10.
- [24] WALWYN SALAS G, CZAP L, GOMOLA I, TAMAYO GARCÍA JA. Testing the performance of dosimetry measurement standards for calibrating area and personnel dosimeters. *Journal of Instrumentation*. 2016; (11): P07005.
- [25] ALVAREZ ROMERO JT, CABRERA VERTTI MR, GUTIÉRREZ LÓRES S, et. al. Proficiency test of the SSDL-ININ-Mexico for the calibration of well-type chambers with HDR ^{192}Ir sources using two different dosimetry codes of practice for the determination of reference air kerma rate. *Radiation Protection Dosimetry*. 2018; (182): 221-234.
- [26] Oficina Nacional de Normalización. Instrumentos de medición de radiación X y gamma. Método de verificación. Norma Cubana 44: 1999. ICS: 17.040.30
- [27] BÜERMANN L, OBORIN A, DOBROVOSKY J, MILEVSKY V, WALWYN G, LAPENAS A. COOMET.RI(I)-K1 comparison of national measurement standards of air kerma for Co-60 γ radiation. *Metrologia*. 2009; 46(1A): 06015. doi:10.1088/0026-1394/46/1A/06015.
- [28] BÜERMANN L, OBORIN AV, MILEVSKY VS, et. al. COOMET regional comparison of national measurement standards of air kerma for ^{137}Cs radiation at protection level. *Metrologia*. 2014; 51(1A): 06005. doi:10.1088/0026-1394/51/1A/06005.
- [29] BÜERMANN L, WALWYN SALAS G, ROMERO AL. Comparison of the national standards of air Kerma between the PTB and the CPHR for selected x-radiation qualities used in radiation protection, diagnostic radiology and radiation therapy(COOMET. RI(I)-S4). *Metrologia*. 2020; 57(1A): 06005. doi:10.1088/0026-1394/57/1A/06005.
- [30] GARCÍA O, JOHNSON J. Relación entre la dosis de radiación gamma in vitro y las aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos. *Nucleus*. 1988; (4): 20-23.
- [31] GARCÍA O, RAMALHO A, DI GIORGIO M, et. al. Intercomparison in cytogenetic dosimetry among five laboratories from Latin America. *Mut. Res.* 1995; 327(1-2): 33-39.
- [32] GARCÍA O, DI GIORGIO M, RADL A, et. al. The Latin American biological dosimetry network (LBDNet). *Radiation Protection Dosimetry*. 2016; 171(1): 64-69.
- [33] LAMADRID AI, CARDOSO TM, GONZALEZ JE, et. al. Nuevas curvas de calibración para la dosimetría biológica en Cuba. *Nucleus*. 2011; (49): 3-8.
- [34] BENÍTEZ JC, SALGADO MM. Gestión de los desechos radiactivos en Cuba. *Nucleus*. 2005; (37): 55-59.

- [35] SALGADO MM, GONZÁLEZ N, HERNÁNDEZ JM, et. al. Gestión segura de fuentes radiactivas en desuso de categorías 3-5 en Cuba. Memorias del XI Congreso Regional de Seguridad Radiológica y Nuclear. La Habana, Cuba. 16-20 de abril. 2018.
- [36] DÍAZ BERNAL E, VALDÉS RAMOS M, et. al. DOSIS-DFILM: sistema para el control de la información dosimétrica de los trabajadores ocupacionalmente expuestos. En: Protección Radiológica en América Latina y el Caribe. Proyecto ARCAL XVII del OIEA. Lima, Perú. 1996; Vol. II: 886-890.
- [37] VALDÉS RAMOS M, PRENDES ALONSO M, ARNAU A. RASSYN: sistema de gestión de información para el control de los datos de la seguridad y protección radiológica a escala nacional. Nucleus. 2005; (37): 65-70.
- [38] VALDÉS RAMOS M, HERNÁNDEZ A, PRENDES ALONSO M. Evaluación del estado de la gestión de la información relativa a la seguridad radiológica en entidades usuarias de radiaciones ionizantes. Memorias de VIII Congreso Regional de Seguridad Radiológica y Nuclear. I Congreso Latinoamericano del IRPA. Medellín, Colombia, 2010.
- [39] VALDÉS RAMOS M, PRENDES ALONSO M, DE LA FUENTES A, et. al. Banco nacional de dosis ocupacional de la República de Cuba. Principales resultados y experiencias. Memorias del IX Congreso Regional de Seguridad Radiológica y Nuclear - Congreso Regional IRPA. Río de Janeiro, Brasil. Abril, 2013.
- [40] VALDÉS RAMOS M, RIBEIRO DA SILVA C, CRUZ SUAREZ R. RND, Prototipo de Registro Nacional de Dosis para América Latina. Memorias X Congreso Regional Latinoamericano IRPA de Protección y Seguridad Radiológica. Buenos Aires, Argentina. 12 al 17 de abril, 2015.
- [41] CPHR-CNSN. Protección radiológica en la aplicación de las técnicas nucleares. La Habana: CUBAENERGIA, 2002.
- [42] CORNEJO DÍAZ N, HERNANDEZ SAIZ A, CALLÍS FERNANDEZ E, PEREZ REYES Y. Curso nacional de capacitación en seguridad radiológica. Su inserción en el Sistema Nacional de Educación y Entrenamiento. Nucleus. 2005; (37): 45-49.
- [43] GUTIÉRREZ S & WALWYN G. TLD postal quality audits for radiotherapy dosimetry in Cuba: past, present and future developments. Proceedings of an International Symposium on Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry (IDOS). 9-12 November, 2010. Vienna: IAEA, December, 2011.
- [44] GUTIÉRREZ S & WALWYN G. Implementation on methodology for TLD postal dosimetry audit of radiotherapy photon beams in-non-reference conditions in Cuba. Proceedings of World Congress 2009 on Medical Physics and Biomedical Engineering. Munich, Germany. September 7-12, 2009.
- [45] MARTINEZ GONZALEZ A, MACHADO A, DE LA MORA MACHADO R, et. al. Application of the new international code of practice for dosimetry in diagnostic radiology to conventional exams. XII International IRPA Congress. Buenos Aires, Argentina. October, 2008.

Recibido: 26 de junio de 2020

Aceptado: 23 de julio de 2020

25 años de CENTIS. Pandemia y Radiofármacos

Cruz Arencibia J; Leyva Montaña R; Morín Zorrilla J.

Centro de Isótopos (CENTIS)

jcruz@centis.edu.cu

Resumen

Próximo a su 25 aniversario CENTIS reflexiona sobre su quehacer en el contexto de los trastornos que causa la COVID-19. Con ese propósito se examinan el estado de la medicina nuclear y la radiofarmacia antes y durante la epidemia y sus perspectivas de desarrollo. La producción global de radiofármacos continúa siendo una industria consolidada y aunque la pandemia afecta a esta esfera, la presencia de otras enfermedades no cesa, por lo que los servicios de medicina nuclear esenciales y críticos siguen siendo necesarios. Se espera su paulatina reapertura y que se retome con más fuerza la investigación, dado que la COVID-19 es tan compleja y se asocia a tantos factores que constituye, en perspectiva, terreno virgen para las técnicas diagnósticas en medicina nuclear. Ha de permanecer asimismo el papel de los radiofármacos terapéuticos en un grupo importante de enfermedades, en cáncer sobre todo. El Centro de Isótopos pone por ello énfasis tanto en la consolidación, bajo buenas prácticas, de la producción y el suministro de radiofármacos, como en el desarrollo de nuevos productos. Ambos aspectos se basan principalmente en dos radionúclidos: Tc-99m e Y-90.

Palabras clave: radiofarmacos; radisotopos; tecnecio 99; itrio 90; coronavirus; usos terapeuticos; produccion de isotopos

25 years of CENTIS. Pandemic and Radiopharmaceuticals

Abstract

Close to its 25th anniversary, CENTIS evaluates its work in the context of the disorders triggered by COVID-19. For this purpose, the situation of nuclear medicine and radiopharmacy, before and during the epidemic and their current development prospects is examined. The production of radiopharmaceuticals continues to be a consolidated global industry and although the pandemic affects this area, the presence of other diseases does not cease, so essential and critical nuclear medicine services are still needed, therefore its gradual reopening is expected. In addition, research will be taken with more strength, given that COVID-19 is so complex and associated with so many factors that it constitutes virgin terrain in perspective for diagnostic techniques in nuclear medicine. The role of therapeutic radiopharmaceuticals in an important set of diseases, especially cancer, will also remain. As a result, the Isotope Center focus its attention under good management practices, on the consolidation of the production and distribution of radiopharmaceuticals and in the development of new products. Both aspects are mainly based on two radionuclides: Tc-99m and Y-90.

Key words: radiopharmaceuticals; radioisotopes; technetium 99; yttrium 90; coronaviruses; therapeutic uses; isotope production

Introducción

Próximo a sus veinticinco años de existencia se impone, como es usual, una reflexión sobre el quehacer del Centro de Isótopos (CENTIS). En aniversarios anteriores se examinaron avances, dificultades, perspectivas, siempre, y justamente, con un trasfondo optimista, reconfortante, de reafirmación. Esta vez el análisis se ve signado por las dosis de incertidumbre causadas por la COVID-19, infección altamente transmisible y patogénica, causada por el nuevo tipo de coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2, extraído e identificado de muestras del tracto respiratorio inferior de varios pacientes en Wuhan, China, en diciembre del pasado año. La aparición,

desarrollo y efectos de esta pandemia ha trastornado toda la actividad humana: salud, convivencia, estatus. Aunque global, ese síndrome de desequilibrio se expresa de manera diferente según área geográfica, país, prosperidad económica y cultura en su sentido más amplio. Se plantea que para todo campo del quehacer humano existirá un antes y un después de la pandemia, a lo que no escapa la producción y distribución de radiofármacos. Por lo tanto más que un recuento de celebración, es imprescindible un exhaustivo análisis de las realidades, a fin de encontrar el camino más acertado para el centro. En ese sentido lo primero es examinar en qué medida la medicina nuclear y la radiofarmacia, han de afectarse en estas circunstancias.

Situación antes de la pandemia

Un aspecto que caracteriza la dinámica de uso de los radiofármacos es la evolución del mercado en término de valores y su relación con las principales patologías y productos. Varias firmas se dedican a realizar este tipo de pronósticos con el objetivo de ofertarlos a las compañías productoras y comercializadoras. Sus análisis se basan fundamentalmente en:

- Productos establecidos con autorización de venta por los órganos reguladores
- Productos en fases avanzadas de ensayos clínicos y/o con autorización limitada de mercadeo
- Productos para ser usados por primera vez

Diferentes estudios de este tipo estimaron que el mercado de radiofármacos alcanzó en 2019 un valor total entre 4,1 y 6,0 MMUSD. Para los próximos 5-7 años se pronostica un ritmo de crecimiento anual combinado (RCAC) entre 4 y 5 %, por lo que para el 2025 pudiera alcanzar los 7,5 MMUSD. En un reporte dedicado específicamente a la industria de radiofármacos para tomografía de emisión de fotón único (SPECT, siglas en inglés) se indica que esta es altamente competitiva debido a la gran fragmentación del mercado y que se ve frenada por los requerimientos regulatorios de instalación y operación y se da un RCAC de 5,6 % hasta el 2025. Todas las evaluaciones resaltan el crecimiento en la línea de los radiofármacos terapéuticos, basados fundamentalmente en emisores beta, con un RCAC del 13,7%, lo que se asocia a los prometedores resultados obtenidos en la última década con varios productos, tanto en uso rutinario como en ensayos clínicos. Algunas referencias señalan un crecimiento de los radiofármacos basados en emisores alfa, lo que puede estar asociado al número de ensayos clínicos que se desarrollan en esa línea.

Por países el mercado de EE.UU. se valora alcance 1,6 MMUSD en el presente año y representa el 27% del valor total. China es uno de los países que más crece, con un RCAC estimado del 11% hasta el 2027. De acuerdo con los pronósticos todas las regiones crecen en ese periodo.

Entre las principales firmas comercializadoras de radiofármacos se señalan: Cardinal Health (EE.UU.); GE Healthcare (EE.UU.); Curium (Francia); Lantheus Medical Imaging (EE.UU.); Bayer AG (Alemania); Bracco Imaging S.p.A. (Italia); Eczacýbabý-Monrol Nuclear Products (Turquía); Nordion Inc. (Canadá); Advanced Accelerator Applications (Francia) y NTP Radioisotope (Sudáfrica).

En cuanto a Latinoamérica y el Caribe, y según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicados en el 2019, en esta región viven algo más de 640 millones de personas, concentradas en más de un 80 % en áreas urbanas con una expectativa de vida ligeramente superior a los 75 años. En los últimos 25 años se constata envejecimiento poblacional y cambios en el estilo de vida, lo que ha dado lugar a un incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas que afectan a la población anciana, con la incidencia que esto tiene en la salud pública. Según datos de la propia organización

las enfermedades no transmisibles (las cardiovasculares, en primer lugar la cardiomiopatía isquémica, y varios tipos de cáncer (pulmón, próstata, mama y cérvix, fundamentalmente) son la principal causa de muerte en la región. Los cambios epidemiológicos y demográficos que tienen lugar generan la necesidad de procedimientos de medicina nuclear diagnósticos y terapéuticos para ofrecer manejo costo-efectivo de enfermedades prevalentes, particularmente las relacionadas con el cáncer y el sistema cardiovascular. Para el mercado de radiofármacos se estima un RCAC de 12,4 % y debe alcanzar los 1,53 MMUSD en el 2024.

Entre los factores específicos que influyen en el mercado en la región, están la creciente urbanización, la ausencia o debilidad de estandarización e incompleto conocimiento de las nuevas tecnologías. Los procedimientos más comunes son los estudios de hueso y cardiacos por SPECT con ^{99m}Tc , que representan un 30 y 21 % respectivamente, a los que siguen los endocrinos y los renales. Los estudios de tomografía de emisión positrónica (PET, siglas en inglés) crecen con rapidez, siendo alrededor del 4 % de todos los estudios de medicina nuclear. La detección de nódulo centinela es aceptada cada vez más entre oncólogos y cirujanos. Las aplicaciones terapéuticas alcanzan un 6 %, principalmente ^{131}I para el tratamiento de hipertiroidismo y cáncer de tiroides. Crece el uso de nuevos agentes como [^{131}I]m-Iodobencilguanidina (MIBG- ^{131}I), análogos de somatostatina marcados con ^{177}Lu o ^{90}Y para tumores neuroendocrinos (TNE), anticuerpos monoclonales-antiCD20 marcados con ^{131}I e ^{90}Y para linfoma y ^{223}Ra para dolor óseo en tumores de próstata metastásicos resistentes a la castración.

Motores y restricciones del mercado

Los siguientes aspectos se estima influyan en el mercado:

- Crece la prevalencia del cáncer y las enfermedades cardiovasculares (envejecimiento poblacional, malos hábitos alimentarios, mayor número de obesos), lo que incrementa la demanda de diagnósticos precisos y de tratamientos adecuados.
- Aumento del reconocimiento de los beneficios del empleo de los radiofármacos
- Avances tecnológicos que permiten el uso de péptidos y anticuerpos monoclonales radiomarcados en el diagnóstico y tratamiento de tumores malignos.
- Rigurosas guías regulatorias y elevado costo del equipamiento
- Vida media de los radionúclidos, que influye en la disponibilidad

Examinaremos el aspecto regulatorio por su connotación e importancia. En los últimos años, se han desarrollado varios radiotrazadores y terapias con radionúclidos. Se aprecia un renacimiento en la medicina nuclear y la imagen molecular en la capacidad de obtener imágenes y tratar las neoplasias, sobre todo de origen neuroendocrino y de próstata. Para llevar un

nuevo medicamento desde el laboratorio hasta el servicio clínico y ayudar a los pacientes garantizando su seguridad, se deben cumplir estrictas normas. Sin embargo, las diferencias en los requisitos reglamentarios, a menudo basados más en políticas jurisdiccionales que en evidencia científica, pueden obstaculizar la cooperación global, aumentar los gastos y retrasar el progreso en este campo. En un esfuerzo por superar estas diferencias, las organizaciones profesionales de medicina nuclear, los reguladores y las agencias internacionales han comenzado a identificar elementos comunes en las regulaciones con la mira puesta en la armonización.

Es así que las autoridades reguladoras, tanto en los EE.UU. como en Europa, han reconocido la necesidad de un enfoque más específico para los radiofármacos en el camino desde el desarrollo preclínico hasta la aplicación clínica. Recientemente la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, siglas en inglés) de EE.UU. ha emitido nuevos documentos de orientación reglamentaria dirigidos a establecer los requisitos de estudios no clínicos de los radiofármacos en desarrollo. En el caso de los radiofármacos para diagnóstico una nueva guía ayuda a los patrocinadores a facilitar la realización oportuna de ensayos no clínicos, reduciendo el uso de animales y de otros recursos y proporciona recomendaciones para un camino hacia el desarrollo completo de fármacos hasta la autorización de comercialización. Para ello se tiene en cuenta que cuando se emplean como agentes diagnósticos los radiofármacos tienen características únicas, incluida la en extremo baja masa (en el rango de nanogramos a microgramos), no efectos farmacológicos y baja incidencia de efectos adversos y una pequeña vida útil. Para los radiofármacos terapéuticos se discute la necesidad de evaluar la toxicidad de la administración sistémica del ligando y la debida a la radiación. La FDA ha reconocido asimismo, que los modelos animales no reflejan con frecuencia la biodistribución en humanos y que los estudios de toxicidad en animales se benefician de estudios iniciales en humanos para coleccionar información de distribución biológica y dosimetría. De acuerdo a esa forma no ortodoxa se favorecieron las aprobaciones de ^{11}C -colina, ^{18}F -fluciclovina (Axumin) y ^{68}Ga -DOTATATE. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), por su parte, evalúa con sus miembros guías que describen nuevas vías para las pruebas de seguridad preclínicas. Esto demuestra que se avanza en una dirección similar, enfocando y refinando los requisitos preclínicos de datos de seguridad para los radiofármacos diagnósticos y terapéuticos.

Otro aspecto en el que se ha trabajado es el relacionado con el reconocimiento de los ensayos clínicos multirregionales, como evidencia para respaldar la aprobación de comercialización de nuevos medicamentos. Las recientes aprobaciones por parte de la FDA de F-18 Axumin en 2016 y Ga-68 Netspot® en 2017, se basaron en datos de ensayos clínicos en otros países, lo que constituye un cambio de paradigma importante de los requisitos históricos de la recopilación de datos de ensayos clínicos específicos del país. Un ejemplo de esto es el ensayo clínico multiregional Vission-Trial, mediante el

cual se evalúa el nuevo radiofármaco terapéutico ^{177}Lu -PSMA-617 para el tratamiento del cáncer de próstata. En esta línea los EE. UU. emitieron en julio de 2018 la "Guía de Principios Generales E17 para la Planificación y Diseño de Ensayos Clínicos Multirregionales (MRCT)" para la Industria. Entre otros aspectos esta guía incluye la aceptabilidad de los datos de las presentaciones regulatorias globales (siempre que cumplan con los requisitos establecidos en la misma), lo que podría reducir los costos durante los ensayos clínicos y acelerar el desarrollo de nuevos radiofármacos.

Un enfoque de trabajo conjunto de las instituciones industriales y académicas con el órgano regulador debe ser el futuro del desarrollo de radiofármacos, por su contribución a la reducción de los costos y favorecer la comercialización.

Análisis durante la pandemia y expectativas post pandemia

En abril del presente año se indicaba que la COVID-19 afectaría negativamente el volumen de estudios de imagen, el tratamiento del cáncer y la investigación con técnicas nucleares. Se anticipaba un decrecimiento de 50-70 % durante un período mínimo de 3-4 meses en dependencia de la ubicación y la severidad de la pandemia en cada región. El enfrentamiento a la enfermedad ha dado lugar, en efecto, a retrasos en los estudios de imagen en cáncer, que puede crear una oleada en el futuro, ya que las instituciones tratan de reprogramar a los pacientes. Como no cesa la presencia de otras enfermedades, en las que los procedimientos de medicina nuclear son imprescindibles, desde los inicios de la pandemia el OIEA sugirió que debían identificarse y priorizarse los procedimientos diagnósticos y terapéuticos esenciales y posponerse los que no lo son y las actividades de investigación. Para ello debía mantenerse, en lo posible, la operación ininterrumpida de los ciclotrones y con ello la provisión de radiofármacos PET a los pacientes oncológicos y, que en un escenario de escasez de estudios SPECT por razones logísticas, sería útil explorar aplicaciones clínicas adicionales de PET, incluyendo las cardíacas, neurológicas y estudios de infección e inflamación. Como parte de estos trabajos el OIEA y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron el manual "*COVID-19 Pandemic: Technical Guidance for Nuclear Medicine Departments*" con propuestas de medidas organizativas y de flujos de proceso para garantizar la seguridad del personal médico y de los pacientes durante la ejecución de los estudios por medicina nuclear.

Por otro lado en el manejo de la COVID-19 los servicios de radiología se enfrentan a estudios complejos de pacientes altamente infectados. La radiología está siendo usada como método más rápido de identificación de la presencia de opacidades típicas en pulmones como indicador de una posible infección con COVID-19. La imagen es a su vez el método más fidedigno para monitorear el curso del tratamiento, progreso y recesión de los pacientes hospitalizados. En los días iniciales los clínicos italianos usaban placas de tórax para evaluar si

sus pacientes tenían COVID-19, pero se movieron a la tomografía axial computarizada (TAC) y también al ultrasonido (US) en cuerpo de guardia, siguiendo la experiencia china. En fecha más reciente, junio, se valora que los estudios de tórax en equipos portátiles de rayos X son con frecuencia los primeros en realizarse a pacientes sospechosos de COVID-19. La TAC de tórax es más sensible y puede determinar mejor la enfermedad temprana, rastrear anomalías pulmonares, encontrar enfermedad concurrente en pacientes con comorbilidades e identificar tromboembolismo pulmonar. El US de tórax ha probado ser una herramienta útil en salas de emergencia y se ha utilizado en el diagnóstico de coágulos sanguíneos y para evaluar el riesgo de trombosis a causa de la enfermedad. La ecocardiografía ha comenzado a ser empleada con intensidad para evaluar trombosis venosa profunda y superficial en pacientes de COVID-19. En relación a la medicina nuclear reportes de PET/TAC muestran hallazgos radiológicos asociados a captación de 2-[¹⁸F] fluoro-2-desoxi-d-glucosa ([¹⁸F] (¹⁸F-FDG), por lo que se considera la modalidad pueda ser usada para monitorear la respuesta a tratamiento, predecir pronóstico y en el seguimiento a mediano-largo plazo de los efectos de la enfermedad.

Hasta hace poco se presumía que la pandemia estaba en transición. Algunos países y regiones experimentaron un descenso en el número de nuevos casos y muertes asociadas a la COVID-19, en otros se flexibilizó o liberó parcialmente el confinamiento. Se ha visto que no conviene apartarse demasiado de las sencillas medidas que han resultado efectivas. No obstante a partir de mejoras en la seguridad de uso, conviene reevaluar el aporte que pueden hacer los servicios esenciales de medicina nuclear, para lo que es importante definir en este contexto el “cómo y cuándo” retornar a la normalidad, o tal vez a la “nueva normalidad”.

Con relación al futuro del mercado de radiofármacos varios reportes de las empresas de pronóstico, de reciente aparición, reiteran valoraciones y cifras anteriores. Se puede por ello considerar que a pesar de la crisis de COVID-19, el mercado global de radiofármacos continúe creciendo a un RCAC superior al 7 % durante el período 2020-2027.

Principales patologías y radiofármacos

Teniendo en cuenta distintas características regionales, en los pronósticos examinados hay coincidencia en factores que favorecen o afectan el mercado, así como en las patologías a diagnosticar o tratar y, en buena medida, en los radiofármacos a emplear. En diagnóstico los principales son: radiofármacos a base de ^{99m}Tc para SPECT y ¹⁸F-FDG para PET, dirigidos a enfermedad coronaria, enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama y metástasis óseas. En los terapéuticos, ¹³¹I para el tratamiento de hipertiroidismo y cáncer de tiroides, compuestos de ⁹⁰Y en Linfoma no Hodgkin, ¹⁷⁷Lu tumores neuroendocrinos y ²²³Ra en tratamiento del dolor por metástasis óseas.

A continuación un acercamiento a los principales radionúclidos y radiofármacos.

^{99m}Tc

El ^{99m}Tc mantiene su rol en las aplicaciones de diagnóstico por imagen, pues se usa en alrededor del 80 % de los procedimientos de medicina nuclear en el mundo, el 50 % en EE.UU., con 40,000-50,000 estudios diarios. Domina la imagen de perfusión miocárdica para enfermedad de las arterias coronarias debido a la alta prevalencia de esa enfermedad y las cantidades relativamente elevadas de ^{99m}Tc necesarias para los estudios. Una segunda aplicación mayor es la imagen de cuerpo entero para diagnóstico de metástasis óseas y en menor grado lesiones óseas benignas como inflamación. Otras aplicaciones incluyen la imagen de nódulo centinela antes de cirugía de mama o melanoma, así como imagen de tiroides, pulmón y riñón.

Los avances en la química de coordinación del tecnecio en los últimos 20 años, en combinación con las recientes mejoras en las tecnologías de detección y algoritmos de reconstrucción de la SPECT, favorecen que los radiofármacos de ^{99m}Tc continúen jugando un papel primordial en la medicina nuclear. Un ejemplo de esto son los diferentes radiofármacos de ^{99m}Tc para la imagen por SPECT del cáncer de próstata basados en el marcador Antígeno de membrana prostático específico (PSMA). Existen numerosos reportes que avalan que el ^{99m}Tc-PSMA puede proporcionar una opción de imágenes moleculares que ayuden al diagnóstico inicial del cáncer de próstata y al manejo del paciente mediante el control de la progresión de la enfermedad. Estudios comparativos evaluando la sensibilidad diagnóstica del ⁶⁸Ga-PSMA por PET/CT y ^{99m}Tc-HYNIC-PSMA por SPECT/CT en pacientes con cáncer de próstata han concluido que, a pesar del segundo tener menor sensibilidad, puede ser útil para la detección de lesiones, la planificación de cirugía radioguiada y de la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA en aquellos lugares donde no esté disponible la tecnología PET-TAC.

Como es conocido el ^{99m}Tc se obtiene a partir de la desintegración del molibdeno-99 al eluir sistemas generadores de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc. En la última década se han producido interrupciones en el suministro de ⁹⁹Mo, con mayor o menor incidencia en la disponibilidad del radionúclido. En busca de soluciones a situaciones como esta se han desarrollado diferentes proyectos con vistas a garantizar la disponibilidad del mismo. En julio de 2017 representantes de 17 países productores o con planes de producir ⁹⁹Mo, se reunieron para examinar diferentes aspectos del suministro global de ⁹⁹Mo. Cuatro grandes compañías radicadas en Australia, Bélgica, Holanda y Sudáfrica dominan el mercado global, aunque existen otros suministradores menores, como los localizados en Argentina y Rusia, que planean extender la producción. Todos estos fabricantes basan sus procesos en la obtención del ⁹⁹Mo a partir de la fusión del ²³⁵U, empleando blancos de alto o bajo enriquecimiento, aunque se prefiere, por consideraciones políticas, esta última variante y la mayoría de las compañías transitan hacia esta forma actualmente.

Asimismo se han evaluado nuevas rutas de producción con resultados alentadores gracias a los esfuerzos de investigación de los últimos 10 años. Como estrategias alternativas para la producción de molibdeno-99

están el uso de aceleradores lineales, donde una fuente de molibdeno-100 se irradia con rayos gamma, en la reacción de ^{100}Mo (γ , n) ^{99}Mo y la producción directa de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en ciclotrones, que involucra el bombardeo de protones de una fuente sólida de ^{100}Mo en la reacción de ^{100}Mo (p, 2n) $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Un ejemplo de estos resultados es la aprobación por la FDA, en el año 2018, del sistema RadioGenix®, un generador de Tc-99m fabricado a partir de ^{99}Mo no producido a partir de la fusión del ^{235}U . El sistema RadioGenix® de NorthStar Medical Radioisotopes, LLC es el primer y único proceso no basado en uranio para la producción de tecnecio-99m aprobado en los Estados Unidos en más de 25 años. Todo ello confirma la importancia del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para la medicina nuclear y que, en principio, cabe esperar un suministro estable del mismo.

Radiofármacos PET- ^{18}F -FDG

La ^{18}F -FDG, análogo de la glucosa marcado con ^{18}F , es el radiofármaco emisor de positrones más conocido, tanto en el campo clínico como preclínico, y actualmente representa el 95% de los estudios con PET. Este producto continúa siendo la primera opción de radiofármacos PET para el diagnóstico de tumores. La imagen de cuerpo entero con ^{18}F -FDG-PET/CT es usada para esos fines en todo el mundo, aportando alta especificidad y sensibilidad en varios tipos de cáncer, por lo que tiene un importante número de aplicaciones. Como no es un radiotrazador específico de enfermedad maligna, resulta de menor utilidad en algunos casos: evaluación de lesiones dentro o en la proximidad de tejidos de alta actividad metabólica como cerebro, en cánceres muy diferenciados y de crecimiento lento como próstata, tumores neuroendocrinos, carcinoma hepatocelular, y en la distinción entre procesos malignos e inflamatorios. Esta circunstancia y la creciente demanda de radiofármacos para caracterizar de manera específica la biología del tumor, han dado lugar al desarrollo de nuevas moléculas marcadas con ^{18}F , las que se cuentan por centenares, algunas de ellas como alternativas efectivas a radiofármacos con radionúclidos de menor vida, y otras por aplicaciones que complementan las de ^{18}F -FDG. Así por ejemplo, la ^{11}C -metionina se indica en el diagnóstico de tumores cerebrales para determinar el grado, la extensión y para evaluar la respuesta a la terapia. La ^{18}F -Fluoro-Fenilalanina es una alternativa fluorada. La FET, ^{18}F -Fluoroetiltirosina ha dado resultados similares a ^{11}C -metionina en la investigación de una población de pacientes con distintos tumores cerebrales. ^{11}C -colina ha sido usada para tumores de próstata, así como la ^{18}F -Fluorometilcolina, el fluorado correspondiente. La ^{11}C -timidina permite evaluar in vivo la proliferación celular y por extensión el crecimiento tumoral, la reducción del tumor en repuesta al tratamiento, lo que no da la ^{18}F -FDG, pero sí la ^{18}F -Fluorotimidina (FLT). Este radiofármaco correlaciona mejor con el crecimiento de tumores pulmonares que la ^{18}F -FDG. FLT es aplicable a pulmón, mama, esófago, sistema gastrointestinal, cerebro y linfoma. ^{18}F -FLT-PET permite también visualizar sarcomas de tejidos blandos y diferenciar entre los de bajo y alto grado. Sin embargo se ha observado menor captación

en varios tumores sólidos en comparación con ^{18}F -FDG, lo que hace a este último radiofármaco superior en la detección de sitios de manifestación de los tumores.

Como se ha indicado ^{18}F -FDG no es un radiotrazador tumor específico. Puede acumularse de manera significativa en infecciones virales, bacterianas y fúngicas, lo que puede dar lugar a falsos positivos en el rastreo de cáncer. Otros trazadores considerados marcadores de proliferación pueden ayudar a mejorar el diagnóstico diferencial de tumor e inflamación. Aunque la proliferación celular es clave en los procesos malignos, también puede tener lugar en procesos benignos como ciertas formas de infección e inflamación. Por esta razón, la especificidad tumoral del PET no alcanza el 100 %. Los marcadores de proliferación celular no deben ser considerados como sustitutos de ^{18}F -FDG, sino como adiciones útiles, que pueden mejorar la especificidad diagnóstica e información biológica para el planeamiento de la terapia y el monitoreo de la respuesta a esta.

La hipoxia tumoral aumenta la radioresistencia y en algunos tumores la quimioresistencia, y las recidivas después de cirugía se atribuyen a hipoxia. El PET con ^{18}F Fluoromisonidazol se utiliza antes y después del tratamiento.

La ^{18}F -DOPA se ha usado por varios años en imagen de la enfermedad de Parkinson y mantiene su papel en el diagnóstico de feocromocitoma, tumores carcinoides y cáncer medular de tiroides. En la enfermedad de Alzheimer, responsable del 60-80 % de todas las demencias, la imagen puede obtenerse con los fluorados ^{18}F -florbetapir, ^{18}F -flutametamol, y ^{18}F -florbetaben, aprobados por la FDA, que indican si un paciente presenta placas amiloideas y es por tanto más susceptible de contraer la enfermedad. No obstante se mantiene el uso de ^{18}F -FDG en enfermedad de Alzheimer, incorporada a los esquemas de reembolso por algunos seguros médicos en EE.UU. La ^{18}F -FDG es de gran utilidad también en investigación de la enfermedad cardíaca y se considera un estándar de oro en la determinación de viabilidad miocárdica.

Aun cuando se utilizan radiofármacos de radionúclidos de corta vida, como ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , la ^{18}F -FDG es la opción primera y como tendencia se imponen los derivados fluorados.

Radiofármacos terapéuticos

Las patologías tratadas de manera regular con radiofármacos terapéuticos son: cáncer de tiroides, hipertiroidismo, dolor óseo metastásico, linfoma no Hodgkin (LNH) y tumores neuroendocrinos.

El ^{131}I -NaI continúa siendo utilizado en cáncer de tiroides y enfermedad de Graves. Aporta también a los pronósticos de crecimiento del mercado, la aprobación en EE.UU. en el año 2018 de una nueva formulación de la ^{131}I -MIBG terapéutica para el tratamiento de pacientes (adultos y niños mayores de 12 años) positivos a transporte de noradrenalina mediante gammagrafía con el preparado diagnóstico (^{123}I - ^{131}I -MIBG diagnóstica) en feocromocitomas y paragangliomas no resecables,

avanzados localmente o metastásicos y que requieran terapia anticancerosa sistémica.

El dolor óseo metastásico es un problema de salud. Entre el 64 % y el 80 % de los pacientes con tumores sólidos desarrollan enfermedad ósea metastásica (EOM), siendo los tumores de mama, pulmón y próstata los que lo hacen con mayor frecuencia. Las metástasis óseas pueden dar lugar a compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas, a fracturas patológicas, a hipercalcemia y a dolor severo. Se estima que hasta el 79 % de los pacientes con metástasis óseas experimentan dolor severo antes del tratamiento paliativo. A partir de los éxitos de $^{89}\text{SrCl}$ y $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, la FDA aprobó en el 2013 el único radiofármaco basado en un emisor alfa existente en el mercado, el Xofigo® (dicloruro de ^{223}Ra) Radio) de la Bayer AG. Está indicado en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, metástasis óseas sintomáticas y desconocida enfermedad visceral metastásica. Ha probado mejorar la supervivencia y renovado el interés por desarrollar nuevos agentes radioterapéuticos. Sin embargo deben gastarse unos \$70,000 USD por ciclo de tratamiento y su disponibilidad es limitada. Estudios realizados con otros radiofármacos, indican que su uso en el tratamiento del dolor en la EOM, teniendo en cuenta el universo de pacientes a tratar, es decir, la prevalencia de la enfermedad, así como la valoración de los efectos secundarios, puede resultar costo-efectivo.

Linfoma no Hodgkin (LNH): Dos radiofármacos se han utilizado en su tratamiento, el ^{90}Y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin), aprobado en febrero 2002 y el ^{131}I -Tositumomab (Bexxar) aprobado por la FDA en 2003 y ya retirado del mercado por razones comerciales. En el primer caso se usa ^{111}In Ibritumomab Tiuxetan para SPECT con fines dosimétricos. El Zevalin cuesta ~30,000 USD con buenos resultados, sobre todo como complemento de la quimioterapia específica. Algunas referencias sobre el manejo futuro de los LNH indican una nueva generación de anticuerpos Anti CD20 (totalmente humanizados) acoplados a emisores alfa. En un trabajo ^{211}At -Astatato conjugado a un anticuerpo monoclonal anti-CD20 erradica linfoma a células B diseminado en un modelo de ratón.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son como regla neoplasias relativamente raras, bien diferenciadas, con baja respuesta a quimioterapia. Se manifiestan con sobreexpresión de los receptores de somatostatina y norepinefrina. La EMA en 2017 y la FDA en 2018 aprobaron el primer radiofármaco para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) positivos a receptores de somatostatina, el Lutathera® (^{177}Lu -DOTATATE), que combina el radionúclido ^{177}Lu , un emisor beta de energía media, con un péptido análogo de somatostatina, el DOTATATE, haciendo llegar así radiaciones ionizantes específicamente a células tumorales que expresan receptores a somatostatina. Da lugar a significativo alivio de los síntomas y mejora la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con tumores metastásicos. Desde que recibiera la aprobación de la FDA, se ha realizado un tremendo esfuerzo por

introducir esta promisorio terapia en las instituciones de EE.UU. Ello ha de continuar influyendo en los valores del mercado, en los próximos años, dado el costo del tratamiento, 4 Dosis de Lutathera ~200,000 USD, sólo para el radiofármaco. Para la selección y evaluación de pacientes para tratamiento con ^{177}Lu -DOTATATE se emplea la imagen de receptores a somatostatina por PET con ^{68}Ga - DOTATATE, aprobado por la FDA en 2016, aunque también se ha usado ^{111}In Pentetreótido en SPECT.

El ^{90}Y -DOTATATE se ha investigado como opción al producto marcado con ^{177}Lu o en un coctel de ambos radiofármacos. Se reportó alivio de síntomas y reducción de masa tumoral en 46 pacientes con TNE tratados entre 2005–2010. Resultó asimismo relativamente seguro y eficaz en paliación en 60 pacientes con TNE-GEP con enfermedad progresiva, extensiva y sintomática. Puede constituir una alternativa en lugares con disponibilidad del radionúclido.

Un campo promisorio en el que se trabaja es el de los radiofármacos teranósticos, por el impacto que tienen en el cuidado de los pacientes. Un novedoso par teranóstico: ^{64}Cu diagnóstico por PET/ ^{67}Cu β - terapia es un ejemplo de esto. Recientemente se ha ensayado un péptido marcado con ^{64}Cu , el SARTATETM, el cual mostró mayor retención y afinidad por los receptores sstr-2, que el ^{64}Cu -DOTATATE, lo que lo hace un buen candidato para el diagnóstico por PET de los TNE. El ^{67}Cu es considerado potencialmente útil en radioinmunoterapia, un radiofármaco de este radionúclido, el ^{67}Cu -SARTATE, se encuentra en ensayos clínicos para meningioma y TNE. Así mismo la firma Clarity Pharmaceuticals recién anunció la aprobación por la FDA de un nuevo ensayo clínico con $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ -SARTATETM para evaluar el efecto del radiofármaco en pacientes pediátricos con neuroblastoma. A partir de los resultados obtenidos se espera un incremento de la demanda de ambos radionúclidos, aunque su disponibilidad es limitada.

Escenario posible de CENTIS

El país ha trazado una línea de recuperación post COVID-19, donde se espera se restablezcan todos los servicios de salud, incluida la medicina nuclear, por lo que se requiere garantizar el suministro de los radiofármacos y los servicios asociados que el centro ofrece.

Entre los radionúclidos, el Tc-99m continúa siendo el principal actor en la medicina nuclear diagnóstica del país, por lo que es esencial, asegurar su suministro sostenible. Para ello, entre otras actividades, se lleva a cabo una obra para la producción de generadores de Mo-Tc en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que debe comenzar a prestar servicio en el año 2021. Es asimismo imprescindible mantener el suministro, basado fundamentalmente en la producción local, de los liofilizados para marcaje con Tc-99m que garanticen las principales aplicaciones de este radionúclido. En la línea de diagnóstico debe mantenerse la importación de radiofármacos para linfografía, detección de ganglio centinela, estudios pulmonares, cerebrales e infecciones y buscar vías para el establecimiento de su producción en el centro.

Otra línea asociada a este radionúclido puede ser potenciar su uso en los ensayos clínicos de las nuevas biomoléculas (AcMo y péptidos) de producción nacional. Los campos en rápida expansión de la medicina personalizada y el desarrollo biofarmacéutico comercial han generado un gran número de ensayos clínicos. Además de los objetivos tradicionales de estos estudios de evaluar la seguridad y la eficacia de los radiofármacos, con el objetivo final de obtener una autorización de comercialización, es posible emplear los radiofármacos como una herramienta de investigación para estudiar el análogo de un fármaco no radiactivo, para seleccionar pacientes para un ensayo clínico específico de un fármaco no radioactivo y / o evaluar la respuesta del fármaco en una población de pacientes específica. Ello se vería favorecido por la instalación en breve en la Dirección de Investigaciones Clínicas de CENTIS de un equipo de imagen híbrida SPECT/TAC, que aportaría a los estudios sensibilidad y especificidad y por tanto, a la fiabilidad de los resultados.

Teniendo en cuenta las capacidades tecnológicas existentes otro aspecto a valorar es la posibilidad de producir medicamentos a pequeña escala, por ejemplo solo para ensayos clínicos, para lo que sería necesario una evaluación conjunta con el órgano regulador cubano de los requisitos a cumplir teniendo en cuenta las tendencias internacionales en este campo.

En la línea de radiofármacos terapéuticos y en función de los radionúclidos disponibles se continuará trabajando en:

- I-131, en solución oral y cápsulas. Está prevista la adquisición de una instalación para la fabricación de cápsulas de ^{131}I en condiciones de BPF.
- MIBG-I-131, retomar la fabricación y el suministro, incrementando la actividad específica del radiofármaco para evitar posibles efectos adversos debido al exceso de MIBG no marcada.
- Y-90. A partir de las capacidades de producción de Y90 instaladas, se impone evaluar la introducción de radiofármacos de interés, lo que debe estar acompañado de una labor conjunta con el órgano regulador sanitario como premisa permanente de trabajo en esa línea.
- Reactivar el suministro de radiofármacos para el tratamiento del dolor óseo metastásico con productos asequibles y seguros.
- Reactivar la fabricación de suspensiones radiactivas para radiosinoviortesis, ya sea basadas en ^{32}P , ^{90}Y o a partir de radionúclidos importados.

Conclusiones

- La producción global de radiofármacos continúa siendo una industria consolidada. El mercado estará dominado por radiofármacos para diagnóstico basados principalmente en kits de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{18}F -FDG, dirigidos a enfermedad coronaria, enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama y metástasis óseas, entre otras patologías. En cuanto a los radiofármacos terapéuticos, el ^{131}I en cáncer de tiroides, hipertiroidismo y Linfoma no Hodgkin. Otros emisores como ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{223}Ra en tumores neuroendocrinos y tratamiento de metástasis óseas. Diferencias en los requerimientos regulatorios, basados con frecuencia en políticas jurisdiccionales más que en evidencias científicas, pueden dificultar la cooperación global, aumentar los gastos y enlentecer el progreso. Un enfoque de trabajo conjunto de las instituciones industriales y académicas con el órgano regulador debe contribuir a la reducción de los costos y favorecer la introducción y comercialización de los radiofármacos.

dismo y Linfoma no Hodgkin. Otros emisores como ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{223}Ra en tumores neuroendocrinos y tratamiento de metástasis óseas. Diferencias en los requerimientos regulatorios, basados con frecuencia en políticas jurisdiccionales más que en evidencias científicas, pueden dificultar la cooperación global, aumentar los gastos y enlentecer el progreso. Un enfoque de trabajo conjunto de las instituciones industriales y académicas con el órgano regulador debe contribuir a la reducción de los costos y favorecer la introducción y comercialización de los radiofármacos.

- La pandemia COVID-19 afecta a la medicina nuclear, pero la presencia de otras enfermedades no cesa, por lo que se han elaborado guías para garantizar las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas de los radiofármacos en estas condiciones. Al disminuir la pandemia se irán abriendo servicios y se retomará con más fuerza la investigación dado que la COVID-19 es tan compleja y se asocia a tantos factores, que constituye, en perspectiva, terreno virgen para las técnicas diagnósticas en medicina nuclear. Se considera que la modalidad pueda ser usada en monitorear la respuesta a tratamiento, predecir pronóstico y en seguimiento de los efectos a largo plazo de la enfermedad.
- CENTIS examina el estado de su quehacer en estas nuevas condiciones. La consolidación de la producción y del suministro de radiofármacos en condiciones de BPF y el desarrollo de nuevos productos a base de Tc-99m e Y-90 conjugados con biomoléculas de producción nacional ha de contribuir a la sostenibilidad de la medicina nuclear en el país.

Referencias bibliográficas

- [1] Nuclear Medicine/Radiopharmaceuticals Market. Nuclear medicine/radiopharmaceuticals market by type (Diagnostic (SPECT - Technetium, PET- F-18), Therapeutic (Beta Emitters – I-131, Alpha Emitters, Brachytherapy – Y-90)), Application (Oncology, Cardiology) - Global Forecast to 2024. [website]. Available in: <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/radiopharmaceuticals-market-417>. [access: june 20, 2020].
- [2] Radiopharmaceuticals Market. 2019 analysis and review of radiopharmaceuticals market by application - oncology, cardiology, gastroenterology, neuroendocrinology, neurology, and nephrology for 2019 – 2029 [website]. Available in: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/radiopharmaceuticals-market>. [access: june 20, 2020].
- [3] Global Radiopharmaceuticals Market – Industry Trends - Forecast to 2026. <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-radiopharmaceuticals-market>. [access: june 19, 2020].
- [4] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Opportunities and approaches for supplying molybdenum-99 and associated medical isotopes to global markets. Proceedings of a Symposium. Washington, DC: The National Academies Press, 2018. <https://doi.org/10.17226/24909>.
- [5] OPS/OMS. Repositorio Institucional para el Intercambio de Información (IRIS). Indicadores básicos 2019. Tendencias de salud en Las Américas [sitio web]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51543> [access: july 28, 2020].
- [6] Market Data Forecast. Latin America nuclear medicine radiopharmaceuticals market research report – segmented by diagnostics, by therapeutics, by application, by country (Mexico, Brazil, Argentina, Chile and Rest of Latin America) - Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, Forecasts (2019-2024) [website]. Available in: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/latin-america-nuclear-medicine-radiopharmaceuticals-market>.

- ble in: <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/latin-america-nuclear-medicine-radiopharmaceuticals-market>. [access: June 25, 2020].
- [7] PÁEZ D, ORELLANA P, GUTIÉRREZ C, RAMÍREZ R, MUT F AND TORRES L. Current status of nuclear medicine practice in latin america and the caribbean. *J Nucl Med*. 2015; 56(10): 1629-1634
- [8] HENNRICH U, KOPKA K. Lutathera®: The First FDA- and EMA-Approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy. *pharmaceuticals (Basel)* 2019; 12(3): 114. doi: 10.3390/ph12030114 www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals. [access: february 15, 2020].
- [9] SCHWARZ SW, CLARKE B. Perspective on how the fda should review diagnostic radiopharmaceuticals. *J Nucl Med*. 2018; 59(6): 865-867.
- [10] SCHWARZ SW, DECRISTOFORO C, et. al. Harmonization of U.S., European Union, and Canadian first-in-human regulatory requirements for radiopharmaceuticals: is this possible? *J Nucl Med*. 2019; 60(2): 158-166. doi: 10.2967/jnumed.118.209460.
- [11] SCHWARZ SW, DECRISTOFORO C. US and EU radiopharmaceutical diagnostic and therapeutic nonclinical study requirements for clinical trials authorizations and marketing authorizations. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2019; 4:10. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0059-2>.
- [12] SHARMA N, KAUR H & SHARMA RK. Radiopharmaceuticals regulations: current scenario and the way forward. *Applied Clinical Research, Clinical Trials & Regulatory Affairs*, 2017; 4: 1-12.
- [13] DECRISTOFORO C & LYASHCHENKO SK. Recommendations for conducting clinical trials with radiopharmaceuticals. In: *nuclear medicine textbook*. August, 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95564-3_41.
- [14] NEELS O, PATT M & DECRISTOFORO C. Radionuclides: medicinal products or rather starting materials?. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2019; 4: 22. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0074-3>.
- [15] SHARMA S, SANYOG J, et. al. Intricacies in the approval of radiopharmaceuticals – regulatory perspectives and the way forward. *Current Science*. 2019, 116(1): 47-65. doi: 10.18520/cs/v116/i1/47-55.
- [16] U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: nonclinical studies and labeling recommendations guidance for industry (pharmacology/toxicology). August, 2019.
- [17] Food and Drug Administration (FDA). E17 General principles for planning and design of multiregional clinical trials. FDA, 2018. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM519603.pdf>. [access: July 24, 2020].
- [18] AuntMinnie.com [website]. <https://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=dis&ItemID=129109,129130,128809,128819,128750,128734,128865,129176,129177,129073,129191,129316,129345,129349,129357>. [access: June, 2020].
- [19] MERKEL C, WHICHER CH, BOMANJI J, HERRMANN3 K, et. al. Realising the potential of radioligand therapy: policy solutions for the barriers to implementation across Europe. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020; 47: 1335-1339 <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04745-7>
- [20] PAEZ D, GNANASEGARAN G, FANTI S, et. al. COVID-19 pandemic: guidance for nuclear medicine departments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47: 1615-1619. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04825-8>
- [21] HUANG HL, GNANASEGARAN G, PAEZ D, et. al. Nuclear medicine services after COVID-19: gearing up back to normality. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47: 2048-2053. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04848-1>.
- [22] International Atomic Energy Agency (IAEA). COVID-19 pandemic: technical guidance for nuclear medicine departments. Vienna: IAEA, July 2020. 50 p.
- [23] Human Health Campus [website]. [https://humanhealth.iaea.org/HHW/GlobalRadiopharmaceuticalsMarket\(COVID19UPDATE\)OverviewbyType,TechnologicalAdvancements&Forecastto2027](https://humanhealth.iaea.org/HHW/GlobalRadiopharmaceuticalsMarket(COVID19UPDATE)OverviewbyType,TechnologicalAdvancements&Forecastto2027), <https://jewishlifeneews.com/uncategorized/global-radiopharmaceuticals-market-covid-19-update-overview-by-type-technological-advancements-forecast-to-2027/>
- [24] Radiopharmaceuticals Market Analysis 2020- Industry Trend, Revenue, Top Players, Size, Share, COVID-19 Impact, Region, Feasibility, Economics, Pricing Analysis, Opportunities, Forecast to 2025. Published: June 12, 2020 <https://www.marketwatch.com/press-release/nuclear-medicine-or-radiopharmaceuticals-market-analysis-2020--industry-trend-revenue-top-players-size-share-covid-19-impact-region-feasibility-economics-pricing-analysis-opportunities-forecast-to-2025>
- [25] BOSCHI A., LICIA UCCELLI L. & MARTINI P. A picture of modern Tc-99m radiopharmaceuticals: production, chemistry, and applications in molecular imaging. *Review. Appl. Sci*. 2019; 9: 2526-2542. doi: 10.3390/app9122526.
- [26] PILLAI MRA, NANABALA R, JOY A, SASIKUMAR A, KNAPP FF. Radiolabeled enzyme inhibitors and binding agents targeting psma: effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer. *Nucl Med Biol*. 2016; 43(11): 692-720 doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.08.006.
- [27] LEE WW. Clinical applications of technetium-99m quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 53(3): 172-181. doi: [10.1007/s13139-019-00588-9](https://doi.org/10.1007/s13139-019-00588-9).
- [28] MANTEL I, WILLIAMS J. An introduction to newer PET diagnostic agents and related therapeutic radiopharmaceuticals. *J of Nucl. Med. and Technol*. 2019; 47(3): 203-209 doi:10.2967/jnmt.118.224022.
- [29] SWACHCHHANDA S, PANKAJ N, et. al. Axumin positron emission tomography: novel agent for prostate cancer biochemical recurrence. *J Clin Imaging Sci*. 2019; 9: 49. doi: 10.25259/JCIS_139_2019.
- [30] PETRONI D, MENICHETTI L, POLI M. Historical and radiopharmaceutical relevance of [¹⁸F] FDG. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10967-020-07013-y>.
- [31] SOLNES LB, WERNER RW, JONES KM, SADAGHIANI MS. Theranostics: leveraging molecular imaging and therapy to impact patient management and secure the future of nuclear medicine. *J. of Nucl. Med*. 2020; 61: 311-318. doi:10.2967/jnumed.118.220665.
- [32] KENDI AT, HALFDANARSON TR, PACKARD A, DUNDAR A, SUBRAMANIAM RM. Therapy With ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: clinical implementation and impact on care of patients with neuroendocrine tumors. *Review. Nucl. Med. and Mol. Imaging*. 2019; doi: [10.2214/AJR.19.21123](https://doi.org/10.2214/AJR.19.21123).
- [33] ALBERTI RAMÍREZ A, GARCÍA RODRÍGUEZ E, CRUZ ARENCIBIA J, MORÍN ZORRILLA J. Fósforo-32 e Itrio-90 como opciones en el tratamiento del dolor óseo metastásico. *Nucleus*. 2016; (60): 24-28.
- [34] SOWA-STASZCZAK A, et. al. Efficacy and safety of ⁹⁰Y-DOTATATE, therapy in neuroendocrine tumours. *Polish Journal of Endocrinology*. 2011; 62: 5.
- [35] CWIKLA JB, et. al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Annals of Oncology*. 2010; 21: 787-794.
- [36] SCHULTZ WA. *Molecular Biology of Human Cancers*. Springer Science + Business Media, Inc. 2005.
- [37] HICKS RJ, JACKSON P, KONG G, WARE RE, et. al. ⁶⁴Cu-SARTATE PET Imaging of patients with neuroendocrine tumors demonstrates high tumor uptake and retention, potentially allowing prospective dosimetry for peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2019; 60: 777-785. doi: 10.2967/jnumed.118.217745.
- [37] ClinicalTrials.gov [website] Identifier: NCT04023331. ⁶⁷Cu-SARTATE™ peptide receptor radionuclide therapy administered to pediatric patients with high-risk neuroblastoma. <https://www.smartpatients.com/trials/NCT04023331>. [access: August, 2020].

Recibido: 8 de junio de 2020

Aceptado: 23 de julio de 2020

La imagen nuclear con anticuerpos monoclonales radiomarcados: viejas aplicaciones con nuevos enfoques

Anaís Prats Capote, René Leyva Montaña, Regla Caridad Atiés Pérez, Alejandro Perera Pintado.

Centro de Isótopos, Dirección de Investigaciones Clínicas.
Calle 34 No. 4501 e/ 45 y 47, Kohly, Playa, La Habana, Cuba. CP 11300.
anaís.prats@infomed.sld.cu; anyprats@gmail.com

Resumen

Los anticuerpos monoclonales marcados con radionucleidos fueron en sus inicios ampliamente empleados para el estudio de diversas enfermedades, fundamentalmente oncológicas mediante la inmunogammagrafía. Estos fueron poco a poco sustituidos por moléculas con mejores prestaciones como los péptidos y la ^{18}F -fluordesoxiglucosa (^{18}F -FDG). No obstante, en el presente siglo, la amplia introducción de la inmunoterapia produjo un cambio de paradigma en cuanto al empleo de los anticuerpos monoclonales radiomarcados para la adecuada selección y seguimiento de los pacientes a ser tratados con inmunoterapia, resurgiendo la inmunotomografía por emisión de fótón único (inmuno-SPECT), la inmunotomografía por emisión de positrones (inmuno-PET) y la imagen corregistrada con la tomografía axial computarizada (TAC), como modalidades de gran valor en el manejo del cáncer. El objetivo del presente trabajo fue brindar una panorámica acerca de la evolución de la imagen nuclear con anticuerpos monoclonales radiomarcados y sus principales aplicaciones en el tiempo, fundamentalmente en el estudio de los pacientes con cáncer.

Palabras clave: análisis radioinmunológico; antígenos; anticuerpos; tomografía de emisión computerizada de fótón único; tomografía computerizada con positron; anticuerpos monoclonales; radioinmunoescintigrafía

Nuclear imaging with radiolabeled monoclonal antibodies: old applications with new approaches

Abstract

In the beginning, radionuclide-labeled monoclonal antibodies were widely employed for the study of various diseases, mainly oncological, by immunoscintigraphy. They were gradually replaced by molecules with better performance such as peptides and ^{18}F -FDG. However, in the present century, the wide introduction of immunotherapy produced a paradigm shift in the use of radiolabeled monoclonal antibodies for the proper selection and follow-up of patients to be treated with immunotherapy, re-emerging of the immune-single photon emission tomography (immuno-SPECT), the immune-positron emission tomography (immuno-PET) and the co-registered image with computed tomography (CT) as imaging modalities of great value in the management of cancer. The aim of the present work was to provide an overview of the evolution of nuclear imaging with radiolabeled monoclonal antibodies and their main applications over the time, mainly in the study of patients with cancer.

Key words: radioimmunoassay; antigens; antibodies; single photon emission computed tomography; positron computed tomography; monoclonal antibodies; radioimmunoscintigraphy

Introducción

Gracias a su elevada sensibilidad y versatilidad, las imágenes con trazadores radiactivos constituyen una de las principales vías de estudio *in vivo* de procesos que ocurren a nivel molecular [1]. Desde fines del siglo xx, toma auge el empleo de los anticuerpos monoclonales (AcM) marcados con isótopos radiactivos para la visualización *in vivo*, de forma no invasiva, de las neoplasias malignas primarias, sus metástasis (incluso a distancia) y sus

recidivas, así como de otros tipos de lesiones no oncológicas, gracias a la elevada afinidad de estas biomoléculas por los antígenos de interés [2], actuando como “balas mágicas”, portadoras de los radionucleidos para formar una imagen nuclear a partir de su captación en los diferentes tejidos [3]. El objetivo de la aplicación de los anticuerpos monoclonales radiomarcados, señalado anteriormente, ha ido evolucionando con el tiempo, por lo que el presente trabajo está dirigido a brindar una panorámica acerca de la evolución de la imagen nuclear

con este tipo de radiofármaco y sus principales aplicaciones en el tiempo, fundamentalmente, en el estudio de los pacientes con cáncer.

Para una mejor percepción en los cambios de paradigma de la imagen nuclear con anticuerpos monoclonales radiomarcados se dividirá el análisis en dos períodos: el primero desde comprende la etapa desde inicios de los '80 del siglo pasado hasta el 2000, y una segunda etapa que se extiende hasta nuestros días.

I. Etapa inicial de las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales radiomarcados en las imágenes de medicina nuclear (1980-2000)

Desde antes del descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, ya se había sugerido el empleo de las inmunoglobulinas policlonales marcadas con isótopos radiactivos para el diagnóstico de tumores y sus metástasis [2, 4]. Por supuesto, con la obtención de los anticuerpos monoclonales (AcMs), que poseen mayor afinidad y especificidad por un determinado epítipo, esta opción adquirió una mayor significación [2].

Desde la década de los 80 del pasado siglo, aparecieron las primeras aplicaciones clínicas de los AcMs radiomarcados para el diagnóstico in vivo de diferentes patologías oncológicas mediante imágenes de Medicina Nuclear [5-7]. Dicha aplicación está determinada por factores tales como: las características del anticuerpo, la naturaleza del radionucleido y el tipo de marcación, las características de la lesión, la técnica de imagen empleada, entre otros [6].

Los primeros radionucleidos empleados en la marcación de anticuerpos fueron el ^{111}In , el ^{131}I y el ^{123}I [5, 6]. Tanto el ^{111}In , como el ^{131}I , presentan períodos de semidesintegración (2,81 días y 8,02 días, respectivamente) acordes a la vida media en sangre de las inmunoglobulinas G. Sin embargo, los anticuerpos radiomarcados con ^{111}In , tienen la desventaja de mostrar una menor sensibilidad para la detección de las metástasis hepáticas [7]. Además, debido a las características de la desintegración de este radionucleido, la dosis de radiación, que reciben los pacientes, es relativamente desfavorable [7]. Por su parte, el ^{131}I emite partículas β^- , que producen un aumento de la dosis de radiación en los pacientes y la energía de su radiación γ es elevada ($E_\gamma = 360 \text{ keV}$) para la detección eficiente por los sistemas SPECT convencionales, y se obtienen mala calidad en las imágenes, por lo cual no se usa, actualmente, en la inmunogammagrafía [7].

Posteriormente, comenzaron a utilizarse los anticuerpos marcados con tecnecio-99m. Este radionucleido fue considerado el de elección por diferentes autores [7], ya que resultaba más atractivo en cuanto a costo, disponibilidad y la baja dosis de radiación al paciente. Es un emisor γ puro monofotónico ($E_\gamma = 140 \text{ keV}$), para el cual la eficiencia de detección de la cámara gamma es máxima [8]. Sin embargo, su corto período de semidesintegración ($T_{1/2} = 6,02 \text{ h}$) constituye una desventaja, debido a la cinética tan lenta que presentan las inmunoglobulinas en el organismo [8]. Con el fin de paliar esta situación se propuso el método de los tres pasos, que aprovecha la avidéz del sistema avidina-biotina: en un

primer paso se inyecta por vía endovenosa el AcM específico biotinilado; al día siguiente (una vez disminuida la concentración del anticuerpo en sangre), se administra estreptavidina y 18-24 h después, como tercer paso, se inyecta la biotina radiomarcada [4, 5], que muestra una cinética rápida en el organismo, permitiendo que, en un tiempo breve, se puedan adquirir las imágenes con un contraste (relación lesión/fondo) superior a la de los estudios convencionales con anticuerpos con menor dosis de radiación al paciente. Este método no ha alcanzado una gran difusión debido a la complejidad en su ejecución y la cantidad de veces que el paciente debe asistir al servicio de medicina nuclear para completar su estudio.

De forma general, la inmunogammagrafía mostró una adecuada capacidad para la detección de diferentes tumores malignos, tales como: neoplasias colorrectales y anales (sensibilidad: 79-95%, especificidad: 78-100% y exactitud diagnóstica: 81-97%) [6, 7, 9], de ovarios (sensibilidad: 78-100%, especificidad: 80-84% y exactitud diagnóstica: 77-91%) [7, 10] y melanoma (sensibilidad por paciente: 79%, especificidad promedio: 96% y exactitud diagnóstica: 84%) [7]. Las imágenes con AcMs radiomarcados permitieron visualizar tumores primarios, recidivas y metástasis, no detectadas por otras técnicas, como la tomografía axial computarizada (TAC) y el ultrasonido [9, 11].

En un ensayo clínico abarcador con el anticuerpo monoclonal murino ior egf/r3, con afinidad por el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, en el cual se incluyeron 148 pacientes con neoplasias malignas de origen epitelial, se obtuvo una sensibilidad por localizaciones del tumor primario del 100% para cerebro, 90% para tracto gastrointestinal, 89% para cabeza y cuello, 84% en pulmón y 79% en carcinomas de mamas [12]. De forma general, en el estudio se obtuvo: 84.1% de sensibilidad, 100% de especificidad, 86.5% de exactitud diagnóstica, 100% de valor predictivo positivo y 52.4% de valor predictivo negativo, lo cual permitió concluir que la inmunocentelleografía con $^{99\text{mTc}}$ -ior egf/r3 resultaba una herramienta útil para el estudio del cáncer de origen epitelial [12].

También se reportaron aplicaciones importantes de los anticuerpos monoclonales en la detección de infecciones [13], trombos [14], artritis reumatoide [15], en el estudio del rechazo agudo a trasplantes [16], entre otras.

En muchos casos, el estudio inmunogammagráfico debía repetirse cada cierto período de tiempo, con el objetivo de dar seguimiento clínico al paciente y lograr el impacto deseado en el manejo de su enfermedad [6]. Sin embargo, el origen murino de los primeros anticuerpos monoclonales impuso serias limitaciones para aplicaciones *in vivo* por la aparición de una respuesta inmune dirigida contra los mismos (HAMA: *human anti-mouse antibodies*) en, aproximadamente, el 80-90% de los pacientes [6]. Esta situación mejoró al emplearse variantes menos inmunogénicas y más seguras, como los anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados y humanos [2]. Un ejemplo de ello lo constituye el

desarrollo del AcM nimotuzumab por el Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba, mediante la humanización de la variante murina *ior egf/r3* por complementariedad de la región determinante en un marco humano por ingeniería genética, lo que ha permitido disminuir la respuesta HAMA y mejorar las funciones efectoras de la inmunoglobulina resultante, sin afectar la afinidad y especificidad por el receptor del factor de crecimiento epidérmico, lo cual ha permitido mantener similares resultados de la inmunogammagrafía con el ^{99m}Tc -nimotuzumab en pacientes con tumores de origen epitelial [17].

El impacto de los anticuerpos monoclonales durante esta etapa inicial fue tal, que una década después del desarrollo de la técnica para la obtención de los mismos, se habían ejecutado más de 110 ensayos clínicos con estas biomoléculas marcadas con diferentes isótopos radiactivos, muchos de ellos con fines de diagnóstico [11]. Desde fines del siglo xx, quedó establecido que la inmunogammagrafía era un método de imagen nuclear efectivo, que ofrecía beneficios en el manejo del paciente oncológico, sobre todo para la detección del tumor primario, cuando existía sospecha clínica, pero no se localizaba la lesión por ninguna otra técnica de imagen; la diseminación de las neoplasias hacia otros órganos y tejidos; y la detección temprana de recurrencia local [18].

Sin embargo, la inmunocentelleografía, a pesar de haber tenido unos años de auge en sus aplicaciones clínicas con resultados muy alentadores, no llegó a convertirse en una técnica rutinaria en la práctica médica. Esto pudo estar influenciado por diferentes causas, entre las que se pueden mencionar las siguientes:

- El elevado fondo, la captación inespecífica que podía producirse en determinados órganos y tejidos y la pobre penetración en el tumor (alrededor del 1-2% de la dosis administrada) de las inmunoglobulinas, hacía difícil de interpretar las complejas imágenes que se obtenían, por lo que se requería de personal bien capacitado [6, 19].
- Necesidad de los pacientes de acudir en más de una ocasión al servicio de medicina nuclear para realizarse un estudio inmunogammagráfico completo, ya que la cinética lenta de los anticuerpos en el organismo imponía que las imágenes tardías resultaban las más útiles para el diagnóstico, al tener mejor relación lesión/fondo [4, 20, 21].
- El extraordinario éxito de la 2-flúor-dexosiglucosa marcada con ^{18}F (^{18}F -FDG) en el estudio de los pacientes con cáncer [14, 19].
- La aparición de nuevas moléculas peptídicas, que ofrecían múltiples ventajas, ya que eran pequeñas, menos inmunogénicas, con gran variedad en sus diseños, más baratas de producir, con una farmacocinética adecuada para la realización de imágenes de medicina nuclear [3, 22].
- La industria farmacéutica, a nivel internacional, ha favorecido el desarrollo de productos no radiactivos [23].

De lo escrito anteriormente, se puede concluir que en los albores del siglo xxi quedaron establecidas las ventajas y desventajas de la aplicación de las imágenes de medicina nuclear con AcMs marcados para el manejo de diferentes patologías, sobre todo oncológicas y, por lo general, las inmunoglobulinas fueron sustituidas por moléculas peptídicas más pequeñas para el estudio *in vivo* de la expresión de determinados receptores en los tejidos malignos. Solo muy escasos radiofármacos basados en anticuerpos monoclonales fueron registrados por las principales agencias regulatorias internacionales de medicamentos para uso clínico; por ejemplo, la agencia regulatoria de EE.UU. solo tenía aprobados cinco anticuerpos monoclonales para el diagnóstico a inicios del presente milenio [20].

II. Aplicaciones de la imagen nuclear con anticuerpos monoclonales marcados en el siglo xxi

En los últimos años, la inmunoterapia del cáncer, tanto pasiva, como activa, se ha ido consolidando como una modalidad terapéutica de gran importancia [20, 24]. En consonancia con esto, se ha visto un incremento acelerado de la cantidad de medicamentos basados en AcMs, así como éstos conjugados con otras drogas o con radionucleidos, que han sido aprobados por las agencias regulatorias de Estados Unidos y Europa, para el tratamiento de las neoplasias malignas; de 21 en 2007 [20], se disparó a 50 en 2013 [25] y a más de 76 en la actualidad [24, 25].

Como las neoplasias presentan una heterogeneidad intratumoral y una heterogeneidad fenotípica y genotípica [27], no todos los pacientes respondían adecuadamente a la inmunoterapia, lo cual constituyó, desde sus inicios, una limitación de esta modalidad terapéutica [2]. Al ser altamente costosa y no exenta de efectos colaterales, se imponía la necesidad de seleccionar de forma adecuada aquellos casos, que realmente podrían ser beneficiados con su aplicación y monitorear la respuesta a esta terapéutica. Esto conllevó a un enfoque personalizado en la aplicación de la inmunoterapia, concepto que ha venido evolucionando rápidamente como paradigma dentro de la medicina moderna, en lo cual la oncología ha sido pionera [28].

Hoy día, el estudio de las muestras de biopsia constituye el método de referencia para conocer el fenotipo de un tumor y estimar la expresión de determinados blancos moleculares, lo que permite seleccionar mejor a los pacientes con mayor probabilidad de responder a la inmunoterapia [28]. No obstante, este es un procedimiento invasivo, que no debe ser empleado como método de evolución clínica y no siempre el tejido tumoral se encuentra accesible [27]. A estas limitaciones se suma la heterogeneidad que muestra el tejido neoplásico, así como que las metástasis y recidivas no necesariamente expresan los mismos receptores que la lesión primaria [29]. Las imágenes funcionales con anticuerpos monoclonales radiomarcados, por su parte, brindan la posibilidad de evaluar *in vivo*, en todo el cuerpo, de forma no invasiva, la expresión de los recep-

tores de interés, que serían tomados como blancos para la inmunoterapia, lo cual permite dirigir mejor el tratamiento personalizado y el seguimiento de los pacientes con diferentes patologías, fundamentalmente oncológicas [2, 30, 31], por lo que los radiofármacos basados en anticuerpos monoclonales pasaron a ser considerados como agentes teranósticos de interés [2]. Esto permite un resurgir de la inmunocentelleografía, con un nuevo enfoque: como una técnica de imagen de gran importancia para el correcto manejo de los pacientes candidatos a la inmunoterapia y la radioinmunoterapia [30, 31]. A partir de la aparición de los sistemas SPECT/CT en 1999, la imagen híbrida con anticuerpos monoclonales radiomarcados permitió mejorar la sensibilidad y la especificidad de los estudios, a la vez que acortaba los tiempos de adquisición y brindaba la posibilidad de corregir mejor la atenuación de la radiación en los tejidos [32].

Un salto importante en la aplicación de la imagen nuclear para la selección de los pacientes candidatos a la inmunoterapia o la radioinmunoterapia (RIT), así como para el seguimiento clínico de los mismos, fue la introducción de la inmunotomografía por emisión de positrones (inmuno-PET) [21]. Esta técnica combina la alta resolución espacial y facilidad de cuantificación de la tomografía por emisión de positrones (PET), con la elevada especificidad y sensibilidad de los anticuerpos [19], permite alcanzar una resolución de alrededor de 8 mm, muy superior a la de la tomografía por emisión de fótón único (SPECT), lo cual posibilita una mejor definición del tumor, sobre todo de las lesiones pequeñas, que pudieran ser no detectadas mediante la inmunocentelleografía y brinda una información cuantitativa más precisa [1, 3, 27]. Los radionucleidos empleados en el inmuno-PET deben ser emisores de positrones con un período de semidesintegración acorde con el tiempo de aclaramiento plasmático de las inmunoglobulinas o sus fragmentos [20, 26, 27]; deben estar disponibles en el mercado a precios adecuados y permitir la conjugación con la biomolécula de forma sencilla, eficiente y estable [20]. Otro aspecto importante a tener en cuenta es la energía máxima del positrón, en la medida que sea mayor, es menor la resolución intrínseca de la imagen [21]. La existencia concomitante de otras emisiones ejerce un efecto negativo en la dosis adicional de radiación que reciben los pacientes [33]. De esta forma, para la marcación de los anticuerpos monoclonales, se han empleado, por ejemplo, radioisótopos como el ^{89}Zr ($T_{1/2} = 78.42$ h) y el ^{124}I ($T_{1/2} = 100.3$ h); aunque recientemente, también se han valorado otros como el ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12.7$ h), el ^{86}Y ($T_{1/2} = 14.7$ h), el ^{73}Se ($T_{1/2} = 7.1$ h) y el ^{76}Br ($T_{1/2} = 16.1$ h) [21, 26, 34].

Como la marcación de las inmunoglobulinas y sus fragmentos con ^{124}I resultaba sencilla de realizar, y las imágenes con las mismas representaban un buen método para seleccionar y seguir a los pacientes que iban a ser sometidos a radioinmunoterapia con anticuerpos marcados con ^{131}I , el inmuno-PET con las biomoléculas radiomarcadas con ^{124}I se ha aplicado con resultados satisfactorios, al estudio de diferentes neoplasias [35].

No obstante, los mayores inconvenientes de este radioisótopo están relacionados con: la alta energía del positrón emitido, lo cual reduce la resolución espacial de las imágenes y puede afectar la cuantificación a partir de estas [19, 36, 37] y la menor estabilidad de los radioinmunoconjugados, debido a al proceso de dehalogenación [19, 36, 37]. Este radionucleido, además, es muy costoso; aunque el incremento de su disponibilidad hizo renacer el interés por el mismo [35].

De forma general, las moléculas marcadas con radiometales muestran mayor estabilidad y una mejor relación lesión/fondo [38]. De esta forma, gracias a sus características físicas, su disponibilidad en el mercado, su elevada pureza radioquímica y los elevados rendimientos y estabilidad de las marcaciones, el ^{89}Zr se ha convertido en uno de los más populares [36, 37]. Gracias a la baja energía máxima de los positrones emitidos por el ^{89}Zr ($E_{\beta\text{max}} = 902$ keV, 22.8%), la resolución espacial de sus imágenes es comparable con las obtenidas con ^{18}F [36]. No obstante, la energía de la radiación gamma que emite ($E_{\gamma} = 909$ keV) pudiera ser considerada como una limitante, tanto desde el punto de vista de seguridad radiológica de los operarios, como de la dosis de radiación adicional de cuerpo entero que reciben los pacientes [33].

El empleo de anticuerpos monoclonales marcados con ^{89}Zr ha permitido el estudio de neoplasias malignas y sus metástasis en diferentes localizaciones: próstata [21, 39], cabeza y cuello [40], mamas [29], pulmón [41]. La aplicación del inmuno-PET con ^{89}Zr para la selección de los pacientes previo a la aplicación de la inmunoterapia ha resultado relevante [42]. Se encontró una correlación positiva entre la acumulación del AcM marcado con ^{89}Zr en el tumor, el tiempo libre de progresión de la enfermedad y la sobrevida global del paciente para el caso del ^{89}Zr -bevacizumab en cáncer de pulmón de células pequeñas [41] y el ^{89}Zr -cetuximab en el carcinoma colorrectal avanzado [43]. Otros autores señalan la relevancia del inmuno-PET con ^{89}Zr -trastuzumab combinado con la imagen temprana de ^{18}F -FDG para predecir la respuesta a la inmunoterapia en el cáncer de mamas dirigida al receptor HER2 [29].

A pesar de los resultados publicados, aún la introducción de los anticuerpos marcados con zirconio-89 está limitada a los ensayos clínicos [33].

El cobre-64 es otro de los radiometales más empleados para la marcación de los anticuerpos monoclonales y sus fragmentos [44].

Varios autores han reportado la aplicación del inmuno-PET con el anticuerpo monoclonal trastuzumab radiomarcado con ^{64}Cu para el estudio in vivo de la expresión del receptor HER2, con resultados satisfactorios, en pacientes con neoplasias de mamas, lo que ha permitido una mejor selección de los candidatos a la inmunoterapia [45, 46]. Sasada y colaboradores reportaron valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de 83.3 %, 88.2 % y 85.7 %, respectivamente [45]. Resultados similares se han reportado para el anticuerpo anti-EGFr cetuximab para el estudio con inmuno-PET de tumores malignos de origen epitelial [2].

El ^{89}Zr y el ^{64}Cu , en conjunto, agrupan la mayor cantidad de investigaciones en inmuno-PET a nivel internacional. No obstante, existen reportes de estudios en animales de experimentación, que señalan la diferencia en la biodistribución de los anticuerpos marcados con ambos radioisótopos: los radioinmunoconjugados de ^{64}Cu muestran una mejor relación tumor/fondo, mientras que los marcados con ^{89}Zr mostraron un acúmulo superior del radionucleido en tejido óseo, lo cual pudiera deberse a una menor estabilidad del complejo que forma este radiometal [47]. Aunque el recambio óseo es menor en humanos adultos que en modelos de roedores, estudios recientes han reportado alto nivel de falsos positivos sospechosos de ser focos ávidos por el ^{89}Zr -trastuzumab en pacientes con cáncer de mamas debido a la transquelación de este radionucleido [48]. Todo lo anteriormente planteado ha sido un acicate para el desarrollo de nuevos quelantes bifuncionales capaces de coordinar con mayor estabilidad a este radiometal [49].

Aunque la aplicación de las imágenes de inmuno-PET aún está en fase investigativa y cuenta con una estadística limitada de pacientes [2], es reconocida su potencialidad real para predecir la respuesta a la terapia contra blancos moleculares [21]. Sin embargo, el inmuno-PET es una técnica que tiene altos costos asociados, por lo que la inmunotomografía por emisión de fótón único (inmuno-SPECT) puede brindar una alternativa válida para la selección de los pacientes candidatos a la inmunoterapia y la radioinmunoterapia [2, 30, 31, 50].

La imagen nuclear con anticuerpos marcados ha jugado un papel indiscutible en la planificación de la radioinmunoterapia (RIT). Ésta permite obtener información sobre la presencia de receptores en el tumor, estimar la farmacocinética del radioinmunoconjugado y, de esta forma, las dosis de radiación en órganos blancos críticos antes de la realización de la RIT con el mismo anticuerpo marcado con otros isótopos emisores de partículas [21, 26]. Durante un tiempo, se empleó el ^{111}In como par teranóstico del ^{90}Y o el ^{177}Lu [2, 26], teniendo en cuenta las similitudes en el comportamiento químico de los cationes trivalentes de dichos radiometales, pero en los últimos años, ha sido desplazado al documentarse diferencias en el radio iónico de estos elementos, en la química de coordinación y en la dinámica en solución, lo que produce que la biodistribución de las biomoléculas marcadas con estos radionucleidos no sea exactamente igual [34].

Otros pares teranósticos que se han propuesto empleando el inmuno-SPECT son: $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ y $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$ (^{188}Re) [18, 50], mientras que para el inmuno-PET se han considerado pares teranósticos al $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$, $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$, $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$, $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ [33]. También se han reportado los siguientes: $^{94\text{m}}\text{Tc}/^{186}\text{Re}$, $^{94\text{m}}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$, $^{76}\text{Br}/^{131}\text{I}$ y $^{89}\text{Zr}/^{90}\text{Y}$ [26].

Conclusiones

La imagen nuclear molecular con anticuerpos marcados puede contribuir significativamente a la personali-

zación de la inmunoterapia y la radioinmunoterapia, permitiendo una mejor selección de los pacientes, así como su seguimiento. El inmuno-PET es una herramienta poderosa, debido a los beneficios que brinda en la mejor visualización de lesiones, sobre todo pequeñas, y la cuantificación de las imágenes. El SPECT, a pesar de tener menor resolución espacial, puede brindar una alternativa teranóstica importante en aquellos lugares, donde aún no exista tecnología PET. La multimodalidad ha potenciado las aplicaciones de los radioinmunoconjugados en la medicina moderna.

Referencias bibliográficas

- [1] WU M, SHU J. Multimodal molecular imaging: current status and future directions. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018; 1382183. doi: 10.1155/2018/1382183. eCollection 2018.
- [2] FLEUREN EDG, VERSLEIJEN-JONKERS YMH, HESKAMP S, VAN HERPEN CML, et al. Theranostic applications of antibodies in oncology. *Molecular Oncology*. 2014; 8(4): 799-812.
- [3] KHALIL MM, TREMOLEDA JL, BAYOMY TB, GSELL W. Molecular SPECT imaging: an overview. *International Journal of Molecular Imaging*. 2011; Article ID 796025. <https://doi.org/10.1155/2011/796025>.
- [4] BAILLY C, BODET-MILIN C, ROUSSEAU C, FAIVRE-CHAUVET A, et. al. Pretargeting for imaging and therapy in oncological nuclear medicine. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2017; 2(1): 6. <https://doi.org/10.1186/s41181-017-0026-8>.
- [5] CHATAL JF, PELTIER P, BARDIES M, CHÉTANNEAU A, et. al. Does immunoscintigraphy serve clinical needs effectively? Is there a future for radioimmunotherapy? *Eur J Nucl Med*. 1992; 19(3): 205-213.
- [6] BISCHOF DELALOYE A, DELALOYE B. Radiolabelled monoclonal antibodies in tumour imaging and therapy: out of fashion? *Eur J Nucl Med*. 1995; 22(6): 571-580.
- [7] BISCHOF DELALOYE A, DELALOYE B. Tumor imaging with monoclonal antibodies. *Semin Nucl Med*. 1995; 25(2): 144-164.
- [8] HNATOWICH DJ. Is Technetium-99m the radioisotope of choice for radioimmunoscintigraphy? *J Nucl Biol Med*. 1994; 38 (4 Suppl 1): 22-32.
- [9] RAMOS M, PERERA A, RODRÍGUEZ N, OLIVA JP, et. al. Diagnostic efficacy and safety of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled monoclonal antibody ior c5 in patients with colorectal and anal carcinomas. Final report clinical trial Phase I/II. *Cancer Biology & Therapy*. 2007; 6(1): 22-29.
- [10] SOLANO ME, PERERA A, BATISTA JF, CANDEBAT Z, et. al. Immunoscintigraphic diagnosis of ovarian cancer with Tc-99m labeled MAb ior-c5: First Clinical Results. *World J Nucl Med*. 2003; 2: 30-36.
- [11] LARSON SM. Radioimmunology. Imaging and therapy. *Cancer*. 1991; 67(4 Suppl): 1253-1260.
- [12] RAMOS M, RODRÍGUEZ N, OLIVA JP, IZNAGA N, et. al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled anti-human epidermal growth factor receptor antibody (ior egf/r3) in patients with tumor of epithelial origin: Part III. Clinical trials safety and diagnostic efficacy. *J. Nucl. Med*. 1999; 40(5): 768-775.
- [13] MELLER J, LIERSCH T, OEZERDEN MM, SAHLMANN CO, et. al. Targeting NCA-95 and other granulocyte antigens and receptors with radiolabeled monoclonal antibodies (Mabs). *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 54(6): 582-598.
- [14] GOLDSMITH SJ, SIGNORE A. An overview of the diagnostic and therapeutic use of monoclonal antibodies in medicine. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 54: 574-581.
- [15] KINNE R W, EMMRICH F, FREESMEYER M. Clinical impact of radiolabeled anti-CD4 antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 54(6): 629-638.
- [16] ZAYAS F, FRAXEDAS R, REYES L, PERERA A, et. al. Evaluación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ior t3 como radiotrazador del rechazo agudo del trasplante renal. *Rev Esp Med Nucl*. 1997; 16(5): 329-330.
- [17] TORRES LA, PERERA A, BATISTA JF, HERNÁNDEZ A, et. al. Phase I/II clinical trial of the humanized anti-EGF-r monoclonal anti-

- body h-R3 labelled with ^{99m}Tc in patients with tumour of epithelial origin. *Nucl Med Commun*. 2005; 26(12):1049-1057.
- [18] 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 (3-4): 55-60.
- [19] KAUR S, VENKATARAMAN G, JAIN M, SENAPATI S, et. al. Recent trends in antibody-based oncologic imaging. *Cancer Lett*. 2012; 315(2): 97-111.
- [20] VAN DONGEN GAMS, VISSER GWM, LUB DE HOOGE MN, DE VRIES EG, et. al. Immuno-PET: a navigator in monoclonal antibody development and applications. *Oncologist*. 2007; 12(12): 1379-1389.
- [21] BAILLY C, CLÉRY PF, FAIVRE A, BOURGEOIS M, et. al. Immuno-PET for clinical theranostic approaches. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(1): 57-68.
- [22] TORNESELLO AL, BUONAGURO L, TORNESELLO ML, BUONAGURO FM. New insights in the design of bioactive peptides and chelating agents for imaging and therapy in oncology. *Molecules*. 2017; 22(8): 1282.
- [23] THOMAS A, TEICHER BA, HASSAN R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): e254-e262.
- [24] HOLLINGSWORTH RE, JANSEN K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines*. 2019; 4: 7. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0103-y> eCollection 2019.
- [25] LAMBERTS LE, WILLIAMS SP, TERWISSCHA VAN SCHELTINGA AGT, LUBDE HOOGE MN, et. al. Antibody positron emission tomography imaging in anticancer drug development. *J Clin Oncol*. 2015; 33(13): 1491-1504.
- [26] ALUICIO E, ELLISON PA, BARNHART TE, CAI W, et. al. PET radiometals for antibody labeling. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2018; 61(9): 636-651.
- [27] KRAEBER F, BAILLY C, CHÉREL M, CHATAL JF. ImmunoPET to help stratify patients for targeted therapies and to improve drug development. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(12): 2166-2168.
- [28] KUTOVA OM, GURYEV EL, SOKOLOVA EA, ALZEIBAK R, et. al. Targeted delivery to tumors: multidirectional strategies to improve treatment efficiency. *Cancers*. 2019; 11(1): 68.
- [29] GEBHART G, LAMBERTS LE, WIMANA Z, GARCIA C, et. al. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): The ZEPHIR trial. *Ann. Oncol*. 2016; 27(4): 619-624.
- [30] PEÑA Y, CROMBET T, BATISTA JF, PRATS A, et. al. Immunoscintigraphy with ^{99m}Tc -Nimotuzumab for planning immunotherapy in patients with bone metastases due to prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2016; 41(3): 244-246.
- [31] PEÑA Y, CROMBET T, VERGARA A, BATISTA JF, et. al. Immunoscintigraphy with ^{99m}Tc -14F7 and ^{99m}Tc -Nimotuzumab in patients with non-small cell lung cancer. *Trends Cancer Res Chemother*. 2018; 1(2): 1-2.
- [32] PERERA A, TORRES LA, VERGARA A, BATISTA JF, et. al. SPECT/CT: principales aplicaciones en la medicina nuclear. *Nucleus*. 2017; (62): 2-9.
- [33] ZHANG Y, HAO H, WEIBO C. PET tracers based on Zirconium-89. *Curr Radiopharm*. 2011; 4(2): 131-9.
- [34] RÖSCH F, HERZOG H, QAIM SM. The beginning and development of the theranostic approach in nuclear medicine, as exemplified by the radionuclide pair ^{86}Y and ^{90}Y . *Pharmaceuticals* 2017; 10(2): 56.
- [35] DIVGI CR, UZZO RG, GATSONIS C, BARTZ R, et. al. Positron emission tomography/computed tomography identification of clear cell renal cell carcinoma: Results from the REDECT trial. *J. Clin. Oncol*. 2013; 31(2): 187-194.
- [36] MENDLER CT, GEHRING T, WESTER HJ, SCHWAIGER M, et. al. ^{89}Zr -labeled versus ^{124}I -labeled αHER2 fab with optimized plasma half-life for high-contrast tumor imaging in vivo. *J. Nucl. Med*. 2015; 56(7): 1112-1118.
- [37] BHATT NB, PANDYA DN, WADAS TJ. Recent advances in Zirconium-89 chelator development. *Molecules* 2018; 23(3): 638. <https://doi.org/10.3390/molecules23030638>.
- [38] LIU S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60(12): 1347-1370.
- [39] OSBORNE JR, GREEN DA, SPRATT DE, LYASHCHENKO S, et. al. A prospective pilot study of ^{89}Zr -J591/prostate specific membrane antigen positron emission tomography in men with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J. Urol*. 2014; 191(5): 1439-1445.
- [40] BORJESSON PK, JAUW YW, BOELLAARD R, DE BREE R, et. al. Performance of immuno-positron emission tomography with zirconium-89-labeled chimeric monoclonal antibody U36 in the detection of lymph node metastases in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(7 Pt 1): 2133-2140.
- [41] BAHCE I, HUISMAN MC, VERWER EE, OOIJEVAAR R, et. al. Pilot study of ^{89}Zr -bevacizumab positron emission tomography in patients with advanced non-small cell lung cancer. *EJNMMI Res*. 2014; 4(1): 35. <https://doi.org/10.1186/s13550-014-0035-5>
- [42] ZALUTSKY MR. Potential of immuno-positron emission tomography for tumor imaging and immunotherapy planning. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(7 Pt 1): 1958-1960.
- [43] MENKE CW, GOOTJES EC, HUISMAN MC, VUGTS DJ, et. al. ^{89}Zr -cetuximab PET imaging in patients with advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015; 6(30): 30384-30393.
- [44] FOLLACCHIO GA, DE FEO MS, MONTELEONE F, DE VINCENTIS G, et. al. Radiopharmaceuticals labelled with copper radionuclides: Clinical results in human beings. *Curr. Radiopharm*. 2018; 11(1): 22-23.
- [45] SASADA S, KURIHARA H, KINOSHITA T, YOSHIDA M, et. al. ^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab PET imaging for HER2-specific primary lesions of breast cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28(8): 2028-2029.
- [46] MORTIMER JE, BADING JR, PARK JM, FRANKEL PH, et. al. Tumor uptake of ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *J Nucl Med*. 2018; 59(1): 38-43.
- [47] BAILLY C, GOUARD S, GUÉRARD F, CHALOPIN B, et. al. What is the best radionuclide for Immuno-PET of multiple myeloma? A comparison study between ^{89}Zr - and ^{64}Cu -labeled Anti-CD138 in a preclinical syngeneic model. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20(10): 2564.
- [48] ULANER GA, HYMAN DM, LYASHCHENKO SK, LEWIS JS, et. al. ^{89}Zr -Trastuzumab PET/CT for detection of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2017; 42(12): 912-917.
- [49] BERG E, GILL H, MARIK J, OGASAWARA A, WILLIAMS S, et. al. Total-body PET and highly stable chelators together enable meaningful ^{89}Zr -antibody-PET studies up to 30 days postinjection. *J Nucl Med*. 2020; 61(3): 453-460.
- [50] TORRES LA, COCA MA, BATISTA JF, CASACÓ A, et. al. Biodistribution and internal dosimetry of the ^{188}Re -labelled humanized monoclonal antibody anti-epidermal growth factor receptor, nimotuzumab, in the locoregional treatment of malignant gliomas. *Nucl Med Comm*. 2008; 29(1): 66-75.

Recibido: 16 de junio de 2020

Aceptado: 23 de julio de 2020

Assessment of heavy metal pollution in sediments from the mampostón sub-watershed (mayabeque, cuba) using X-ray fluorescence analysis

María Aurora Mesa Pérez¹, Rayner Hernández Pérez², Oscar Díaz Rizo²

¹Universidad Agraria de La Habana (UNAH), San José, Mayabeque, Cuba.

²Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas de la Universidad de La Habana (InSTEC-UH), Avenida Salvador Allende y Luaces, La Habana, Cuba.

odrizo@instec.cu

Abstract

Concentrations of nickel, copper, zinc and lead in surface sediments from 16 stations located in Mampostón sub-watershed (Mayabeque, Cuba) were estimated by X-ray fluorescence analysis. The Cu, Zn and Pb contents in sediments shows a different level of contamination across the studied stations. The application of modified degree of contamination (mC_d) allowed to classify the metal pollution in Ganuza and Mampostón rivers and in Predoso reservoir. The comparison with Sediment Quality Guidelines and toxicity mean quotients shows that 100% of the sediments are associated with the occasional presence of possible adverse effects to human health.

Key words: metales pesados; cuba; analisis por fluorescencia de rayos x; sedimentos; contaminacion; agricultura; acuicultura; cuencas sedimentarias

Estudio por fluorescencia de rayos x de la polucion por metales pesados en sedimentos de la subcuenca Mamposton (Mayabeque, Cuba)

Resumen

Se determinan, por Fluorescencia de Rayos X, las concentraciones de Níquel, Cobre, Zinc y Plomo en los sedimentos superficiales de 16 estaciones en la subcuenca Mampostón (Mayabeque, Cuba). Los contenidos de Cu, Zn y Pb en los sedimentos muestran diferentes niveles de contaminación en las estaciones estudiadas. La aplicación del grado de contaminación modificado (mC_d) permitió clasificar como alta o baja la contaminación de los ríos Ganuza y Mampostón, así como del embalse Pedroso. La comparación con las Guías de Calidad de Sedimentos y del cociente promedio de toxicidad, mostró que el 100% de los sedimentos estudiados están asociados a la presencia ocasional de posibles efectos adversos a la salud humana.

Palabras clave: heavy metals; cuba; x-ray fluorescence analysis; sediments; pollution; agriculture; aquaculture; sedimentary basins

Introduction

Mampostón sub-watershed is the smallest hydrological and hydrographic system of Mayabeque River basin in the center of Mayabeque province, Cuba. This hydrographic unit was remodeled in 1970 with the construction of two artificial reservoirs: Pedroso (with a capacity of 4 Mm³) and Mampostón (150 Mm³) (see figure 1). Both Mampostón and its tributary Ganuza rivers flow their waters (as well as their potential contaminant charge) into Pedroso reservoir. This water is pumped toward the Mampostón reservoir, which has no direct contaminant source, and it is subsequently sent to irrigate the crops in the South-West region of the most important agricultural zone of the western Cuban provinces, via the arti-

cial channel Mampostón-Güira de Melena. Furthermore, the Pedroso reservoir has an overflow channel into the Mayabeque River and its waters are used to irrigate the sugar cane fields located on the eastside of the Mayabeque province. Additionally, an important aquaculture center is located on the Mampostón reservoir, focused in tilapia (*Oreochromis spp*), tench (*Tinca tinca*) and catfish (*Clarias gariepinus*) farming.

The presence of numerous and potential contamination sources in the area (for example, dairy, rum, paint and asphalt factories), whose residual waters are put into the basin tributaries, indicates a real possibility to contaminate the different pluvial ecological systems of the watershed. It is well know that sediments are the main repository of the pollutants in aquatic ecosystems.

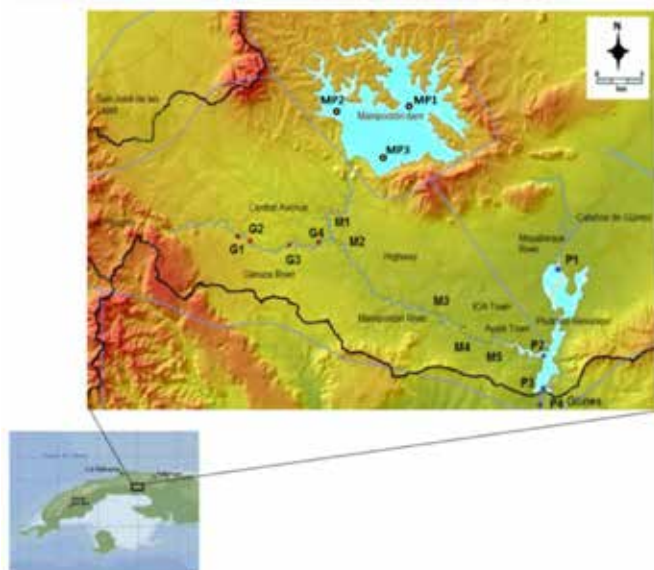


Figure 1. Location of the studied stations in the Ganuza (G) and Mampostón rivers (M) and Pedroso (P) and Mampostón (MP) reservoirs.

In this sense, the main goal of the present research is to study the heavy metal content in sediments of the Mampostón-Pedroso hydrographic system, in order to evaluate its ecological status.

Materials and methods

Sediment samples were collected at the beginning of the rainy season in 16 stations, and are located near the previously considered potential contamination sources (see figure 1): four stations in Ganuza river (G1 – 100 m north of a dairy factory, G2 – 50 m south of dairy factory, G3 – 100 m south of rum factory and G4 – 50 m south of paint factory); five stations in Mampostón river (M1 – 100 m south of aluminum factory and 50 m north of asphalt factory, M2 – 50 m south of asphalt factory, M3 – in the national highway bridge, M4 – free zone and M5 – 100 m south of a research center), four stations in Pedroso reservoir (P1 – Americano River flow into reservoir, P2 – Mampostón River flow into reservoir, P3 – south border of reservoir and P4 – overflow channel of Pedroso reservoir), and additionally, in three stations in Mampostón reservoir (PM1 - PM3). In all cases, sediment samples were collected in the middle of the rivers or five meters offshore in the reservoirs.

All samples were dried at 60°C. Large rock debris, mollusk skeletons and organic debris were removed before sieving. The fine fraction (< 63 μm) was extracted by sieving and newly dried at 60°C until obtaining a constant weight.

Metal concentrations were determined by external standard method of X-ray fluorescence analysis (XRF), using the Certified Reference Materials (CRM) IAEA-356, IAEA-Soil-5, IAEA Soil-7, BCR-2 and BCSS-1 “Marine sediment” as standards. All samples and CRM were mixed with cellulose (analytical quality) in proportion 4:1 and pressed at 15 tons into 5 grams pellets of 25 mm in diameter and 4-5 mm in height. Pellets were

studied using Canberra Si(Li) detector (150 eV energy resolution at 5.9 keV, Be window thickness = 12.0 mm) coupled to a multichannel analyzer. A ^{238}Pu (1.1 GBq) excitation source with ring geometry was used. All spectra were processed with WinAxil code [1]. Detection Limits were determined according to Padilla et al. [2] (in concentration units) as $LD = 3 \sigma / mt$, where m is the sensibility in counts.seg⁻¹ per concentration unit, σ is the standard deviation of the area of the background windows (peak window at 1.17 times the FWHM) and t is the measuring time (4 hours).

The accuracy was evaluated using the SR criterion, proposed by McFarrell, et. al. [3]:

$$SR = \frac{|C_{\text{exp}} - C_{\text{rep}}| + 2\sigma}{C_{\text{rep}}} \cdot 100\%$$

where: C_{exp} – experimental value, C_{rep} – reported certified value and σ is the standard deviation of C_{exp} . Based on this criterion, the similarity between the certified value and the analytical data obtained by proposed methods is divided into three categories: $SR \leq 25\%$ = excellent; $25 < SR \leq 50\%$ = acceptable, $SR > 50\%$ = unacceptable. The analysis of five replica of the CRM IAEA-SL-1 is presented in table 1. All heavy metals determined by XRF analysis are “excellent” ($SR \leq 25\%$) and the obtained results show a very good correlation ($r^2 = 0.9996$) between certified and measured values.

Table 1. XRF analysis of CRM IAEA-SL-1 (mean ± SD, n = 5, in mg.kg⁻¹), SR values and Detection Limits.

Metal	Measured values	Certified value	SR(%)	DL (mg.kg ⁻¹)
Ni	44.5 ± 2.3	44.9	19	10
Cu	32 ± 2	30	11	14
Zn	220 ± 11	223	18	5
Pb	36.2 ± 1.7	37.7	11	3

The level of contamination was expressed using the modified degree of contamination (mC_d), defined as [4]:

$$mC_d = \frac{\sum_{i=1}^n C_f^i}{n}$$

where: n is the number of analyzed elements, i the element and C_f , the contamination factor, determined as

$$C_f^i = \frac{C_x^i}{C_b^i}$$

where, C_x and C_b are the metal content in studied sample and baseline, respectively. The classification of the sediments according to the modified degree of contamination (mC_d) is the following: $mC_d < 1.5$ – very low degree of contamination; $1.5 < mC_d < 2$ – low degree of contamination; $2 < mC_d < 4$ – moderate degree of contamination; $4 < mC_d < 8$ – high degree of contamination; $8 < mC_d < 16$ – very high degree of contamination; $16 < mC_d < 32$ – extremely high degree

of contamination; $mC_d \geq 32$ – ultra-high degree of contamination.

In order to assess the possible risk to human health, numerical Sediment Quality Guidelines (SQGs) were used.

SQGs have been developed for many potentially toxic substances, i.e., trace elements, chlorinated organic, and polynuclear aromatic hydrocarbons [5]. Sediments are thus classified as non-contaminated, moderately contaminated and heavily contaminated, based on the SQG of USEPA with the threshold effect level (TEL) and probable effect level (PEL) values [6, 7] In order to obtain a more realistic measure of the sediments toxicity, mean quotients were introduced according to the following equation:

$$PEL - Q = \frac{\sum_{i=1}^n C_i / PEL_i}{n}$$

where, C_i is the concentration of element i in sediments, PEL_i the guideline value for the element i and n the number of metals. PEL-Q is the probable effect level quotient. These mean quotients can be used in case of existence of multiple contaminants in the sediment, where the adverse effects caused by each chemical are additive and not antagonistic [8]. The classification of sediments according to PEL-Q is as follows: PEL-Q values of < 0.1 , $0.11 - 1.5$, $1.51 - 2.3$ and > 2.3 coincide with 10, 25, 50 and 76 %, of toxicity, respectively [9]. Consequently, four relative levels of contamination have been created (*low, medium low, medium high and high*).

Results and Discussion

Average concentrations and standard deviations of the studied heavy metal contents in sediments from the rivers and reservoirs from Mampostón sub-watershed are presented in table 2. In general, the metal con-

tent in Mampostón river, when compared to contents reported for other Cuban rivers, shows two patterns: it is lower than content reported for the contaminated urban rivers from Havana and Camaguey cities, and similar to those reported for rural rivers from Pinar del Río and Santiago de Cuba. The exception are the Cu and Zn contents in Ganuza river. On the other hand, the heavy metal content in Mampostón and Pedroso reservoirs are in the same order than those reported for other Cuban reservoirs.

The behavior of the Ni content in the studied stations (Fig. 2) show an irregular pattern, oscillating the Ni-PEL value. It has been shown that a high Ni-content in Cuban soils and sediments is common. For example, in un-urbanized soils from Havana city was reported a Ni-content of $58 \pm 13 \text{ mg.kg}^{-1}$ [16], and the average natural Ni-content in Cuban agricultural soils was fixed in 294.2 mg.kg^{-1} [17]. For this reason, the origin of the Ni content determined in sediments from the Mampostón sub-watershed must be considered as natural.

On the other hand, Cu, Zn and Pb contents show a similar pattern: a maximum value in sediments from the station G2, and practically the same value in sediments from the rest of the studied stations. The comparison with SQGs (Fig. 2) shows those Cu concentrations in sediments from station G2 are potentially toxic, exceeding the Cu-PEL value in more than 10 folds, while Cu-content exceed the Cu-TEL level in the rest of the studied sediments. Moreover, the highest Zn and Pb contents were measured also in sediments from the station G2, exceeding the corresponding Zn-TEL and Pb-TEL values.

The contamination factors, modified degree of contamination (mC_d) and probable effect level quotient (PEL-Q) values are shown in table 3. Taking into account that Mampostón reservoir is not directly impacted by the different possible pollution sources of the studied area, its average metal contents (see table 2) were taken as baseline to estimated the contamination factors.

Tabla 2. Heavy metal content (Mean \pm SD, in mg.kg^{-1}) determined in sediments from Mampostón sub-watershed and its comparison with contents reported for other Cuban rivers and reservoirs.

	Province	Ni	Cu	Zn	Pb	References
Rivers						
Ganuza	Mayabeque	76 ± 13	211 ± 219	114 ± 102	35 ± 26	-
Mampostón	Mayabeque	26 ± 10	59 ± 17	44 ± 6	16 ± 2	-
San Diego	Pinar del Río	62 ± 8	52 ± 2	72 ± 4	28 ± 2	[10]
Almendares	Havana	nr	176 ± 132	305 ± 183	111 ± 47	[11]
San Francisco	Havana	nr	312,8	398,7	116,7	[11]
Tínima	Camaguey	171 ± 101	105 ± 73	149 ± 37	201 ± 192	[12]
Hatibonico	Camaguey	701 ± 566	219 ± 131	147 ± 24	70 ± 56	[12]
San Juan	Santiago de Cuba	nr	33-59	57-83	9 -18	[13]
Reservoirs						
Pedroso	Mayabeque	55 ± 36	69 ± 14	57 ± 18	16 ± 4	-
Mampostón	Mayabeque	33 ± 11	63 ± 4	40 ± 4	12 ± 1	-
Palmarito	Havana	nr	35 ± 6	59 ± 7	9 ± 2	[14]
Niña Bonita	Havana	nr	35 ± 13	80 ± 34	38 ± 12	[14]
Hanabanilla	Villa Clara	nr	34 ± 28	87 ± 44	23 ± 5	[15]

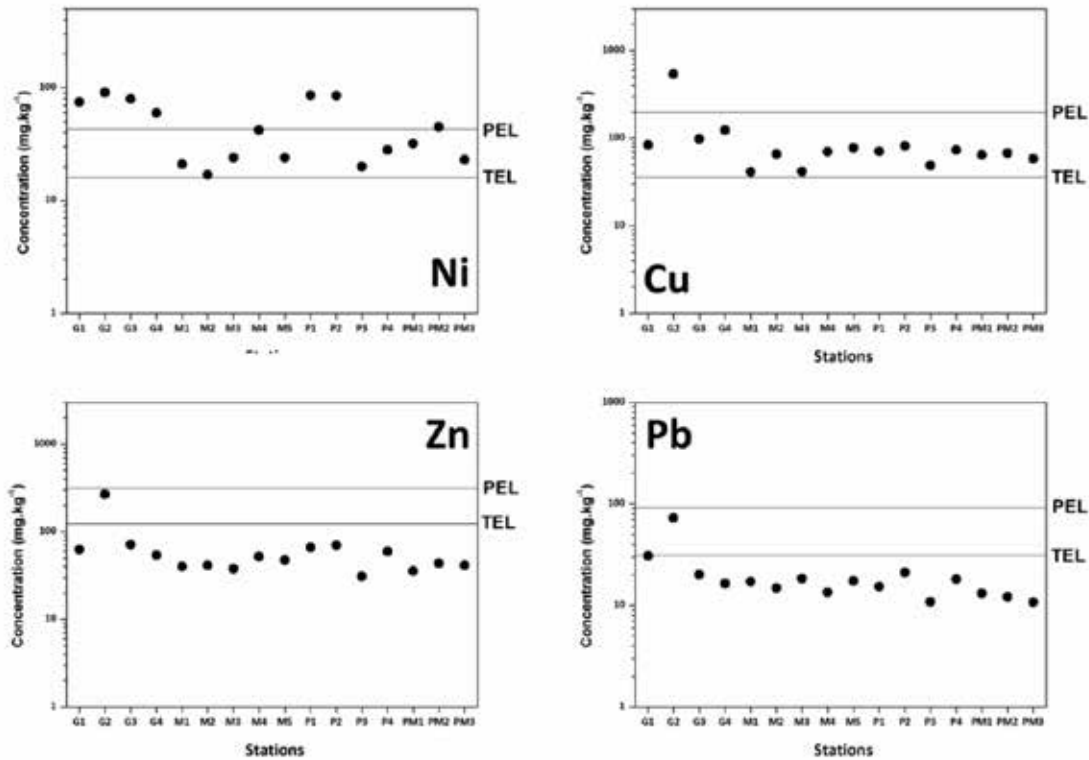


Figure 2. Distributions of Ni, Cu, Zn and Pb determined in the studied stations Dashed lines represent the corresponding TEL and PEL values for each metal.

Table 3. Contamination factors, modified degree of contamination (mC_d) and PEL-Q values for sediments from Ganuza and Mampostón rivers and Pedroso reservoir.

Station	Contamination factors			mC_d	PEL-Q	
	Ni	Cu	Zn			
G1	2.3	1.3	1.6	2.6	1.9	0.8
G2	2.8	8.6	6.7	6.1	6.0	1.7
G3	2.4	1.5	1.8	1.7	1.9	0.8
G4	1.8	2.0	1.4	1.4	1.6	0.7
M1	0.6	0.7	1.0	1.4	0.9	0.3
M2	0.5	1.0	1.0	1.2	1.0	0.3
M3	0.7	0.7	1.0	1.5	1.0	0.3
M4	1.3	1.1	1.3	1.1	1.2	0.5
M5	0.7	1.2	1.2	1.4	1.2	0.4
P1	2.6	1.1	1.7	1.3	1.7	0.8
P2	2.6	1.3	1.8	1.8	1.8	0.8
P3	0.6	0.8	0.8	0.9	0.8	0.3
P4	0.8	1.2	1.5	1.5	1.2	0.4

The estimated mC_d values indicate that sediments from station G2 are highly contaminated with Cu, Zn and Pb, while sediments from the stations G1, G3, G4, P1 and P2 are lowly contaminated with the same metals. Independently of the results for mC_d , the estimated PEL-Q values (Fig. 3) show a high degree of contamination for the sediments from the station 2 in Ganuza river, and medium low contamination for the sediments collected in the rest studied stations in Ganuza and Mampostón rivers and Pedroso reservoir, i.e. the 100 % of the sediments from Ganuza-Mampostón rivers and Pedroso

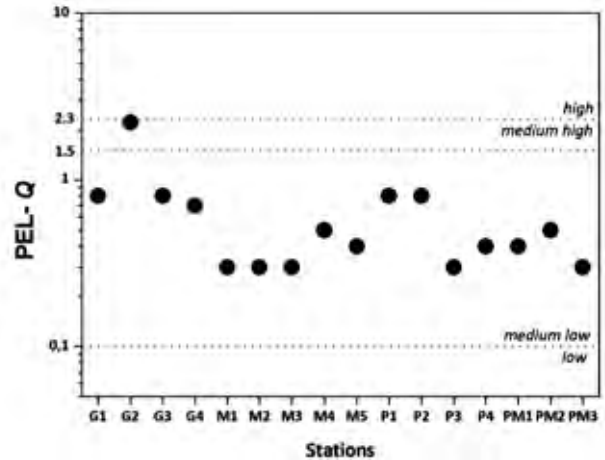


Figure 3. Behavior of the Probable Effect Level Quotient (PEL - Q) of the studied stations in Mampostón sub-watershed.

reservoir are associated with occasional observation of possible adverse effects.

Conclusions

The sediments collected in Ganuza and Mampostón rivers and in Pedroso reservoir (Mampostón sub-watershed (Mayabeque, Cuba) have shown higher Cu, Zn and Pb contents compared to those collected in Mampostón reservoir. The application of mC_d index classifies as highly or lowly contaminated sediments from Ganuza river and from two of the studied stations in Pedroso reservoir. The application of SQGs and toxicity mean quotients show that 100% of the sediments are asso-

ciated with occasional observation of possible adverse effects, especially for Cu, Zn and Pb. Taking into account the obtained results, the study of heavy metal content in edible muscle from fish species cultivated in Mampostón reservoir and fishes from Pedroso reservoir is recommended.

References

- [1]. WinAxil code. Version 4.5.2. WinAxil [software]. CANBERRA: MITAC, 2005.
- [2]. PADILLA R, MARKOWICZ A, WEGRZYNEK D, et al. Quality management and method validation in EDXRF analysis. *X-Ray Spectrom.* 2007; 36(1): 27-34.
- [3]. QUEVAUVILLER PH, MARRIER E. Quality assurance and quality control for environmental monitoring. Weinheim: VCH, 1995.
- [4]. ABRAHIM G, PARKER R. Assessment of heavy metal enrichment factors and the degree of contamination in marine sediments from Tamaki Estuary, Auckland, New Zealand. *Environ Monit Assess.* 2008; 136(1-3): 227-238.
- [5]. MACDONALD DD, INGERSOLL CG, BERGER TA. Development and evaluation of consensus-based sediment quality guidelines for freshwater ecosystems. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2000; 39(1): 20-31.
- [6]. LONG ER, MACDONALD DD, SMITH SL, CALDER FD. Incidence of adverse biological effects within ranges of chemical concentrations in marine and estuarine sediments. *Environ Manag.* 1995; 19(1): 81-97.
- [7]. United States Environmental Protection Agency. Office of Science and Technology. National Sediment Quality Survey EPA-823-R-04-007. Second ed. Washington DC, 2004.
- [8]. VIOLINTZIS C, ARDITSOGLU A, VOUTSA D. Elemental composition of suspended particulate matter and sediments in the coastal environment of Thermaikos Bay, Greece: delineating the impact of inland waters and wastewaters. *J Haz Mat.* 2009; 166(2-3): 1250-1260.
- [9]. MCCREADY S, BIRCH GF, LONG ER. Metallic and organic contaminants in sediments of Sydney Harbour, Australia and vicinity—a chemical dataset for evaluating sediment quality guidelines. *Environ Inter.* 2006; 32(4): 455-465.
- [10]. DIAZ RIZO O, ELEN RUDNIKAS A, D'AKESSANDRO RODRIGUEZ K, et al. Assessment of historical heavy metal content in healing muds from San Diego river (Cuba) using nuclear analytical techniques. *Nucleus.* 2013; 53:19-23.
- [11]. OLIVARES-RIEUMONT S, LIMA L, DE LA ROSA D, et al. Water hyacinths (*Eichhornia crassipes*) as indicators of heavy metal impact of a large land fill on the Almendares River near Havana, Cuba. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2007; 79:583-587.
- [12]. MARQUES-PEÑAMARIA G, RAMOS-SANCHEZ LB, FERNANDEZ-TERRA Z, et al. Contaminación de metales pesados en los sedimentos de los Ríos Tímina y Hatibonico. *AXIOMA* 2012; 9(2):7-13.
- [13]. ARGOTA PEREZ J. Evaluación ecotoxicológica por disponibilidad a metales pesados durante periodo de lluvia en el ecosistema San Juan, Santiago de Cuba - Cuba. *Campus* 2016; 21:25-36.
- [14]. PIS RAMIREZ MA, Impacto de los metales contaminantes en la calidad de la tilapia (*Oreochromis aureus*) cultivada en Cuba. Tesis de Maestría en Ciencia Tecnología de Alimentos. Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana, 1999.
- [15]. PIS RAMIREZ MA, LEZCANO LEON MM, SERRANO PIÑEIRO P. Metales pesados en trucha (*Micropterus salmoides floridanus*) de la presa Hanabanilla, Cuba. *Revista AquaTIC.* 2008; 29:1-9.
- [16]. DIAZ RIZO O, ECHEVARRIA CASTILLO F, ARADO LOPEZ JO, et al. Assessment of heavy metal pollution in urban soils from Havana City, Cuba. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2011; 87:414-419.
- [17]. RODRIGUEZ ALFARO M, MONTERO A, MUÑIZ UGARYE O, et al. Background concentrations and reference values for heavy metals in soils of Cuba. *Environ Monit Assess* 2015; 187:4198.

Recibido: 24 de julio de 2019

Aceptado: 23 de julio de 2020

Acoplamiento de métodos prospectivos y reactivos para análisis de riesgo en medicina con radiaciones ionizantes

Zayda Amador Balbona¹, Antonio Torres Valle², Marina Arias Fresneda²

¹Centro de Isótopos (CENTIS), Mayabeque, Cuba

²Instituto de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba

zabalbona@centis.edu.cu

Resumen

Entre los enfoques prospectivos más empleados a nivel mundial para la medicina con radiaciones ionizantes está la matriz de riesgo y los análisis de modos y efectos de fallo. Por otra parte, existen varios sistemas reconocidos a nivel mundial para análisis de riesgo reactivo en estas prácticas, destacándose ROSIS, SAFRON y ARIR. En la investigación se persigue desarrollar y aplicar una metodología de integración de los métodos referidos para el análisis de riesgo en la medicina con radiaciones ionizantes. Su informatización se realizó con el código cubano SECURE-MR-FMEA versión 3.0. Se propuso una taxonomía para la base de datos de incidentes (BDI) acoplada al software y se programó el análisis de correspondencia de los modelos estudiados de radioterapia para facilitar su selección por criterios de expertos. Los resultados de este acoplamiento permiten validar los modelos de estudios prospectivos empleados, analizando su cobertura y representatividad en la BDI, así como para el análisis de las causas raíces o básicas. Dentro de los patrones de riesgo más representados están los del acelerador lineal y cobaltoterapia. Los estudios realizados en este ámbito han sido comparados con algunos similares reportados, demostrándose la coherencia de los resultados. La BDI ha sido enriquecida con la consulta de reportes publicados sobre medicina nuclear y el transporte de material radiactivo, para poder aplicar las facilidades creadas. Esta investigación facilita la toma de decisiones más eficaz y efectiva, para la mejora de la seguridad y calidad de la medicina con radiaciones ionizantes.

Palabras clave: valoración de riesgo; radioterapia; radiaciones ionizantes; riesgos; análisis de tipos de fallos; código para ordenadores; sistemas adaptivos

Matching between prospective and reactive methods for risk analysis in ionizing radiation medicine

Abstract

The most useful prospective methods to risk analysis in ionizing radiation medicine are the risk matrix and the failure mode and effect analysis. In another hand, at the world level developed various systems for reactive risk analysis, for example ROSIS, SAFRON and ARIR. In the research will follow to development and use an integration methodology of these methods. This approach was introduced in the Cuban code SECURE MR-FMEA version 3.0. A specific taxonomy for the incident data base (IDB) coupled with the code was developed and it was created the correspondence analysis of studied models for radiotherapy for allows the selection by expert criteria. The result of this matching allows the validation of the risk patterns by risk matrix or FMEA approach, through the coverage or representative studies in the incident data base. The most representative risk patterns in the incident data base are the linear accelerator and cobalt therapy. The comparison between the results of the investigation and other similar studies are available in the paper. The IDB incorporated de radionuclide therapy and transport of radioactive materials events. This research facilitates the decision-making in improvements of safety and culture in the ionizing radiation medicine.

Key words: risk assessment; radiotherapy; ionizing radiations; hazards; failure mode analysis; computer codes; adaptive systems

Introducción

De manera general, dos enfoques genéricos caracterizan a los análisis de riesgo que se emplean en medicina con radiaciones ionizantes, los métodos prospectivos [1-8] y los reactivos [9-18]. Hasta la fecha estas herramientas se han desarrollado de manera independiente o con uso combinado limitado. [3-4]

Existe una propuesta conceptual de acople entre matriz de riesgo y sistema de aprendizaje de incidentes (ILS en inglés) a través del código SEVRRRA [3] y el sistema SAFRON [10], la cual está en vías de materialización [17], aunque no se han encontrado otras evidencias de su publicación. Los ejercicios de sinergia realizados con la base de datos de incidentes (BDI) han demostrado la consistencia de algunos modelos prospectivos como el patrón de riesgo por matriz de riesgo del LINAC y en menor medida para la cobaltoterapia [17].

El estudio de las características taxonómicas de las BDI muestra una uniformidad en varios campos, lo cual refleja una concreción de experiencias [9-18]. En general, las herramientas internacionales disponibles para Cuba han sido desarrolladas sobre plataformas web, aunque existen versiones portables del SEVRRRA 3.0 [3]. Destacan algunos esfuerzos en sistemas de reporte de incidentes en Cuba, pero sin resultados publicados. [18] No existe ningún trabajo reportado de sinergia a nivel de causas raíces o básicas entre patrones prospectivos de riesgo y una base de incidentes.

El objetivo de la investigación que se presenta radica precisamente en la implementación de un enfoque integrador de MR-FMEA-ILS para el análisis de riesgo, que facilita la toma de decisiones para la mejora de la seguridad y calidad de los procesos en la medicina con radiaciones ionizantes, de manera más eficaz y efectiva.

Materiales y métodos

Como materiales de esta investigación pueden considerarse la existencia de un código informático cubano

SECURE-MR-FMEA Ver. 3.0 [5-8, el sistema ROSIS, los reportes de las autoridades reguladoras de los EE.UU., Australia con el sistema ARIR, Francia, Canadá y Reino Unido, del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), diferentes publicaciones y la base de incidentes globales y el tráfico ilícito, creada por el Centro para Estudios de No Proliferación "James Martin" para la Iniciativa de Amenaza Nuclear (NTI). [9-11, 19-21].

Igualmente se utilizaron los patrones prospectivos de riesgo creados para las prácticas de la medicina con radiaciones ionizantes que se incorporaron al código [5-8].

La escala de cinco niveles para los sucesos potenciales de radioterapia se adaptó a medicina nuclear terapéutica y el transporte de material radiactivo. De igual forma, se utilizó para estas prácticas la escala de severidad de los sucesos de SAFRON. [16, 22]

El acople de los métodos matriz de riesgo, FMEA e ILS se realizó en dos etapas. En la primera, se diseñó la taxonomía que se ilustra en la figura 1 y constituyen los campos más importantes el Modo de tratamiento (práctica), Descubierta por, Forma de descubrimiento, Etapa de descubrimiento, Severidad, Personal informado, Subproceso y Clasificación de causas. Se utilizó el listado de causas básicas estandarizadas desarrollado para permitir su análisis y la posterior adopción de medidas correctivas y preventivas para la mejora de la calidad y seguridad. [23]

A través de un programa auxiliar se enriqueció la BDI, en una opción directa que prevé el despliegue de una tabla con todos los registros.

En la segunda etapa se programó la capacidad de consulta simultánea de patrones de riesgo por matriz de riesgo, registros de la base de incidentes y un archivo de coincidencias con dichos patrones (figura 2) y la creación de una base de datos de las coincidencias encontradas y la salida directa en forma de fichero de texto con estos datos. A la izquierda de la figura 2, se puede apreciar la secuencia accidental desplegada, que corresponde, en este caso, al suceso iniciador (SI) de LINAC SI-PAC2.4. A la derecha, aparece un panel con

Figura 1. Despliegue de un reporte contenido en la BDI de SECURE-MR-FMEA Ver. 3.0.



Figura 2. Representación de la opción de acople entre método de matriz de riesgo y BDI conectada a SECURE-MR-FMEA.

datos sobre la BDI que contiene información sobre la secuencia accidental desplegada (ver encabezamiento) y las coincidencias de dicho SI con BDI. Se ha adicionado un Filtro de búsqueda por palabras claves que ayuda a detectar estas coincidencias. Los reportes pueden ser consultados con botones (base del cuadro de texto). En la tabla derecha están contenidos los registros de coincidencias con SI, lo que incluye el número de reporte, la práctica de referencia y el código del SI y los botones de operación aparecen en su base.

Resultados

Se cuenta con una BDI propia que incluye 1645 registros, que permite estudios detallados por palabras claves y valorar la coherencia con la experiencia internacional. Un ejemplo de este caso es el análisis de reportes de la BDI, para determinar, a nivel de causa, la fracción de incidentes derivada de fallos de equipos respecto a las restantes (esta tarea parte de la selección de todos los reportes contentivas de causas con la serie 2.1 a 2.7, que corresponden a las debidas a materiales, equipos y software según la estandarización de causas incluida en el software) (tabla 1). [23] La tabla 2 presenta los registros de medicina nuclear y se adicionaron 170 registros del transporte de material radiactivo (TMR). En esta investigación solamente se consideran los reportes que cubren el período para el primer caso desde 1994 a septiembre de 2019. En el segundo caso se toman registros desde 1974 hasta la última fecha citada.

La figura 3 a su derecha muestra los resultados de las estadísticas reportadas por ROSIS [9] y a la izquierda las obtenidas con nuestra BDI. Es el radioterapeuta

Tabla 1. Fracción de incidentes debidos a fallos de equipos y resto de materiales y/o infraestructura, reportados en ROSIS.

Causas	Cantidad de incidentes involucrados	Por ciento del total de incidentes registrados
2.2 Equipo defectuoso, no calibrado o con falla	33	3
2.1 No disponibilidad, 2.3 Mantenimiento inadecuado o no ejecutado - 2.7 Material, fármaco, utilitario, equipo, software o instrumento de medición vencido u obsoleto.	1211	97

Tabla 2. Totales de sucesos registrados en la BDI de MN

Práctica	Cantidad de reportes	Por ciento (%)
MN diagnóstica	167	57,00
MN tratamiento convencional	111	37,88
MN paciente específico	3	1,02
Radiosinoviortesis	6	2,05
Ciclotrón	6	2,05
TOTAL	293	100,00

el principal responsable por el descubrimiento de incidentes y las formas de descubrimiento más contribuyentes son: el chequeo de la historia clínica del paciente y el momento del llamado del paciente para tratamiento. Las gráficas comparativas muestran las coincidencias generales de análisis. La sinergia MR-BDI, refleja resultados de representatividad de los SI y de cobertura de los modelos de LINAC y cobaltoterapia (figura 4). En el trabajo de sinergia SEVRRRA-SAFRON para LINAC [17] la cantidad de SI representados es del 86% mientras

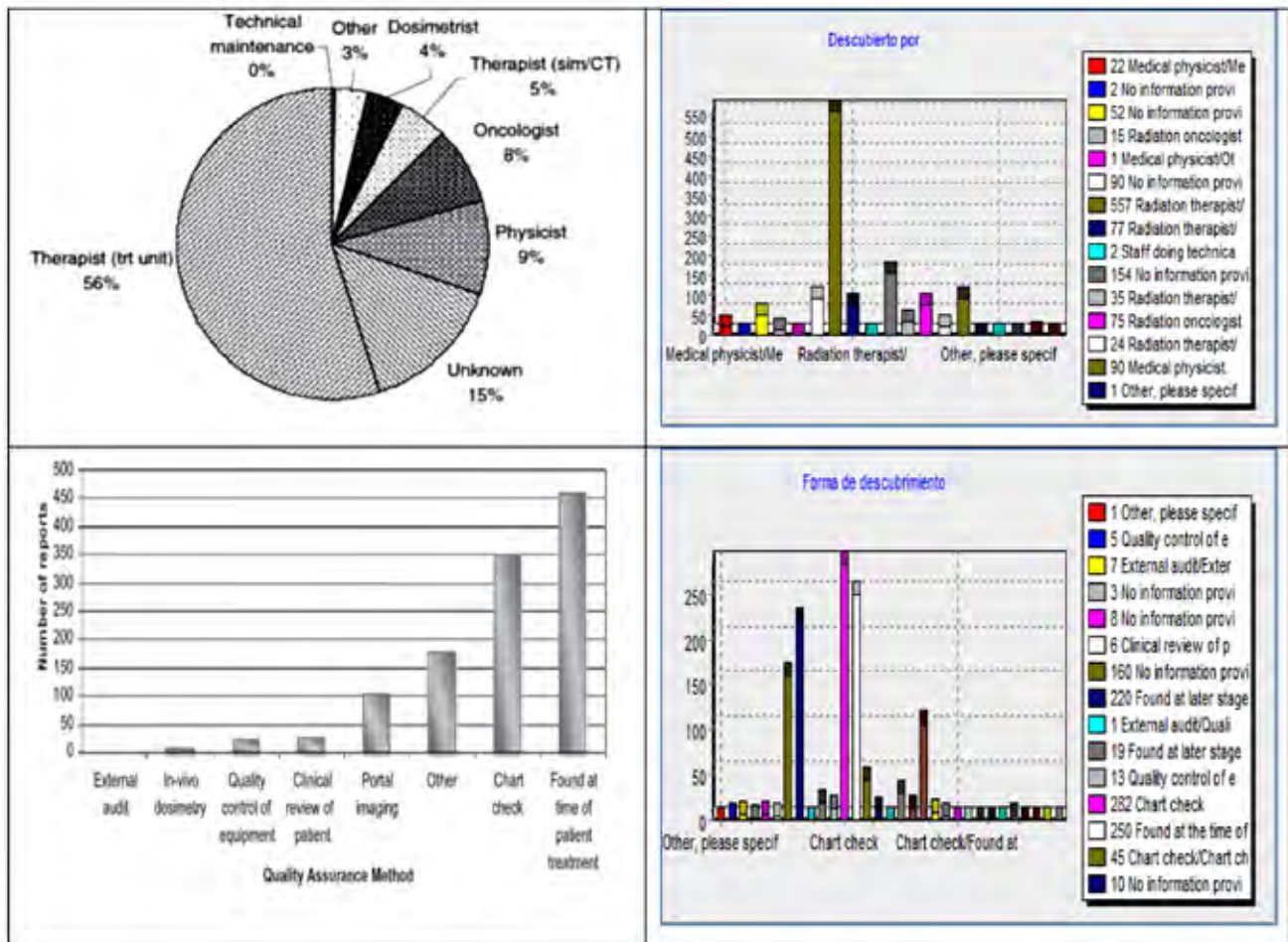


Figura 3. Comparación de estadísticas de BDI reportadas por ROSIS y obtenidas por SECURE-MR-FMEA.

que, según esta investigación, alcanza solo el 56%. Este último es resultado del análisis de 5 especialistas nucleares de la esfera educacional y de servicios médicos, junto a un grupo de estudiantes de ingeniería nuclear. La disponibilidad de expertos con que se ha realizado esta investigación es la causa de esta diferencia. En la cobaltoterapia se aprecia una menor representatividad y cobertura en la BDI.

La figura 5 es una muestra gráfica de la representación de iniciadores a nivel de causa. La estandarización de causas [23] y su inclusión por el código, unido a la descripción de los modos d fallo (MF) en cada caso, es un principio que acopla congruentemente estos modelos. Este hallazgo permite optimizar la práctica a nivel de las causas de mayor impacto.

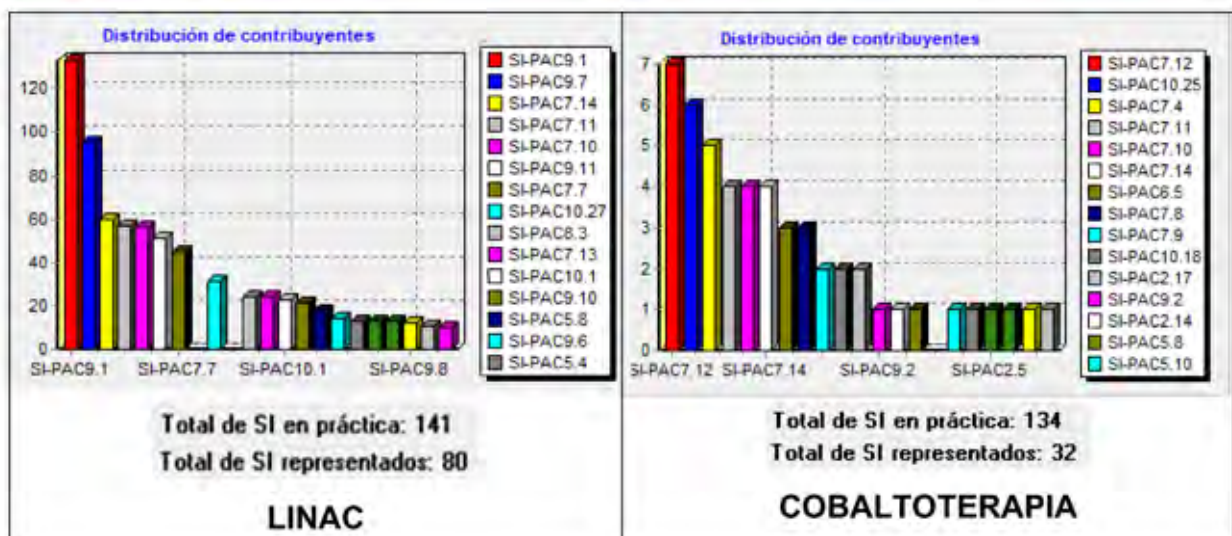


Figura 4. Representatividad y cobertura de los modelos de MR para LINAC y Cobaltoterapia en la BDI de SECURE-MR-FMEA.

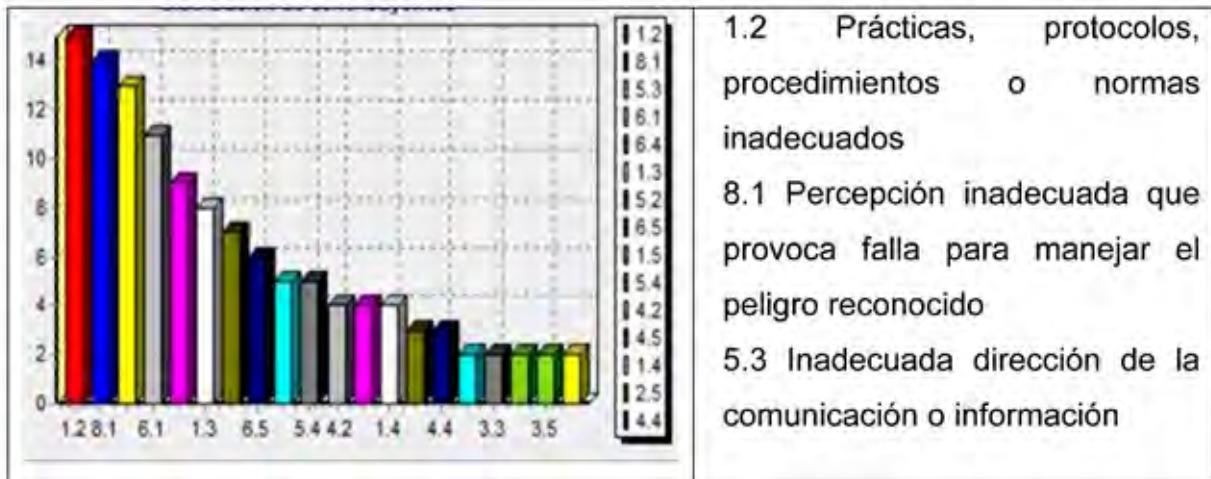


Figura 5. Sinergia de causas contra patrón de riesgo MR de LINAC.

Discusión

El acoplamiento informático BDI-MR, posibilita verificar si los sucesos reportados están contenidos en el modelo de la matriz de riesgo desarrollado inicialmente, lo cual permite su validación. Se estableció una relación a nivel de causas con FMEA-BDI. Disponer de más eventos en el análisis de los riesgos permitirá una mejor preparación de los servicios médicos con radiaciones ionizantes, por lo que se habilitó la incorporación anónima de nuevos registros y se crearon facilidades para sumar la información de otras bases con diferente nivel de completamiento. Los resultados de coherencia presentados se corresponden con similares desarrollados por otros autores. Es importante resaltar que el trabajo previo de expertos en esta tarea es decisivo para resultados óptimos.

De igual forma, el reporte de incidentes contribuye a este objetivo, razón por lo que se requiere el desarrollo de la cultura de seguridad de las organizaciones [24] Por otro lado, se destaca la identificación de errores potenciales y la ejecución de buenas prácticas en la prevención de incidentes [25]. Sin embargo, los resultados que se presentan con el uso integrado de matriz de riesgo, FMEA e ILS, superan las facilidades que pueden aportar con este propósito y sobre todo para la eficiencia y eficacia de la toma de decisiones en la mejora de la calidad y seguridad de la práctica.

El OIEA incluyó en el último trimestre de 2019 los sucesos de medicina nuclear terapéutica en SAFRON. [26] La investigación que se presenta se realizó con anterioridad e incluyó el transporte de material radiactivo. Sus resultados han sido utilizados en Cuba. [22, 27]

Conclusiones

El empleo integrado de los métodos prospectivos de matriz de riesgo, FMEA e ILS beneficia la eficiencia y eficacia de la toma de decisiones para la mejora de la calidad y seguridad en la medicina con radiaciones ionizantes. La cultura de seguridad de las organizaciones

puede contribuir decisivamente en el uso más eficaz y eficiente de esta metodología.

Referencias bibliográficas

- [1] Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) y Foro Iberoamericano de Organismos Reguladores en Seguridad Nuclear, Radiológica y Física. Aplicación de la Matriz de Riesgo a la Radioterapia. IAEA-TECDOC 1685/S, Viena: OIEA, 2012.
- [2] SAIFUL HUQ M, FRAASS BA, DUNSCOMBE PB, GIBBONS JP, et. al. The report of Task Group 100 of the AAPM: application of risk analysis methods to radiation therapy quality management. *Med. Phys.* 2016, 43(7): 4209-4262. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4947547>.
- [3] Foro Iberoamericano de Organismos Reguladores en Seguridad Nuclear, Radiológica y Física. Código SEVRRRA. Disponible en: <http://sevrrra.cnsns.gob.mx> [fecha de consulta: 11 de junio de 2015].
- [4] KESSELS-HABRAKEN M, VAN DER SCHAAF T, DE JONGE J, RUTTE C AND KERKVLIT K. Integration of prospective and retrospective methods for risk analysis in hospitals. *International Journal for Quality in Health Care.* 2009; 21(6):427-432. Available in: <https://www.researchgate.net/publication/38011030> [accessed date: December 30, 2018].
- [5] TORRES VALLE A, RIVERO OLIVA J, MONTES DE OCA QUIÑONES J, MARTÍ VILLARREAL O, et. al. Monitoreo dinámico de riesgo empleando matriz de riesgo en prácticas médicas con radiaciones ionizantes. *Nucleus.* 2016; (59): 29-33.
- [6] TORRES VALLE A, ALONSO SAMPERS J, ALFONSO LAGUARDIA R, JACAS ALFONSO M, et. al. Evaluación de riesgo de la práctica de radioterapia con rayos X de kilovoltaje. *Nucleus.* 2017; (61): 21-25.
- [7] AMADOR BALBONA ZH, TORRES VALLE A. Uso del Código SECURE-MR-FMEA para el Análisis de Riesgo Radiológico en Medicina Nuclear Terapéutica Convencional. *J. Health Med. Sci.* 2018; 4(3):173-181.
- [8] AMADOR BALBONA ZH, TORRES VALLE A. Análisis de Riesgo Radiológico en Medicina Nuclear Terapéutica Paciente Específico. *J. Health Med. Sci.* 2018; 4(4): 215-223.
- [9] CUNNINGHAM J, COFFEY M, KNÖÖS T, HOLMBERG O. Radiation Oncology Safety Information System (ROSIS) – Profiles of participants and the first 1074 incident reports. *Radiotherapy and Oncology.* 2010; 97(3): 601-7. doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.023.
- [10] International Atomic Energy Agency (IAEA). Safety in Radiation Oncology, SAFRON, Available in: <https://rpop.iaea.org/SAFRON/Default.asp> [accessed date: February 21, 2017].
- [11] LARCOS G, COLLINS L, WESTBROOK G, WESTBROOK J. Nuclear medicine incident reporting in Australia: control charts and notification rates inform quality improvement. *Internal Medicine Journal.* 2015; 45(6): 609-17. doi:10.1111/imj.12758.

- [12] FORD E, EVANS S. Incident learning in radiation oncology: a review. *Med Phys*. 2018; 45(5): e100-e19. doi:10.1002/mp.12800.
- [13] FORD E, FONG DE LOS SANTOS L, PAWLICKI T, SUTLIEF S, et al. The structure of incident learning systems for radiation oncology. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2013; 86(1): 11-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.012>.
- [14] DEUFEL CL, MCLEMORE LB, FONG DE LOS SANTOS LE, CLASSIC KL, et al. Patient safety is improved with an incident learning system-clinical evidence in brachytherapy. *Radiation and Oncology*. 2017; 125(1): 94-100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.07.032>.
- [15] GILLEY D, HOLMBERG O, DUNSCOMBE P. Improving quality and safety in radiotherapy using web-based learning. *Medical Physics International*. 2017; 5(2): 171-174. doi: 10.1177/2309499016684500.
- [16] NYFLOT MJ, ZENG J, KUSANO AS, NOVAK A, et al. Metrics of success: measuring impact of a departmental near-miss incident learning system. *Pract Radiat Oncol*. 2015; 5: e409-e16. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prr.2015.05.009>.
- [17] LÓPEZ MORONES R, DUMÉNIGO C, PRIETO C, RAMÍREZ M, et al. Sinergia SEVRRRA-SAFRON. Herramientas para la Prevención de Accidentes en Radioterapia. X Congreso Regional Latinoamericano IRPA de Protección y Seguridad Radiológica "Radio-protección: Nuevos Desafíos para un Mundo en Evolución". Buenos Aires, Argentina. 12 al 17 de abril 2015. Disponible en: <http://www.irpabuenosaires2015.org/Archivos/tr-completos/>.
- [18] FERRO FERNÁNDEZ R, ILIZÁSTIGUI PÉREZ F, DE LA FUENTE PUCH A. El sistema ADASIR: una experiencia cubana de aprendizaje sobre accidentes y fomento de la cultura de seguridad radiológica. *Nucleus*. 2010; (48): 37-41.
- [19] Australian Government, Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency (ARPANSA). Australian radiation incident register (ARIR), summary of radiation incidents: 1 January to 31 December 2010. 2011.
- [20] Nuclear Regulatory Commission of the United States. Available in: <https://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/event-status/event/> [Accessed date: May 13, 2018].
- [21] James Martin Center for Nonproliferation Studies (CNS) and Nuclear Threat Initiative (NTI), CNS Global Incidents and Trafficking Database. Available in: www.nti.org/trafficking [Accessed date: September 25, 2019].
- [22] AMADOR BALBONA ZH, TORRES VALLE A, SÁNCHEZ ZAMORA L, et al. Análisis de riesgo en la Medicina Nuclear Terapéutica en Cuba con enfoque integrador. *Revista Habanera de Ciencias Médicas [revista electrónica]*. 2020; 19(1). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2850>.
- [23] AMADOR BALBONA ZH, TORRES VALLE A. Causas básicas de fallos aplicadas al análisis de riesgo en prácticas médicas con radiaciones ionizantes. *Revista Cubana de Salud y Trabajo*. 2019; 20(2): 11-8.
- [24] Foro Iberoamericano de Organismos Reguladores en Seguridad Nuclear, Radiológica y Física. Cultura de Seguridad en las organizaciones, instalaciones y actividades con fuentes de radiación ionizante. 2014. Disponible en: <http://www.foroiberam.org/>
- [25] MARTIN CJ, MARENGO M, VASSILEVA J, GIAMMARILE F, POLI GL, MARSK P. Guidance on prevention of unintended and accidental radiation exposures in nuclear medicine. *J. Radiol. Prot.* 2019; 39(3): 665-695. doi: 10.1088/1361-6498/ab19d8.
- [26] MARENGO M, GILLEY D, VASSILEVA J, FAHEY F, DIMMICK L, THOMADSEN BR, ET AL. OP-730 Reporting incidents in therapeutic nuclear medicine. A new IAEA tool. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 12-16, 2019. Barcelona, Spain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46(Suppl 1): S279-280. doi: 10.1007/s00259-019-04486-2.
- [27] AMADOR BALBONA ZH, TORRES VALLE A, FUNDORA SARRAF T. Evaluación del riesgo radiológico en la radiosinoviortesis y el tratamiento mielosupresor de la policitemia vera. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista electrónica]*. 2019; 35(2). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/966> [fecha de consulta: 19 de junio de 2020].

Recibido: 2 de junio de 2019

Aceptado: 23 de julio de 2020

Marcaje de arena sílice con ^{99m}Tc para la obtención de un radiotrazador sólido

Yuri Aguilera Corrales¹, Luis Enrique Llanes Montesino¹ Ahmed Díaz Páez², Raquel Espino López¹

¹ Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas (InSTEC), Ave. Salvador Allende y Luaces,
Quinta de los Molinos, CP: 10600, La Habana, Cuba.

² Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear (CEADEN), Calle 30 #502 e/ 5ta y 7ma Avenida,
Playa, La Habana, Cuba.

luisentuqm@gmail.com

Resumen

Actualmente para la obtención de radiotrazadores sólidos de ^{99m}Tc se emplean nuevos soportes basados en materiales porosos, ejemplo de ello es el marcaje con ^{99m}Tc de sedimentos de ríos con alto contenido de aluminosilicatos. En el presente trabajo se desarrolló una metodología para el marcaje de arena sílice con el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ para su uso como radiotrazador sólido. Para ello se realizó el marcaje de la arena sílice previamente tratada y sin tratar con el uso de concentraciones variables de cloruro y fluoruro estañoso como agentes reductores y diferentes tiempos de marcaje. Se evaluó la influencia de la etapa de tratamiento previo de la arena en los rendimientos de retención del Tc obtenidos. Los cambios en la composición de la arena sílice luego de su tratamiento previo se pudieron constatar a partir de la Microscopía Electrónica de Barrido (SEM-EDS). Los resultados muestran la perspectiva del empleo de la arena sílice previamente tratada y de fluoruro estañoso como agente reductor en la nueva metodología obtenida. Se pudo constatar a partir de la técnica SEM-EDS que el aumento del porcentaje de retención del Tc en la arena luego de su tratamiento, se debe fundamentalmente a los cambios observados en su composición química y en su estructura. Se logró la obtención de un radiotrazador sólido marcado con ^{99m}Tc en soporte de arena sílice con un tiempo de preparación estimado de 4 horas y un rendimiento de retención de 74%.

Palabras clave: sílice; tecnecio 99; agentes reductores; marcado; técnicas de trazadores; compuestos marcados

Labeling of silica sand with ^{99m}Tc for obtaining a solid radiotracer

Abstract

Nowadays to obtain ^{99m}Tc solid radiotracers new porous supports are currently used, for instance sediments from rivers with a high content of aluminosilicates were labeled with ^{99m}Tc . In the present work a methodology for labeling of silica sand with $^{99m}\text{TcO}_4^-$ as a prospective solid radiotracer was developed. Labeling of the previously treated and untreated silica sand was carried out using variable concentrations of chloride and stannous fluoride as reducing agents and different labeling times. The influence of the pre-treatment stage of the sand on the obtained Tc retention yields was evaluated. The changes in the composition of the silica sand after its previous treatment could be verified from the Scanning Electron Microscopy (SEM-EDS). The results suggested the use of previously treated silica sand and stannous fluoride as a reducing agent, modifications were proposed to the initial methodology of previous treatment of the sand. It was possible to confirm from the SEM-EDS technique that the increase in the percentage of retention of Tc in the sand after its treatment is mainly due to the observed changes in its chemical composition and structure. It was possible to obtain a ^{99m}Tc solid radiotracer on support of silica sand with a retention yield of 74%.

Key words: silica; technetium 99; reducing agents; labelling; tracer techniques; labelled compounds

I. Introducción

En Cuba estudios realizados muestran las potencialidades del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ eluido del generador Mo/Tc como radiotrazador para el marcaje de sedimentos finos en

suspensión [1] y de sólidos a partir del marcaje de ferageles en base silicagel y zeolita [2]. La arena sílice y en general los compuestos con un alto contenido de dióxido de silicio (SiO_2) son frecuentemente empleados en aplicaciones industriales [3]. Por otra parte, proce-

son que utilizan materiales de propiedades similares a la arena sílice (densidad, granulometría y peso específico) pudieran estudiarse también con arena sílice marcada en calidad de radiotrazador [3].

El marcaje de la arena sílice con ^{99m}Tc se muestra como una opción atractiva para garantizar la disponibilidad de los radiotrazadores requeridos en aplicaciones industriales. En el presente trabajo se evaluó el rendimiento de marcaje de la arena sílice tratada y sin tratar con ^{99m}Tc en forma de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ empleando SnCl_2 o SnF_2 como agentes reductores del mismo. Se analizó la influencia de la concentración del reductor y el tiempo de reacción en el grado de retención de la marca, así como la influencia del tratamiento de la arena sílice, previo a su marcaje, en el grado de retención del ^{99m}Tc . De acuerdo a los resultados obtenidos, con el empleo de SnF_2 como reductor y arena sílice tratada como soporte se logró el mayor rendimiento de retención. A partir de la optimización de diferentes parámetros relacionados con los procedimientos de tratamiento previo de la arena y su marcaje con ^{99m}Tc se estableció una metodología para la obtención del radiotrazador sólido ^{99m}Tc -arena sílice.

2. Materiales y métodos

2.0. Determinación del grado de retención del ^{99m}Tc

En un tubo para centrífuga se adicionaron 1 g de arena sílice obtenida de la Planta de Arena Sílice de Guane (Pinar del Río, Cuba) y 1 mL de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ eluido del generador (GBTec) de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ suministrado por el Centro de Isótopos (CENTIS) con actividad de entre 2 y 4 MBq. Se agitó en zaranda Heidolph PROMAX 2020 durante 15 minutos a 266 rpm y se agregaron 2 mL de solución de SnCl_2 o SnF_2 (pH=5) de concentración variable de acuerdo al tipo de experimento. Se agitó en zaranda Heidolph PROMAX 2020 (266 rpm) durante un tiempo de reacción que varía según cada experimento y se centrifugó en la centrífuga MLW T51.1 durante 1 minuto. Se extrajeron 3 alícuotas de 200 μL del sobrenadante con una micropipeta automática marca Eppendorf, cada alícuota se midió 3 veces en el sistema radiométrico SRN1C-02, acoplado con un detector de pozo con cristal centelleante de $\text{NaI}(\text{Tl})$. Para evaluar el grado de retención del ^{99m}Tc en el sólido ($R_{\text{ret}\%}$) se preparó una muestra blanco adicionando a 1 mL de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 2 mL del reductor empleado en el procedimiento de marcaje. A partir de la ecuación 1 se determinó el grado de retención del ^{99m}Tc en el sólido ($R_{\text{ret}\%}$).

$$R_{\text{ret}\%} = \left(\frac{A_b - A_f}{A_b} \right) * 100 \quad (\text{ec. 1})$$

Donde A_b (cps) es la actividad en la fase acuosa del blanco y A_f (cps) es la actividad de la muestra del líquido sobrenadante.

2.1. Procedimiento inicial para el tratamiento previo de la arena sílice

El tratamiento previo de la arena sílice se realizó en dos etapas fundamentales. En la primera se adiciona-

ron 15 g de arena sílice a un vaso de precipitado, se agregaron 15 mL de ácido nítrico (HNO_3) concentrado al 56% (producido por el MINBAS, lote: 0720597) y se pusieron en contacto con agitación constante durante 15 minutos ($t_{\text{HNO}_3\text{-arena}}$) en agitador magnético modelo WLW R3T. Se filtró y se lavó con 25 mL de agua destilada empleando la técnica de filtración al vacío. Luego de filtrada la arena se extendió en una placa Petri y se dejó secar con una lámpara IR durante 30 minutos. Para la segunda etapa el sólido se trasvasó a un vaso de precipitado donde se le adicionaron 15 mL de NaOH 2 mol/L y se mantuvieron en contacto con agitación constante durante 15 minutos ($t_{\text{NaOH-arena}}$), se filtró al vacío y el sólido se secó con lámpara IR durante 1 hora.

2.2. Estudio cromatográfico de la reducción del $^{99m}\text{TcO}_4^-$

Se empleó la cromatografía de papel ascendente con acetona como fase móvil para comprobar el porcentaje de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ reducido con SnCl_2 o SnF_2 a ^{99m}Tc coloidal o reducido – hidrolizado ($^{99m}\text{TcO}_2$, $^{99m}\text{TcO}(\text{OH})_2$ ó $^{99m}\text{Tc}_2+$). Se agregaron 2 mL de solución de SnCl_2 o SnF_2 de concentración variable (según fuera el experimento a evaluar) a 1 mL de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y se agitó en zaranda Heidolph PROMAX 2020 (266 rpm) durante el tiempo de reacción propuesto para cada experimento. Se extrajo una gota y se colocó en el origen de la tira de papel, esta se colocó en el tanque para cromatografía (frascos de vidrio) que contenía acetona (2 mm de profundidad) con el extremo del origen hacia abajo. Cuando el frente de la corrida se desplazó por la tira de papel, esta se extrajo y se dejó secar. Se cortó la tira por el centro y se procedió a medirla en el detector de pozo SRN1C-02 [4,5]. El rendimiento del ^{99m}Tc reducido ($R^*\%$) por cromatografía se determinó a partir de la ecuación 2.

$$R^* \% = \frac{A_a}{(A_a + A_f)} * 100 \quad (\text{ec. 2})$$

Donde A_a (cps) es la actividad en el punto de aplicación y A_f (cps) es la actividad en el frente de solvente. Los rendimientos se reportan con las desviaciones estándares representativas de tres réplicas, y tres mediciones por réplica para un total de 9 mediciones radiométricas por cada valor de $R^*\%$.

2.3. Influencia del tipo de reductor en el rendimiento de marcaje

Para determinar la influencia del tipo de reductor (SnCl_2 o SnF_2) en el grado de retención del ^{99m}Tc en el sólido ($R_{\text{ret}\%}$), se realizaron dos experimentos en los que se empleó 15 minutos como tiempo de reacción y 0.5 mmol/L como concentración para cada reductor. Estas condiciones fueron escogidas a partir de resultados de estudios anteriores [1, 6].

2.4. Influencia de la concentración de SnF_2 y el tiempo de reacción en el grado de retención de la marca

Se ejecutó un diseño factorial 22. Se seleccionaron como niveles máximos del diseño experimental 2.0

mmol/L y 30 minutos para la concentración de SnF_2 y el tiempo de reacción, respectivamente. Mientras que los valores mínimos escogidos para estos parámetros fueron 0.5 mmol/L y 15 minutos. Se tomaron a partir de reportes bibliográficos y de resultados obtenidos anteriormente [6, 7]. Se realizó el estudio cromatográfico de la reducción del $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ con el fin de relacionar la cantidad de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ reducido (R^* %) con el grado de retención obtenido ($R_{\text{ret}\%}$).

2.5. Influencia en el tratamiento previo de la arena sílice de la concentración C (NaOH), la relación volumen de HNO_3 /masa de arena $V(\text{HNO}_3)/m(\text{arena})$, el tiempo de reacción entre el HNO_3 y la arena ($t_{\text{HNO}_3\text{-arena}}$), y entre el NaOH y la arena ($t_{\text{NaOH-arena}}$)

Se ejecutó un diseño factorial 24. En la tabla 1 se muestran los niveles máximos (+), mínimos (-) y el centro del plano (0) del plan experimental ejecutado. Los valores fueron seleccionados a partir de reportes bibliográficos [6].

Tabla 1. Niveles máximos (+), mínimos (-) y centro del plano (0) de los parámetros incluidos en el diseño experimental.

Nivel	C(NaOH) mol/L	V(HNO ₃)/masa(arena) mL/g	$t_{\text{HNO}_3\text{-arena}}$ (min)	$t_{\text{NaOH-arena}}$ (min)
+	3.0	1.5	20.0	20.0
-	1.0	0.5	10.0	10.0
0	2.0	1.0	15.0	15.0

2.6. Caracterización por Microscopía Electrónica de Barrido (SEM-EDS) de la arena sílice tratada y sin tratar.

Las transformaciones de la arena sílice antes y después de tratadas se siguieron con el empleo de la Espectroscopía de Rayos X acoplada a la técnica de Microscopía Electrónica de Barrido (SEM-EDS). Para el tratamiento de la misma se emplearon C(NaOH) 1 mol/L, relación $V(\text{HNO}_3)/m(\text{arena})$ 1.5, $t_{\text{HNO}_3\text{-arena}}$ 20 minutos y $t_{\text{NaOH-arena}}$ 20 minutos.

3. Resultados y Discusión

Todos los resultados se procesaron con el software Statgraphics Centurion XV. Se empleó el valor P para un nivel del 5% de confianza en la determinación de la significación de los efectos principales y de la interacción de los factores en el grado de retención de las especies de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en el sólido. En cada caso se realizaron tres réplicas en el centro del plano para evaluar el error puro.

3.1. Influencia del tipo de reductor en el rendimiento del marcaje

Los resultados de los experimentos realizados para determinar la influencia del empleo de SnCl_2 o SnF_2 , como agente reductor, en el grado de retención de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($R_{\text{ret}\%}$), en arena tratada y sin tratar, se muestran en la tabla 2. Los valores de $R_{\text{ret}\%}$ obtenidos empleando arena

sílice sin tratar como soporte fueron muy bajos (<10%). Este resultado coincide con el obtenido por otros autores [6].

Tabla 2. Resultados obtenidos empleando SnCl_2 o SnF_2 como agente reductor.

Agente reductor	Tiempo de reacción	Concentración	$R_{\text{ret}\%}$ (arena sin tratar)	$R_{\text{ret}\%}$ (arena tratada)
SnCl_2	15 minutos	0.5 mmol/L	1.4 ± 0.6	49 ± 1
SnF_2	15 minutos	0.5 mmol/L	5 ± 2	69.1 ± 0.1

Los valores obtenidos durante el empleo de arena previamente tratada como soporte fueron superiores en aproximadamente un 50% a los obtenidos en condiciones similares para la arena sin tratar, lo que muestra la necesidad del tratamiento previo de la arena sílice para ser utilizada como soporte en la obtención del trazador sólido de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Esto es debido, probablemente, a que durante el tratamiento con HNO_3 (conc) se eliminan, en su mayoría, las impurezas contenidas en la arena [7], y se limpian los poros en la superficie de los granos, posibilitando así una mejor adsorción. Además, durante la interacción de la arena sílice con el álcali, puede modificarse la estructura cristalina del SiO_2 , aumentando con ello los sitios disponibles para la adsorción [8] y la fortaleza de la misma, ya que existe una menor exposición a la interacción con el solvente. Por otro lado, los valores de $R_{\text{ret}\%}$ obtenidos empleando SnF_2 como reductor son superiores en aproximadamente un 20% a los obtenidos en iguales condiciones utilizando SnCl_2 , debido probablemente a la mayor estabilidad de sus propiedades reductoras [9], por tanto, en lo adelante se empleará la arena sílice tratada como soporte y el SnF_2 como agente reductor.

Los resultados del estudio cromatográfico para conocer el rendimiento de reducción (R^* %) del $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ coloidal o reducido-hidrolizado ya sea empleando SnCl_2 (89 ± 2) o SnF_2 (99.2 ± 0.4) como reductor [5, 6] muestran que los rendimientos de reducción (R^* %), con ambos reductores, fueron muy superiores a los rendimientos de retención obtenidos, por tanto, existe una mayor cantidad de especies de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ reducido que las adsorbidas en la superficie de la arena sílice.

3.2. Influencia de la concentración de SnF_2 y el tiempo de reacción en el grado de retención del $^{99\text{m}}\text{Tc}$

De acuerdo a los resultados obtenidos la variación del tiempo de reacción entre el $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ y el SnF_2 fue el único efecto significativo dentro de los límites establecidos por el diseño. Los restantes factores no son estadísticamente significativos para un 95% de confianza.

Como se observa en la tabla 3 los rendimientos mayores se obtienen para los experimentos 1, 3, 5 y 7, donde se emplearon tiempos de reacción correspondientes al nivel mínimo (15 minutos), indicando que el aumento de este factor provoca un efecto negativo en el grado de retención del $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Tabla 3. Resultados del diseño experimental 2².

No.	C(SnF ₂) mmol/L	Tiempo de reacción (min)	R _{ret%}
1	2.0	15	68.1 ± 0.4
2	2.0	30	30.9 ± 0.5
3	0.5	15	68.4 ± 0.4
4	0.5	30	29.5 ± 0.7
5	2.0	15	69.1 ± 0.5
6	2.0	30	31.4 ± 0.6
7	0.5	15	69.5 ± 0.3
8	0.5	30	30.5 ± 0.4
9	2.0	30	29.5 ± 0.7

Los resultados del estudio cromatográfico realizado con el fin de explorar las causas del efecto negativo del tiempo de reacción en el grado de retención (tabla 4) evidencian una disminución en los valores de R_{ret%} con el aumento del tiempo de reacción para ambas concentraciones del reductor. Probablemente esta sea la causa principal de la disminución del grado de retención del ^{99m}Tc en la arena sílice tratada con el aumento a 30 minutos del tiempo de reacción. Es posible que con el aumento del tiempo de reacción el ^{99m}Tc reducido se re-oxide y pase a formar parte de la solución, provocando la disminución del R_{ret%} [2].

Tabla 4. Resultados obtenidos para los rendimientos de reducción de $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

tiempo (minutos)	C(SnF ₂) (mmol/L)	
	0.5	2.0
15	R _{ret%} 99.2 ± 0.4	R _{ret%} 99.0 ± 0.2
30	R _{ret%} 76 ± 1	R _{ret%} 82 ± 2

Se realizó el marcaje de la arena sílice luego de cada una de las etapas de su tratamiento con el fin de conocer la influencia de cada una de ellas en el rendimiento de retención obtenido. Los grados de retención obtenidos durante cada etapa del tratamiento fueron del 35 ± 1% para la reacción con HNO₃ (conc), 37 ± 2% para el ataque con NaOH 2 mol/L y del 70 ± 2% para el tratamiento completo, evidenciándose que las dos etapas del proceso de tratamiento de la arena tienen gran significación, siendo cada una responsable de aproximadamente el 50% del valor del R_{ret%} obtenido. Por tanto, sería conveniente estudiar cómo influyen parámetros relacionados con ambas etapas en el grado de retención del ^{99m}Tc en la arena sílice.

3.3. Influencia en el tratamiento previo de la arena sílice de la C(NaOH), la relación V(HNO₃)/m(arena), el tiempo de reacción entre el HNO₃ y la arena (t_{HNO3-arena}) y entre el NaOH y la arena (t_{NaOH-arena})

Solamente los factores relación V(HNO₃)/m(arena) y (t_{HNO3-arena}), dentro de los límites establecidos, presentaron efectos significativos en el grado de retención. En

efecto los mayores valores de R_{ret%} se obtuvieron en los experimentos 1, 10, 17 y 19, donde coincidían los máximos de V(HNO₃)/m(arena) y t_{HNO3-arena}, además del experimento 2, que se corresponde con el valor máximo de t_{HNO3-arena}, todos con valores de R_{ret%} superiores al 70% (tabla 5). El efecto del t_{NaOH-arena} no se descarta del análisis debido a que su valor P muestra que solo el 23% de la variación del R_{ret%} debido a la variación de este factor desde su nivel mínimo hasta el máximo es producto del azar, por lo que se recomienda mantenerlo en su nivel máximo. Con el aumento respecto a la metodología inicial de tratamiento previo de la arena de la relación V(HNO₃)/m(arena) de 1 a 1.5 y el t_{HNO3-arena} en 5 minutos (desde 15 hasta 20 minutos) se logra aumentar el R_{ret%} en aproximadamente un 5% (desde 69.2 ± 0.2% hasta 74.5 ± 0.5%).

3.4. Caracterización por Microscopía Electrónica de Barrido (SEM-EDS) de la arena sílice tratada y sin tratar

En la figura 1 se muestra el análisis semi-cuantitativo de la composición de la arena sílice, antes y después de ser tratada, obtenido por Espectroscopía de Rayos X acoplada a la técnica de Microscopía Electrónica de Barrido (SEM-EDS).

Estos resultados muestran el efecto de cada una de las dos etapas del tratamiento, la primera con HNO₃ para limpiar la arena de materia orgánica, lo que se refleja en el estudio con la variación de los contenidos de oxígeno y carbono. Con la eliminación de estas impurezas se liberan los poros en la superficie de los granos que antes estaban ocupados por ellas. Durante la segunda etapa (tratamiento con NaOH) se puede modificar la estructura cristalina del SiO₂, aumentando con ello los sitios disponibles para la adsorción. Esto se refleja a partir de la disminución del contenido de silicio, ya que a partir de la formación de un gel de silicato soluble, este es lavado al contacto con agua y deja de formar parte de la estructura cristalina [9]. Los resultados anteriormente analizados apuntan a que el aumento del R_{ret%} luego del tratamiento, se deba fundamentalmente a los cambios observados en su composición química y en su estructura.

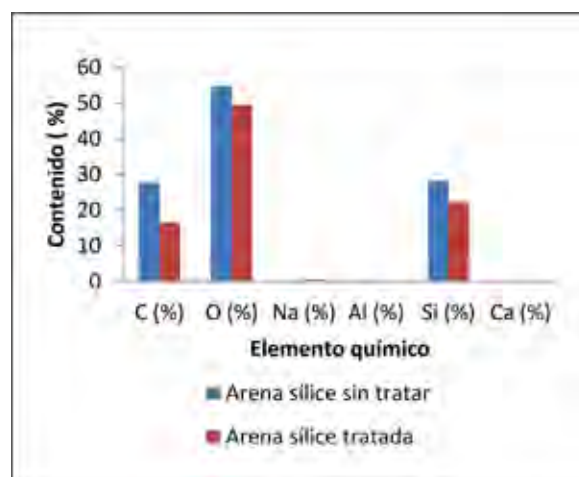


Figura 1: Análisis semi-cuantitativo de la composición de la arena tratada y sin tratar.

Tabla 5. Resultados del diseño experimental 2².

Exp.	C(NaOH) mol/L	V(HNO ₃)/masa(arena) mL/g	t _{HNO₃-arena} (min)	t _{NaOH-arena} (min)	Rret%
1	3.0	1.5	20	10	72.4 ± 0.5
2	1.0	0.5	20	20	71 ± 1
3	1.0	0.5	10	20	67 ± 1
4	3.0	0.5	20	20	65.7 ± 0.8
5	1.0	1.5	10	10	67.3 ± 0.8
6	2.0	1.0	15	15	69.0 ± 0.2
7	1.0	1.5	10	20	67.3 ± 0.9
8	3.0	1.5	10	20	68.2 ± 0.2
9	3.0	0.5	10	10	64 ± 1
10	1.0	1.5	20	10	71.2 ± 0.3
11	2.0	1.0	15	15	69.0 ± 0.2
12	3.0	0.5	10	20	68.1 ± 0.7
13	2.0	1.0	15	15	69.5 ± 0.3
14	3.0	1.5	10	10	66.5 ± 0.2
15	1.0	0.5	20	10	70.2 ± 0.5
16	1.0	0.5	10	10	64.1 ± 0.4
17	3.0	1.5	20	20	74.5 ± 0.5
18	3.0	0.5	20	10	71.0 ± 0.4
19	1.0	1.5	20	20	73.9 ± 0.5

4. Conclusiones

No resultó satisfactorio el marcaje de la arena sílice sin tratar por los métodos de reducción empleados. Aplicando el procedimiento inicial de tratamiento de la arena sílice, el $R_{ret\%}$ del ^{99m}Tc aumenta hasta $48.7 \pm 1.4\%$ cuando se emplea SnCl_2 en calidad de reductor y hasta $69.1 \pm 0.1\%$ para el SnF_2 . Este último es el más indicado para el procedimiento de marcaje. Puede afirmarse con un 95% de confianza que, en el rango estudiado, el tiempo de reacción entre el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y SnF_2 influye negativamente en el rendimiento del marcaje de la arena tratada, mientras que la concentración de SnF_2 no influye. Se recomienda emplear 15 minutos como tiempo de reacción y $C(\text{SnF}_2) = 0.5$ mmol/L para el marcaje y en el tratamiento previo de la arena relación $V(\text{HNO}_3)/\text{masa(arena)}$ de 1.5, los $t_{\text{HNO}_3\text{-arena}}$ y $t_{\text{NaOH-arena}}$ de 20 minutos y $C(\text{NaOH})$ de 1 mol/L. A partir de estos valores se puede obtener un radiotrazador sólido marcado con ^{99m}Tc en soporte de arena sílice con un rendimiento de retención del $74.5 \pm 0.5\%$.

Referencias Bibliográficas

- [1] Borroto, J., *Comportamiento del ^{99m}Tc como radiotrazador en aguas superficiales y residuales*. 2003, Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas: La Habana.
- [2] Martínez, E., *Síntesis y evaluación de Ferrageles como perspectivas radiotrazadores sólidos de ^{99m}Tc* , in *Radioquímica*. 2013, InS-TEC: La Habana, Cuba.
- [3] Pincay, L., H. Amen, and J. Lung, *Uso de sílice en hormigones de alto desempeño*, in *Facultad de Ingeniería en Ciencias de la Tierra*. 2009, ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL: GUAYAQUIL, ECUADOR.
- [4] Navarro, G., et al., *Marcado con ^{99m}Tc de liposomas convencionales y su evaluación biológica*, A. Journal, Editor. 2011: Cátedra

de Farmacotecnia, Dpto. Cienfar, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

- [5] Prats, A., et al., *Acido 3-amino-1-hidroxiopropano-1,1-bisfosfónico en oncología: Síntesis y biodistribución*, in *Ciencias Químicas*, R. CENIC, Editor. 2005, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Cuba.
- [6] IAEA, *Radiotracer generators for industrial applications*, in *Radiation Technology S.N. XXX*, Editor. 2013, International Atomic Energy Agency: Vienna.
- [7] Borroto, J.I. and J. Domínguez, *Technetium-99m as a tracer for the liquid RTD measurement in opaque anaerobic digester: application in a sugar wastewater treatment plant.*, in *Chemical Engineering and Processing*. 2003. p. 857-865.
- [8] Silva, P., *Microwave digestion for determination of iron and zinc content of total food*. *Tecnología en Marcha.*, 2012. Vol. 25, N° 3.: p. 96-100.
- [9] Segarra, J., *Envejecimiento de presas por reacciones expansivas en el hormigón*, LAS REACCIONES EXPANSIVAS. 2005.

Recibido: 19 de marzo de 2019

Aceptado: 23 de julio de 2020

Revistas certificadas

como Publicaciones Seriadadas Científico–Tecnológicas

2020

Cuba & Caña.....	AZCUBA
Anuario del Centro de Estudios Martianos	CE
Acta Botánica Cubana	CITMA
Anuario L/L. Estudios Lingüísticos	CITMA
Anuario L/L. Estudios Literarios	CITMA
Avances.....	CITMA
Avanzada Científica	CITMA
Biotecnología Aplicada	CITMA
Boletín Científico Técnico INIMET	CITMA
Boletín del Archivo Nacional	CITMA
Ciencia en su PC.....	CITMA
Ciencias de la Información.....	CITMA
Ciencias de la Tierra y el Espacio	CITMA
Ciencias Holguín.....	CITMA
Cubazoo	CITMA
Granma Ciencia	CITMA
Hombre, Ciencia y Tecnología	CITMA
Infociencia.....	CITMA
Innovación Tecnológica	CITMA
Isla, Ciencia y Tecnología	CITMA
Memorias de Geoinfo.....	CITMA
Normalización.....	CITMA
Nucleus	CITMA
Revista Cubana de Ciencias Sociales	CITMA
Revista Cubana de Filosofía	CITMA
Revista Cubana de Meteorología.....	CITMA
Serie Oceanológica.....	CITMA
Temas de Economía Mundial	CITMA
VacciMonitor.....	CITMA
Cuba: Investigación Económica.....	MEP
Arquitectura y Urbanismo.....	MES
Centro Agrícola	MES
Cuban Journal of Agricultural Science.....	MES
Cultivos Tropicales	MES
Ingeniería Energética	MES
Ingeniería Industrial	MES
Investigación Operacional	MES
Islas	MES

Revistas certificadas

Minería y Geología	MES	Revista Forestal Baracoa.....	MINAG
Novedades en Población	MES	Investigaciones Medicoquirúrgicas	MINAG
Pastos y Forrajes	MES	Ciencia y Tecnología de Alimentos.....	MINAL
Pedagogía Universitaria	MES	Cubaenvases	MINAL
Retos Turísticos	MES	Revista Cubana de Investigaciones Pesqueras	MINAL
Revista CENIC Ciencias Biológicas	MES	ICIDCA. Sobre los derivados de la caña de azúcar	MINAZ
Revista CENIC Ciencias Químicas	MES	INFOMIN	MINBAS
Revista Ciencias Técnicas Agropecuarias	MES	Anuario de Investigaciones Culturales.....	MINCULT
Revista Cubana de Ciencia Agrícola	MES	Bibliotecas.....	MINCULT
Revista Cubana de Educación Superior	MES	Catauro.....	MINCULT
Revista Cubana de Química	MES	Clave	MINCULT
Ingeniería Mecánica	MES	Siga La Marcha.....	MINCULT
Revista de Protección Vegetal	MES	Temas.....	MINCULT
Revista de Salud Animal	MES	Órbita Científica	MINED
Revista del Jardín Botánico Nacional	MES	Varona	MINED
Santiago	MES	Pedagogía Profesional	MINED
Tecnología Química	MES	Revista IPLAC	MINED
Universidad de La Habana	MES	Luz	MINED
Ingeniería Electrónica, Automática y Comunicaciones ...	MES	Transformación.....	MINED
Universidad y Sociedad.....	MES	Maestro y Sociedad	MINED
Centro Azúcar	MES	Pedagogía y Sociedad.....	MINED
Ingeniería Hidráulica y Ambiental	MES	Revista Cubana de Medicina Militar	MINFAR
Biología Vegetal	MES	Investigaciones Medicoquirúrgicas	MININT
Economía y Desarrollo	MES	Anuario del Centro de Investigaciones Jurídicas	MINJUS
Cofin Habana	MES	ACIMED	MINSAP
Anuario de la Facultad de Ciencias Económicas		Acta Médica del Centro.....	MINSAP
y Empresariales	MES	Anuario Científico CECMED	MINSAP
Revista de Producción Animal.....	MES	Archivo Médico de Camagüey.....	MINSAP
Retos de la Dirección	MES	Correo Científico Médico.....	MINSAP
Revista Cubana de Ingeniería	MES	Educación Médica Superior.....	MINSAP
Congreso Universidad.....	MES	Folia Dermatológica Cubana	MINSAP
Revista Ciencias Técnicas Agropecuarias	MES	Gaceta Médica.....	MINSAP
Estudios de Desarrollo social: Cuba y América Latina.....	MES	Humanidades Médicas.....	MINSAP
Revista de Arquitectura e Ingeniería.....	MICONS	Medi Ciego	MINSAP
Agrotecnia de Cuba	MINAG	Medicentro Electrónica	MINSAP
Café Cacao	MINAG	Medisan.....	MINSAP
Ciencia y Tecnología Ganadera.....	MINAG	MEDISUR	MINSAP
Citrifrut	MINAG	Panorama. Cuba y Salud	MINSAP
Fitosanidad.....	MINAG	Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana	MINSAP
Revista Computarizada de Producción Porcina.....	MINAG	Revista Cubana de Farmacia.....	MINSAP
Revista Cubana de Ciencia Avícola	MINAG	Revista Cubana de Anestesiología	
Revista Cubana del Arroz	MINAG	y Reanimación	MINSAP

Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular	MINSAP	Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación	MINSAP
Revista Cubana de Cirugía	MINSAP	Acuacuba	MIP
Revista Cubana de Endocrinología	MINSAP	Transporte, Desarrollo y Medio Ambiente	MITRANS
Revista Cubana de Enfermería	MINSAP	Estudio	UJC
Revista Cubana de Estomatología	MINSAP		
Revista Cubana de Genética Comunitaria	MINSAP		
Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional.....	MINSAP		
Revista Cubana de Higiene y Epidemiología	MINSAP		
Revista Cubana de Informática Médica	MINSAP		
Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas	MINSAP		
Revista Cubana de Medicina.....	MINSAP		
Revista Cubana de Medicina General Integral.....	MINSAP		
Revista Cubana de Medicina Tropical	MINSAP		
Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología	MINSAP		
Revista Cubana de Oftalmología.....	MINSAP		
Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología.....	MINSAP		
Revista Cubana de Pediatría	MINSAP		
Revista Cubana de Plantas Medicinales	MINSAP		
Revista Cubana de Reumatología.....	MINSAP		
Revista Cubana de Salud Pública	MINSAP		
Revista Cubana de Salud y Trabajo.....	MINSAP		
Revista de Ciencias Médicas de La Habana.....	MINSAP		
Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río.....	MINSAP		
Revista de Información Científica	MINSAP		
Revista Electrónica “Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta”	MINSAP		
Revista Habanera de Ciencias Médicas	MINSAP		
Revista Médica Electrónica	MINSAP		
Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular	MINSAP		
Finlay.....	MINSAP		
Edumecentro	MINSAP		
CorSalud.....	MINSAP		
Revista Cubana de Ciencias Informáticas	MINSAP		
Multimed	MINSAP		
Revista Cubana de Alimentación y Nutrición.....	MINSAP		
Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía	MINSAP		

Instrucciones a los AUTORES para publicar en nucleus

Para la redacción de los manuscritos a publicar en las secciones de **Ciencias Nucleares e Innovación Tecnológica**

- Los artículos originales deben tener una extensión máxima de 10 cuartillas (a una columna) incluidas tablas (un máximo de 5) e ilustraciones (un máximo de 5). Se enviarán por correo electrónico, en Word y en Arial 12 a 1,5 espacios, o entregar en la propia redacción de la revista en soporte electrónico. El total de líneas por páginas es 30 como máximo.
- Los artículos tendrán el siguiente orden: Resumen (español e inglés), Introducción, Materiales y métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones, Recomendaciones (opcional), Agradecimientos (opcional), Referencias bibliográficas. Estas secciones deben estar bien definidas, aunque no necesariamente con subtítulos. No se escribirá punto al final de los subtítulos de las diferentes secciones.
- Cada trabajo deberá acompañarse de una carta firmada por el autor correspondiente, en la que se confirme que dicho trabajo no se ha enviado a otra publicación con anterioridad, que se ha aprobado por todos sus autores para su publicación tal y como se presenta y que los autores cumplen los requisitos de autoría.
- Los artículos están sujetos a arbitraje y a la aprobación del Consejo Editorial.
- Las contribuciones a la Revista se divulgan sin costo alguno para los autores. Una vez aceptados para su aprobación, los derechos de reproducción (copyright) son propiedad de la casa editorial.

Autor (es): Especificar nombres y dos apellidos así como la institución de procedencia.

Título: No debe exceder de 120 letras, o 20 palabras, ni contener abreviaturas, fórmulas químicas, ni nombres patentados (en lugar de genéricos). Como caso excepcional se aceptará la inclusión de siglas de uso común y generalizado en la literatura científico-técnica internacional. El título debe aparecer en español e inglés.

Resumen: No debe exceder de 250 palabras, ni contener siglas, abreviaturas ni referencias bibliográficas. Como caso excepcional se aceptará la inclusión de siglas de uso común y generalizado en la literatura científico-técnica internacional. Debe indicar los objetivos principales y alcance de la investigación, describir los métodos empleados, resumir los resultados y enunciar las conclusiones principales. Debe aparecer escrito en estilo impersonal, en pretérito, en español e inglés.

Se reflejará el contenido del documento a partir de 3 a 10 palabras claves al pie del resumen y en orden de importancia. Se escribirán en español, al pie del resumen en español y en inglés, al pie del resumen en idioma inglés. Por su parte el INIS insertará los descriptores correspondientes a la indización de cada trabajo.

Introducción: Exponer con toda la claridad posible, la naturaleza y alcance de la investigación, revisar las publicaciones pertinentes, indicar el método de investigación si se estima necesario, mencionar los principales resultados de la investigación y expresar la conclusión o conclusiones principales sugeridas por los resultados.

Materiales y métodos: La mayor parte de esta sección se debe escribir en pasado y dar toda clase de detalles. La finalidad principal es describir y que los resultados sean reproducibles. En los materiales hay que incluir las especificaciones técnicas y las cantidades exactas, así como la procedencia o el método de preparación. Se deben emplear los nombres genéricos o químicos.

Resultados: Se debe hacer una descripción amplia, clara y sencilla de los experimentos, ofreciendo un panorama general pero sin repetir los detalles experimentales de los Materiales y Métodos. Se deben presentar los datos más representativos. La exposición se debe redactar en pretérito.

Discusión: Se deben presentar de forma expositiva los principios, relaciones y generalizaciones que los Resultados indican. Se deben señalar las excepciones o las faltas de correlación y delimitar los aspectos no resueltos. Mostrar cómo concuerdan (o no) los resultados e interpretaciones con los trabajos anteriormente publicados. Se deben exponer las consecuencias teóricas del trabajo y sus posibles aplicaciones prácticas. Resuma las pruebas que respaldan cada conclusión. Los tiempos verbales oscilarán entre el presente y el pasado.

Conclusiones: Se deben formular de forma clara y ordenada. No deberán incluir referencias bibliográficas.

Recomendaciones (opcional): Se deberá cuidar de reflejar solamente aquellas que consideren opciones para lograr un mayor desarrollo en la temática reflejada en el artículo y que resulten factibles de ejecutar.

Agradecimientos (opcional): Se debe agradecer cualquier ayuda científico-técnica importante recibida de cualquier persona que haya colaborado en el desarrollo del trabajo. Entre otros aportes se pueden considerar la provisión de equipos, materiales especiales, así como la participación significativa en la revisión y presentación del artículo.

Referencias bibliográficas: Todos los documentos consultados se hacen constar al final del trabajo bajo el epígrafe Referencias bibliográficas. No se usan notas al pie de página. Se deben enumerar solo obras importantes y publicadas e incluir, de forma priorizada, trabajos de publicación reciente. Los trabajos originales no sobrepasarán las 20 citas; las revisiones, de 25 a 50. Se deben cotejar todas las partes de cada referencia contra la publicación original antes de presentar el artículo. Las referencias se deben enumerar en el texto con números arábigos, entre corchetes, en el lugar en

que se apliquen y siguiendo un orden de aparición consecutivo. Las referencias, con todos los datos requeridos (apellido, nombre del autor (es), título del trabajo, título de la publicación, año; volumen, número de la publicación, página inicial–página final), se incluirán después de las Conclusiones, o de los Agradecimientos, en caso de existir estos últimos. Si tiene 5 o más autores, se mencionarán los 4 primeros, seguidos de «et al.». Los títulos de las publicaciones periódicas se deben adecuar al sistema INIS (véase IAEA–INIS–11).

A continuación, a modo de ejemplo, se presentan dos referencias de trabajos en publicaciones periódicas:

[12] HILLEGONDS DJ, FRANKLIN S, SHELTON DK, VIJAYAKUMAR S, VIJAYAKUMAR V. The Management of Painful Bone Metastases with an Emphasis on Radionuclide Therapy. *J. Natl. Med. Assoc.* 2007; (99): 785–794.

[24] SRIVASTAVA SC. Treatment of joint and bone pain with electron emitting radiopharmaceuticals. *Indian J. Nucl. Med.* 2004; 19(3): 89–97.

Las referencias a trabajos publicados en Memorias de un evento deberán incluir la siguiente información: apellido, nombre del autor (es), título del trabajo; memorias de que evento (su denominación en el idioma original o transliteración en caso de idioma con alfabeto distinto al latino), lugar y fecha de la realización del mismo, así como entidad organizadora del evento y fecha de la publicación. A continuación se ofrecen referencias, a modo de ejemplo:

[13] WHITE JR, CHAPMAN DM, BISWAS D. Fuel Management Optimization Based on Generalized Perturbation Theory. *Proceedings of the Conference on Advances in fuel Management.* Toronto, Canada, June 9–12 1986. Canadian Nuclear Society. 1986.

[4] DI GEORGIO M. Respuesta multidisciplinaria desarrollada en Argentina ante un suceso radiológico. VIII Congreso Regional de Seguridad Radiológica y Nuclear. I Congreso Latinoamericano del IRPA. V Congreso Nacional de Protección Radiológica. 11 al 15 de octubre 2010. Medellín, Colombia. 2010.

Las referencias a trabajos de revistas en Internet deben incluir: Los autores (4 como máximo, et al). Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año ; Volumen (número): páginas. Disponible en: URL del artículo. A modo de ejemplo:

[17] GUPTA M, CHOUDHURY PS. Systemic radionuclide therapy for bone pain palliation in cancer patients. *Cancer News.* 2014, (consultado 20 de Jun 2016). 18(2): 12–14. Disponible en: <http://www.rgcirc.org/UserFiles/cancer-news-june-2014.pdf>

Abreviaturas, siglas y símbolos: Deben ser los aceptados internacionalmente. Las abreviaturas y siglas se deben explicar la primera vez que se mencionan. Los símbolos y caracteres griegos, al igual que los subíndices y supraíndices, se deben definir claramente. Los símbolos que no sean de uso corriente deberán ser descritos con claridad en el texto.

Tablas: Se deben ordenar con numeración arábiga e incluirse al final del trabajo. No se pondrá punto al final del encabezamiento de la tabla.

Figuras: Los términos, las abreviaturas y los símbolos utilizados en las figuras deben ser los mismos que aparecen en el texto. No se utilizarán caracteres, ni símbolos poco frecuentes (son preferibles los círculos, cuadrados o triángulos en blanco o rellenos). Si son muy complejos se deben aclarar en una leyenda concisa. Los símbolos y caracteres deben ser claros y de tamaño suficiente, de manera que al reducirlos para la publicación sean legibles.

Cuando se confirme que el número a publicar de la revista incluirá la variante impresa, para la diferenciación de varias curvas que concurren en una misma figura no se utilizarán colores, sino diferentes tipos de caracteres.

Ecuaciones y fórmulas: Las ecuaciones matemáticas se deben escribir en letras cursivas, con precisión, en especial los subíndices y supraíndices. Evite el uso de exponentes complicados y la repetición de expresiones elaboradas.

El significado de los símbolos se explica debajo de la ecuación. En la descripción de los símbolos se utilizan dos puntos (:).

Ejemplo:

$$e = v.t$$

donde:

e: Espacio recorrido

v: Velocidad

t: Tiempo

El producto de dos o más unidades en forma de símbolos se indica con una cruz (x) como signo de multiplicación.

Ejemplo:

N x m (Newton metro)

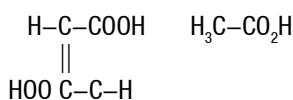
T x km (toneladas kilómetro)

En la división de unidades expresada en símbolos, se utiliza la línea horizontal (–), la línea oblicua (/) o las potencias negativas.

Ejemplo:

km/m, km x h⁻¹

En las fórmulas químicas los enlaces deben ir centrados y lo más unido posible a los átomos que se enlazan.



Unidades: Como norma general se deberá emplear el Sistema Internacional de Unidades y prescindir de símbolos y abreviaturas inadecuados.

Escritura de números

1. Los números enteros con más de tres dígitos se escriben en períodos de tres, de derecha a izquierda, dejando entre sí un espacio. Se exceptúan los números de télex, teléfonos, números de casas en las direcciones, páginas, años, leyes, decretos, resoluciones y patentes.
2. En la numeración decimal, la separación de la parte entera de la decimal, se hace mediante una coma (,). La parte entera, se escribe en grupos de tres dígitos, de derecha a izquierda, a partir de la coma, separada entre sí, por un es–

pacio. La parte decimal se escribe también en grupos de tres dígitos, de izquierda a derecha, a partir de la coma.

3. Cuando se escriben números seguidos unos de otro, se separan con puntos y coma (;) si son decimales, y mediante comas (,) si todos los relacionados son enteros.
4. Después de un valor numérico cualquiera, los símbolos se escriben dejando un espacio entre dicho valor y la primera letra del símbolo. Ejemplos: 15 %, 10 °C.

Para la redacción de manuscritos a publicar en **Otras Secciones**

Los artículos de las demás secciones de la revista deben tener como objetivo difundir, con rigor científico y de forma asequible al público en general, temas relacionados con la energética nuclear, las diversas aplicaciones de las técnicas nucleares, energía nuclear, la seguridad nuclear, la protección radiológica, salvaguardias y no proliferación. Los trabajos no deben exceder las 10 cuartillas, incluidas ilustraciones y tablas. Deben contener resumen y título en español e inglés. El título, las tablas e ilustraciones, así como las referencias bibliográficas, seguirán las mismas indicaciones que rigen para los artículos de la sección Ciencias Nucleares e Innovación Tecnológica. Las secciones son las siguientes:

- Panorama Nuclear
- Ámbito Regulatorio
- Salvaguardias y No Proliferación
- En la Espiral

- De Interés.

Los artículos de estas secciones están sujetos a la aprobación del Consejo Editorial. A consideración del Consejo Editorial podrán ser sometidos también a arbitraje.

INFORMACIÓN GENERAL

La revista será publicada únicamente en versión digital, excepto que previamente se confirme por la editorial la publicación también en la variante impresa. Nucleus es revista arbitrada, certificada por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de Cuba, que acredita oficialmente el carácter científico–tecnológico de la publicación seriada, y que contribuye a su homologación internacional. Los autores serán informados oportunamente acerca del estado del proceso editorial de sus trabajos. En particular, acerca de la aceptación o no por el Consejo Editorial de los artículos para su publicación en la revista.

Cuando la revista se publique en versión impresa, los autores recibirán de forma gratuita dos ejemplares de la revista en la que aparece publicado su artículo.

VÍAS DE PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS

En la redacción de la revista:

Calle 20 No 4111–4113 e/ 18–A y 47, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba

Por correo electrónico: nucleus@cubaenergia.cu

Por la web: www.cubaenergia.cu/nucleus/nucleus.htm

Instructions for **AUTHORS** to publisher on **nucleus...**

Devoted to **Nuclear Science** and **Technological Innovation**

- Original papers should not exceed 10 pages (one column) including tables (up to 5) and illustrations (up to 5). Papers shall be either sent by email, in Word format, Arial 12th size font with 1,5 line spacing, or shall be directly delivered to the Editorial Department of the journal in an electronic medium. There is a maximum of 30 lines per page.
- Papers shall have the following order: Summary (in English and Spanish) Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, Conclusions, Recommendations (optional), Acknowledgements (optional) and Bibliographic References. These sections should be well defined, though not necessarily with headlines.
- All papers shall include a letter signed by the corresponding author(s), stating that 1) the paper has not been previously sent to other publishers, 2) authors agree to publish it as it is and 3) authors meet the criteria for authorship.
- Papers are subject to a peer review and approval of the Editorial Board.

- Contributions to the journal are distributed free of charge to authors. Once selected for their approval, copyright is owned by the publishing house.

Author(s): Specify full name(s) and surname(s) as well as the institution.

Title: It should be both in English and Spanish and should not exceed 120 characters, or 20 words, nor include acronyms, abbreviations, chemical formulas or registered names (instead of generic names). Exceptionally, including acronyms of general use in Scientific and technical literature shall be accepted.

Abstract: It should not exceed 250 words, nor should contain acronyms, abbreviations or references. It should indicate the main objectives and scope of the research, describe the used methods, summarize the results and state the main conclusions. It should be written impersonally, in past tense in both Spanish and English. The document content will be based on 3 to 10 key words at the bottom of the abstract, arranged in order of importance, both in Spanish and in English at the bottom of the corresponding abstract.

tract in each language. INIS shall include its appropriate descriptor index(es) in each paper.

Introduction: Explain the nature and scope of the research as clearly as possible, review relevant literature; indicate the research methods, if necessary; mention the main research results and state the conclusion or main conclusions drawn by the results.

Materials and methods: Most of this section should be written in past tense and full details shall be provided. The main purpose is to make a description and reproduce the results. The materials should include technical specifications, the exact quantities used, as well as the source or preparation method. Generic or chemical names should be used.

Results: A broad, clear and simple description of experiments should be made, providing an overview but without repeating the details on the materials and methods used in the experiments. The most representative data should be provided. The statement should be written in the past tense.

Discussion: Principles, relationships and generalizations from the results must be set out. Exceptions of lack of correlation should be noted, and unresolved issues should be identified. It is important to show how consistent (or not) are the results and interpretations with previously published papers. The theoretical implications of the work and its possible practical applications should be stated. Evidence supporting each conclusion should be summarized. Present and past tenses are to be used.

Conclusions: It should be made as clear as possible. Bibliographic references shall not be included.

Recommendations (optional): Only options considered to provide a sound basis to support the topic of the article and feasible to be implemented shall be included.

Acknowledgements (optional): Include acknowledgements for any major technical assistance received from any person who has contributed to the review and submission of a paper, experiment or provision of equipment, special materials, etc.

Bibliographic References: All consulted documents must be listed under this heading. Footnotes are not to be used. Only important and recently published papers should be included by priority order. Manuscripts should not exceed 20 quotations, revisions – from 25 to 50. All parts of each reference listing should be checked against the original before submitting the article. The references in the text should be numbered with Arabic numerals in square brackets in their corresponding place in the paper and following a consecutive order of appearance. References with all its required data i.e. last name, name of author(s), title, journal title, year, volume (number): initial page – final page are to be included after the Conclusions or Acknowledgments in case there are some of the latter. If there are 5 or more authors, only the first 4 should be mentioned, followed by “et al.” The titles of journals must conform to the INIS System (see IAEA–INIS–11).

Two bibliographic references of journals are included here below as examples:

[12] HILLEGONDS DJ, FRANKLIN S, SHELTON DK, VIJAYAKUMAR S, VIJAYAKUMAR V. The Management of Painful Bone Metastases with an Emphasis on Radionuclide Therapy. *J. Natl. Med. Assoc.* 2007; (99): 785–794.

[24] SRIVASTAVA SC. Treatment of joint and bone pain with electron emitting radiopharmaceuticals. *Indian J. Nucl. Med.* 2004; 19(3): 89–97.

References to papers published in the Proceedings of a meeting or conference should include the following information: surname, author's name (s), title of the paper; it should also specify in which meeting or conference Proceedings it was included (its denomination in the original language or transliteration in case of language with an alphabet other than Latin), place and date of the event, as well as the organizing institution and date of publication. The following references are included as an example:

[13] WHITE JR, CHAPMAN DM, BISWAS D. Fuel Management Optimization Based on Generalized Perturbation Theory. Proceedings of the Conference on Advances in fuel Management. Toronto, Canada, June 9–12 1986. Canadian Nuclear Society. 1986.

[4] DI GEORGIO M. Respuesta multidisciplinaria desarrollada en Argentina ante un suceso radiológico. VIII Congreso Regional de Seguridad Radiológica y Nuclear. I Congreso Latinoamericano del IRPA. V Congreso Nacional de Protección Radiológica. 11 al 15 de octubre 2010. Medellín, Colombia. 2010.

References to articles published in internet should include:

The authors (4 as maximum, et al). Title of the article. Abbreviation of the journal. Year; Volume (Number): pages. Available in: the article's webpage. As for example:

[17] GUPTA M, CHOUDHURY PS. Systemic radionuclide therapy for bone pain palliation in cancer patients. *Cancer News*. 2014, (consulted on June 20th 2016). 18(2): 12–14. Available in: <http://www.rgcirc.org/UserFiles/cancer-news-june-2014.pdf>

Abbreviations, acronyms and symbols: should be those internationally accepted. The abbreviations and acronyms should be explained the first time mentioned. Symbols and Greek characters should be clearly defined, as well as subscripts and superscripts.

Tables: should be ordered with Arabic numerals and should be included at the end of the paper. At the end of a table's heading no period is to be used

Figures: The terms, abbreviations and symbols used in the Figures should be the same of the text. Do not use characters or uncommon symbols (blank or filled in triangles, circles or squares are preferred). If they are too complex, they must be specified in a concise caption. Symbols and characters must be clear and readable when reduced in size.

Whenever it is confirmed that the journal to be published shall include a printed version, in order to differentiate the various curves included in a single figure, different types of characters and not colours shall be used.

Equations and formulas: mathematical equations should be written accurately, especially subscripts and superscript. Avoid using complex exponents and repetition of elaborate expressions.

The meaning of symbols is explained below the equations. To describe symbols a colon is used. [:]

Example:

$$e = v.t$$

Where:

e: Space travelled

v: Speed

t: Time

The product of two or more units in the form of symbols is indicated by a cross (x) as a sign of multiplication.

Example:

N x m (Newton meter)

T x km (tonnes)

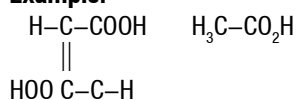
In the division of units expressed in symbols, a colon [:], a slash or slant [/] or negative exponents are to be used.

Example:

km / m, km x h⁻¹

In chemical formulas the bonds must be centered and as close as possible to the bonded atoms.

Example:



Units: As a general rule, the International System of Units must be used and inadequate symbols and abbreviations must be avoided.

Writing numbers

1. Whole numbers with more than three digits are written in groups of three, from right to left, leaving a space between them. Exceptions to the preceding rule are telex numbers, telephones, house numbers in addresses, pages, years, laws, decrees, resolutions and patents
2. In decimal numbering, a comma (,) is used to separate whole numbers and its decimal portion. The whole number is written in groups of three digits, from right to left, from the comma, separated from each other, by a space. The decimal portion is also written in groups of three digits, from left to right, from the comma.
3. When numbers are written next to each other, they are separated by semicolons (;) if they are decimals, and by commas (,) if all the numbers mentioned are whole.
4. After any numeric value, the symbols are written leaving a space between that value and the first letter of the symbol. Examples: 15 %, 10 °C.

Publications in OTHER SECTIONS

The articles in other sections of the journal should be aimed at disseminating, with scientific rigor and in a way accessible to the public in general, issues related to nuclear energy, the different applications of nuclear technology, nuclear safety, radiation protection, safeguards and non proliferation. Papers should not exceed 10 pages, including illustrations and tables. They should contain an abstract and title in English and Spanish. The title, tables and illustrations shall follow the same directions applied to papers from the Nuclear Science and Technological Innovation Section. The sections are:

- Nuclear Outlook
- Regulatory Area
- Safeguards and Non-proliferation
- In the Spiral
- Matters of Interest

The articles in these sections are subject to the approval of the Editorial Board. Considering the editorial board suggestions, the articles could be also submitted to arbitration.

GENERAL INFORMATION

The journal is only to be published in electronic format, except in case the publication of a printed version of the journal is previously confirmed by its Editorial Board. Nucleus is a peer-reviewed journal, approved by the Ministry of Science, Technology and Environment of Cuba, which officially certifies its scientific and technological character, and contributes to its recognition as a journal equivalent to other international publications.

The authors shall be duly informed about the editorial process of their papers, in particular, about the approval or not by its Editorial Board of the papers to be published.

Whenever the journal is published in a printed version, the authors shall receive free of charge two copies of the journal in which the paper in question is published.

ARTICLES SHALL BE EITHER SENT BY ORDINARY MAIL TO THE JOURNAL'S POSTAL ADDRESS:

Nucleus Editorial Dept.

Calle 20 No. 411 e/ 41 y 47, Miramar, Playa, CP 11300, Havana, Cuba;

BY Electronic mail: nucleus@cubaenergia.cu

OR Website: www.cubaenergia.cu/publicaciones>nucleus



nucleus *Suscripción* Subscription

Sírvase suscribirme a Nucleus Please enter my subscription to Nucleus

Nombre y apellidos Name: _____

Dirección Address: _____

E-mail: _____

Ciudad City: _____ **País** Country: _____

Apartado Postal Post Office **setter-box:** _____ **Código Postal** Mail code: _____

Teléfono(s) Telephone(s): _____ **Fax:** _____

**Suscripción
anual
Annual
subscription**

Para nacionales
For natives

\$ 16.00 pesos

Para extranjeros
Foreign peoples

\$ 20.00 USD

Adjunto cheque por valor de: (colocar la tarjeta en sobre) I'm sending a check for: (place card in envelope) _____ Pesos/USD

Dirija su suscripción a la siguiente dirección Send your subscription to:

CUBAENERGIA

Centro de Gestión de la Información y Desarrollo de la Energía

Calle 20 N° 4111 e/ 41 y 47, Miramar, Playa, La Habana. CUBA Telf: (53 7) 203 1412 E-mail: comercial@cubaenergia.cu

OIEA



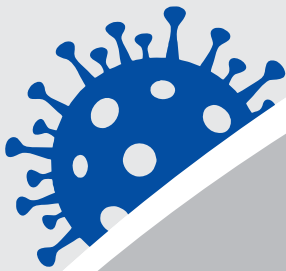
IAEA

Organismo Internacional de Energía Atómica

Átomos para la paz y el desarrollo

Socio Estratégico del Programa Nuclear Cubano

El OIEA aporta más de un millón
de Euros para el enfrentamiento
a la Covid-19 en Cuba



aenta
Agencia de Energía Nuclear
y Tecnologías de Avanzada

