

nucleus

ISSN 2075-5635
on line

No. 71, 2022

Publicación cuatrimestral

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

En este número:

**Primer aniversario
Centro Especializado
de Diagnóstico
y Terapia (CEDT)**



www.cubaenergia.cu/nucleus/nucleus.htm

Panorama Nuclear

Proyecto Ciclotrón de Cuba: trabajo multidisciplinario y voluntad de un gobierno.	1
Mayka Caridad Guerrero Cancio, Leonardo García Reyes, Ramón Hernández Álvarez, Jorge Cruz Arencibia, Consuelo Varela Corona, Julio César Marrero Núñez.	
Cotroles de calidad MLC específico para IMRT	10
Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia	
Desafío de las interrupciones de los tratamientos radioterapéuticos. Análisis y solución en el Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia.	16
Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga, Mayka Caridad Guerrero Cancio	
Diseño e implementación de un sistema de gestión de la calidad para la producción de radiofármacos en el Centro Especializado Diagnóstico y Terapia.	21
Aily Caridad Aguiar Agramonte, Dianisleidys Gómez García, Leonardo García Reyes, Mayka Caridad Guerrero Cancio	
Evaluación del desempeño del sistema Philips <i>Ingenuity</i> TF128 PET/CT empleando la NEMA NU2-2012: Primera experiencia en Cuba.	28
Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio, Consuelo Varela Corona, Héctor Julio González Correa	

Ciencias Nucleares

Identificación de impurezas radionucléidicas en la producción de [¹⁸ F]FDG.	35
Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez, Dianisleidys Gómez García, Lissett Gutierrez Hernández, Yordanka Martínez Almaguer, Yurilma González Valdés	
Estabilidad de la [¹⁸ F]fludesoxiglucosa cubana.	40
Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez, Wendy Delis Millares, Dianisleydis Gómez García, Hortensia Morales Arranz, Yordanka Martínez Almaguer, Mayka Guerrero Cancio	
Producción de [¹⁸ F]Fludesoxiglucosa en Cuba.	45
Dianisleidys Gómez García, Reynier Espinosa Torres, Yordanka Martínez Almaguer, Leonardo García Reyes, Aily Caridad Aguiar Agramonte, Lissett Gutiérrez Hernández, Henry Reyes Pérez, Yurilma González Valdés, Hortensia Morales Arranz, Mayka Caridad Guerrero Cancio	
Validación del sistema dosimétrico para garantía de calidad paciente específica de la IMRT en el CEDT-CIMEQ.	51
Alejandro Jova Arteaga, Marlyn Montells Malberty, Rodolfo Alfonso Laguardia	
Revistas certificadas como Publicaciones Seriadas Científico-Tecnológicas	56
Instrucciones a los autores	59

summary

Nuclear Outlook

- Cuba Cyclotron Project: multidisciplinary work and the will of a government. 1
Mayka Caridad Guerrero Cancio, Leonardo García Reyes, Ramón Hernández Álvarez, Jorge Cruz Arencibia,
Consuelo Varela Corona, Julio César Marrero Núñez.
- Specific MLC quality controls for IMRT10
Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia
- Challenge of interruptions of radiotherapeutic treatments. Analysis and solution
in the Specialized Center for Diagnosis and Therapy. 16
Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga, Mayka Caridad Guerrero Cancio
- Design and implementation of a quality management system for radiopharmaceuticals
production in the Specialized Center for Diagnosis and Therapy. 21
Aily Caridad Aguiar Agramonte, Dianisleidys Gómez García, Leonardo García Reyes,
Mayka Caridad Guerrero Cancio
- Performance evaluation of the *Ingenuity* TF128 PET/CT system installed using
NEMA NU2-2012: First experience in Cuba.. 28
Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio, Consuelo Varela Corona,
Héctor Julio González Correa

Nuclear Sciences

- Radionuclides impurities identification in [¹⁸F]FDG production. 35
Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez, Dianisleidys Gómez García, Lissett Gutierrez Hernández,
Yordanka Martínez Almaguer, Yurilma González Valdés
- Cuban [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose stability. 40
Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez, Wendy Delis Millares, Dianisleydis Gómez García,
Hortensia Morales Arranz, Yordanka Martínez Almaguer, Mayka Guerrero Cancio
- Production of [¹⁸F]Fludeoxyglucose in Cuba. 45
Dianisleidys Gómez García, Reynier Espinosa Torres, Yordanka Martínez Almaguer, Leonardo García Reyes,
Aily Caridad Aguiar Agramonte, Lissett Gutiérrez Hernández, Henry Reyes Pérez, Yurilma González Valdés,
Hortensia Morales Arranz, Mayka Caridad Guerrero Cancio
- Validation of the dosimetric system for patient-specific quality assurance
of IMRT at CEDT-CIMEQ. 51
Alejandro Jova Arteaga, Marlyn Montells Malberty, Rodolfo Alfonso Laguardia
- Magazines certified as serial scientific and technological publications 56
- Information for authors 59

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, MSc. en Ingeniería Nuclear Manuel Fernández Rondón, 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.**



CEDT: La ciencia y las tecnologías al servicio de la salud

id Mayka Caridad Guerrero Cancio
 Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia (CEDT), Cuba
mguerrero@cimeq.sld.cu

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en 2020 hubo 20 millones de nuevos casos de cáncer y 10 millones de muertes por esta enfermedad. En la región de las Américas, el cáncer es la segunda causa más frecuente de morbilidad y mortalidad, después de las enfermedades cardiovasculares. Se estima que 4 millones de personas fueron diagnosticadas en 2020 y 1,4 millones murieron por esta causa. Aproximadamente, el 57% de los nuevos casos de cáncer y el 47% de las muertes ocurren en personas de 69 años o más jóvenes.

En Cuba, el cáncer constituyó la primera causa de muerte al cierre del 2012 y desde 2015 pasó a ser la segunda porque se incrementó la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. La incidencia de las enfermedades oncológicas continúa su tendencia ascendente. Al cierre del 2020 en Cuba murieron 26 056 personas por esta enfermedad, constituyendo la segunda causa de mortalidad general, la de mayor impacto en la esperanza de vida al nacer y la primera en años de vida potencialmente perdidos.

El Ministerio de Salud Pública (MINSAP) busca respuestas al problema de salud que constituye el cáncer, el cual no es vulnerable a acciones parciales, discontinuas o de escasa cobertura, sino que requiere de una estrategia para su abordaje y control de carácter integral. En el país se desarrolla un Programa Integral para el Control del Cáncer (PICC), que agrupa actividades de prevención, de diagnóstico temprano, de tratamiento, de rehabilitación y actividades de docencia e investigación. Todos los esfuerzos que se han desarrollado nos son suficientes para lograr el impacto deseado en la reducción de su incidencia y mortalidad. En los últimos años el MINSAP ha realizado importantes inversiones en el área del diagnóstico funcional de Medicina Nuclear y en el área de Radioterapia, con el objetivo de mejorar las capacidades de diagnóstico y tratamiento del cáncer.

En septiembre del 2011 se puso en marcha el Proyecto de Introducción de Tecnologías para el Diagnóstico y el Tratamiento del Cáncer dirigido por el MINSAP, el cual incluyó la instalación y puesta en servicio de cinco tecnologías: dos destinadas al diagnóstico del cáncer y tres al tratamiento de esta enfermedad. En el área del tratamiento se encuentra un equipo HIFU (High Intensity Focus Ultrasound), el cual es un sistema que emplea ultrasonido de alta intensidad para tratar tumores sólidos. La otra tecnología la constituyen dos aceleradores lineales móviles (Acelerador Intraoperatorio) de cuatro energías de electrones, que permiten la aplicación de radioterapia en el lecho tumoral después de la extracción quirúrgica de la lesión. La tercera tecnología la componen dos aceleradores de 15 MV de energía, los cuales tienen la capacidad para impartir técnicas avanzadas de radioterapia, convirtiéndolos en equipos más precisos.

En el área del diagnóstico del cáncer el proyecto incluye dos tecnologías: un ciclotrón de 18 MeV para la producción de radiofármacos para el diagnóstico por tomografía de emisión de positrones PET (Positron Emission Tomography); el cuál es el primero en el país. El diseño del plan de producción de radiofármacos se realizó en 2012 en correspondencia con el análisis epidemiológico presentado por el Registro Nacional de Cáncer teniendo en cuenta la incidencia de esta enfermedad en los últimos cinco años y la demanda de atención médica de la Red Especializada de Diagnóstico y Tratamiento del cáncer en el país, para fortalecer la respuesta a la demanda nacional, siguiendo los estándares establecidos por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA). La segunda tecnología en el área diagnóstica cuenta con tres tomógrafos PET acoplados a tomógrafos multicortes (Computed Tomography), que permiten la obtención de imágenes metabólicas. Estos equipos (PET-CT) son los primeros instalados en Cuba.

En este proyecto el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) lideró las principales actividades desarrolladas en función del seguimiento a las metas trazadas, utilizando una metodología organizativa que convocó a la conjugación de los conocimientos de gestión administrativa, especializados y reguladores. El Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia (CEDT) del CIMEQ, cuya construcción y puesta en marcha ha sido el colofón de diez años de intenso trabajo multidisciplinario, fue receptor de las cinco tecnologías. Su misión es el desarrollo de capacidades diagnósticas y de tratamiento del cáncer y otras enfermedades, cuyas funciones específicas abarcan la producción de radiofármacos; el diagnóstico temprano del cáncer y otras enfermedades; la evaluación de la respuesta al tratamiento oncológico; el tratamiento oncológico; la formación de recursos humanos y la investigación científica, con un enfoque hacia la cultura de seguridad que garantice la protección a los pacientes, los trabajadores, el público y el medio ambiente.

La conclusión del proyecto en el año 2021 con la puesta en marcha del CEDT y el inicio de las producciones del único ciclotrón del país, el cual está asociado a un laboratorio de producción de radiofármacos positrónicos con altos estándares de calidad, con capacidad de producir y distribuir radiofármacos a los centros PET de la capital y de otras provincias del país; optimizará el diagnóstico actual de las enfermedades oncológicas, permitirá implementar estrategias de mejoramiento de la detección temprana del cáncer y su estadificación haciendo posible la aplicación de tratamientos más eficaces, menos complejos y menos costosos, contribuyendo al control de la enfermedad oncológica, la cura de varios tipos de cáncer y la reducción de la tasa de mortalidad por causa de esta enfermedad. Por otra parte, la introducción de técnicas avanzadas como la Radioterapia con Intensidad Modulada y la Radiocirugía marcarán un antes y un después en el tratamiento oncológico, permitirán hacer una radioterapia de alta precisión, ajustada a las necesidades de cada paciente, disminuir las sesiones de tratamiento y minimizar los efectos adversos.

Desde la aceptación y puesta en servicio de las nuevas tecnologías en el CEDT en 2018, se han tratado más de 500 pacientes y se han realizado más de 250 estudios de medicina nuclear con PET-CT con molécula de ^{18}F -FDG importada. Se obtuvo en 2021 la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas otorgada por el CECMED y la Licencia de Operación otorgada por la Dirección de Seguridad Nuclear para el Departamento de Producción de Radiofármacos, las cuales autorizaron la producción por primera vez en Cuba de radiofármacos positrónicos con la síntesis de la molécula cubana de ^{18}F -FDG; que permitió la sustitución de importaciones, realizándose hasta la fecha más de 300 estudios de medicina nuclear con PET-CT con la molécula cubana. En el marco de la puesta en marcha del CEDT, ha sido necesario la aplicación del conocimiento científico a la solución de problemas prácticos en función de optimizar el proceso de administración de las actividades de desarrollo tecnológico en todas sus etapas, lo cual conllevó a que se creara el primer Departamento de Protección Radiológica y Física Médica del país y un Comité de Protección Radiológica Hospitalario; se realizaran más de 12 eventos científicos, se diseñara el sistema de gestión del CEDT y se vincularan estudiantes de pregrado de las carreras de Ingeniería Biomédica, Ingeniería Industrial, Ingeniería Automática, Licenciatura en Física Nuclear, Ingeniería Nuclear, entre otras, a engrosar el haber científico del CEDT con resultados palpables en sus trabajos de terminación de grado, contribuyendo al desarrollo docente de las universidades.

Con el uso de las nuevas tecnologías en el CEDT se incrementarán las investigaciones en el campo de la Radiofarmacia, la Medicina Nuclear y la Radioterapia; se implementarán proyectos de trabajo con impacto internacional; se brindarán servicios de diagnóstico y terapia a pacientes de la región; se contribuirá a la formación docente de estudiantes de pregrado y posgrado y se podrán realizar exportaciones de radiofármacos a países de Latinoamérica. Desde sus inicios, este centro tuvo el apoyo del OIEA en la educación y la formación de los recursos humanos para asumir la compleja tarea de la introducción de cinco tecnologías al unísono; recibió varias visitas de directivos del Organismo para evaluar el avance del proyecto, incluidas las realizadas por el que fuera su Director General, Sr. Yukiya Amano en 2016 y 2019, quien mostró gran interés en el proceso de diseño y puesta en marcha del centro y manifestó su apoyo en diferentes actividades para la conclusión exitosa del mismo.

La culminación del Proyecto de Introducción de Tecnologías para el Diagnóstico y el Tratamiento del Cáncer y la puesta en marcha del CEDT han dejado como legado una plataforma de gestión tecnológica creada e implementada en función de garantizar el uso racional de los recursos y el sostenimiento de las tecnologías instaladas con el objetivo de explotar al máximo sus capacidades diagnósticas y de tratamiento.

Cuba continúa apostando por el desarrollo científico y la ejecución de proyectos sociales y humanos para el bien de todos, donde el rubro más importante lo constituye el mejoramiento de la calidad de vida y el control de la enfermedad oncológica en la población cubana.

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

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

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

²Dirección de Seguridad Nuclear (DSN), Cuba

³Centro de Isótopos (Centis), Cuba

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

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

mguerrero@cimeq.sld.cu

Resumen

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

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

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

Abstract

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

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

Introducción

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

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

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

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

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

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

Materiales y métodos

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

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

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

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

Definición del Ciclotrón

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

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

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

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

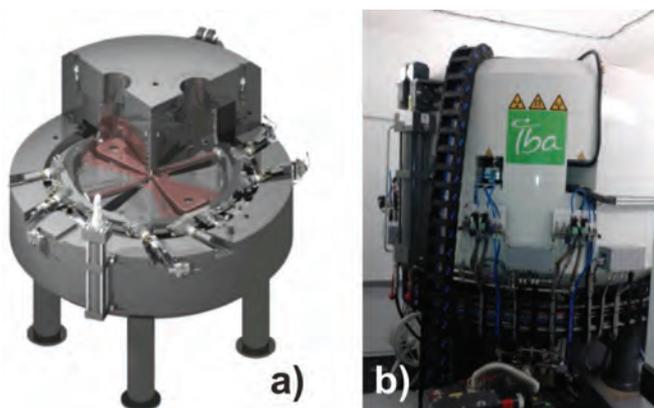


Figura 1. Ciclotrón de 18 MeV / a) Esquema del Ciclotrón de 18 MeV / b) Foto del Ciclotrón de 18 MeV instalado en Cuba.

Tabla 1. Características del Ciclotrón

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

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

Diseño del plan de producción

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

Optimización del diseño de la instalación y homologación de proyectos

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

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

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

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

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

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

Tabla 2. Plan de producción.

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

Tabla 3. Alcance de los subproyectos.

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

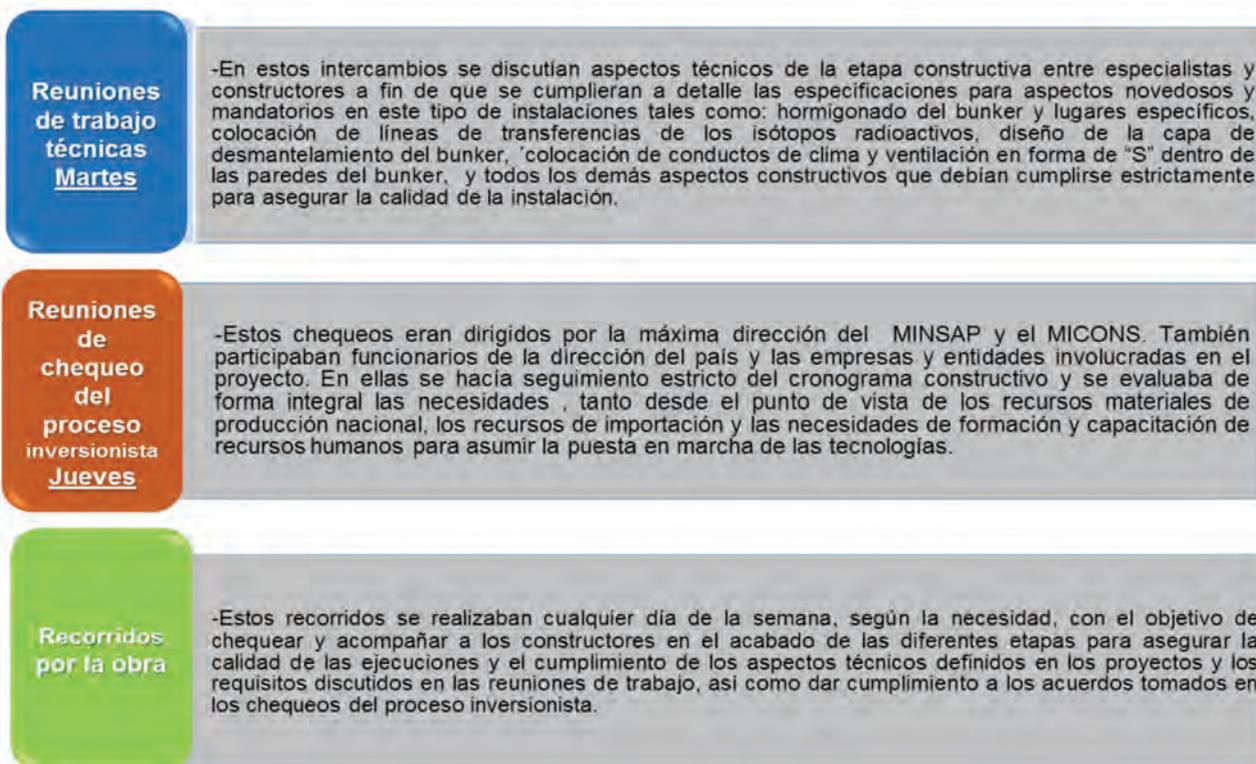


Figura 2. Esquema de trabajo para el seguimiento del proceso constructivo.

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

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

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

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

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

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

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

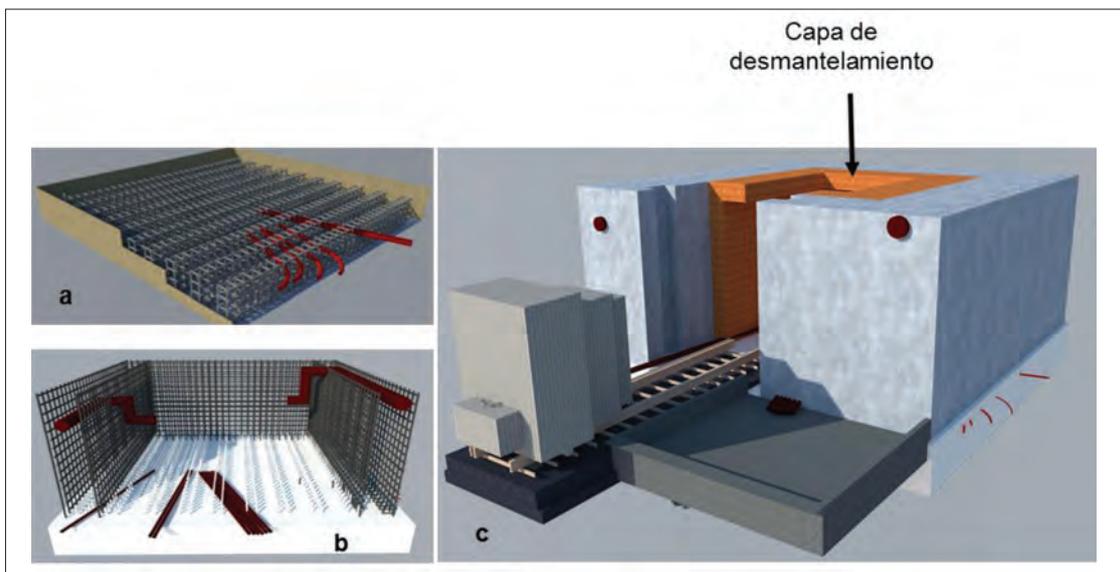


Figura 3. Bunker del Ciclotrón a) Líneas de transferencia de radioisótopos. b) Ubicación de los conductos de ventilación y del resto de las tuberías que penetran el búnker. c) Vista del bunker y capa de desmantelamiento

Colocación del ciclotrón en el bunker

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

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

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

Instalación de equipos y sistemas y validación de procesos

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



Figura 4. Izaje del Ciclotrón

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

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

Autorizaciones

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

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

Resultados

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



Visita al edificio del ciclotrón en construcción en 2016

Intercambio con especialistas del CEDT en 2019

Figura 5. Visita de Yukiya Amano

Conclusiones

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

Agradecimientos

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

Referencias bibliográficas

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

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

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

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

Controles de calidad MLC específico para IMRT

 Alejandro Jova Arteaga¹,  Michael Rodríguez Zayas²,  Rodolfo Alfonso Laguardia³

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

² Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (Inor), Cuba.

³ Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas (Instec) Universidad de La Habana. Cuba.

ajova@cimeq.sld.cu

Resumen

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) representa uno de los avances técnicos más significativos en radioterapia desde la aparición del acelerador lineal con fines médicos, ya que permite la aplicación clínica de distribuciones de dosis altamente conformadas y no convexas. Sin embargo, estos avances no vienen sin un riesgo, ya que la IMRT representa un nuevo paradigma en el proceso radioterápico, particularmente en los que respecta a la garantía de calidad de los tratamientos. El trabajo se enfoca en uno de los aspectos de la garantía de calidad de la IMRT, relativo a los controles del colimador multihojas. Se presenta un grupo de pruebas que permitan evaluar de forma rutinaria el comportamiento de este componente del acelerador, para asegurar la fiabilidad y seguridad de los tratamientos. Los resultados obtenidos demuestran que la mayoría de los parámetros estudiados cumplen con las tolerancias internacionalmente aceptadas, por lo que se concluye que esta componente se encuentra apta para su uso en tratamientos de IMRT.

Palabras clave: radioterapia; controles de calidad; colimadores; protección contra las radiaciones; distribución de las dosis de radiación.

Specific MLC quality controls for IMRT

Abstract

Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) represents one of the most significant technical advances in radiotherapy since the advent of the medical linear accelerator, as it enables the clinical application of highly conformal and non-convex dose distributions. However, these advances do not come without risk, as IMRT represents a new paradigm in the radiation therapy process, particularly in terms of treatment quality assurance. This work focuses on one of the quality assurance aspects of IMRT, related to quality controls of multileaf collimators. A set of tests is presented to routinely evaluate the performance of this component of the accelerator to ensure the reliability and safety of the treatments. The results obtained show that most of the parameters studied comply with internationally accepted tolerances, so it is concluded that this component is suitable for use in IMRT treatments.

Key words: radiotherapy; quality controls; collimators; radiation protection; quality assurance; radiation dose distributions.

Introducción

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una extensión de la radioterapia conformada (3D-CRT) que utiliza intensidades de haces no uniformes que han sido determinados por técnicas de optimización diferentes. Es una forma avanzada de radioterapia conformada para el tratamiento del cáncer que permite, por una parte, administrar una dosis más homogénea a los pacientes en el volumen a irradiar (lo que aumentaría el control local de la enfermedad), y, por otro lado, disminuir la toxicidad en los órganos de riesgo. Este tipo de tratamiento está basado en técnicas de imagen, programas

informáticos dosimétricos y accesorios de inmovilización muy precisos.

La IMRT es cada vez es más utilizada en los departamentos de radioterapia mundialmente. La implementación clínica de este tipo de técnica requiere procedimientos de garantía de calidad más rigurosos tanto para el sistema de generación y entrega del tratamiento (generalmente un acelerador lineal de uso médico) como para la planificación del tratamiento de cada paciente [1] [2].

De manera que, en general, la garantía de calidad (GC) de la IMRT consta de tres componentes principales: primeramente, las pruebas de aceptación y puesta en marcha de los sistemas de planificación y de adminis-

tración del tratamiento, en segundo lugar, la garantía de calidad sistemática del sistema administración del tratamiento y finalmente de verificación de los planes de tratamiento específicos para cada paciente, conocida como Garantía de Calidad Paciente-Específica (GC-PE). Esta última componente del programa de GC de la IMRT ha sido abordada en detalle en otra publicación, como parte del proceso de asimilación e implementación clínica de la IMRT en el Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia (CEDT-CIMEQ). El presente trabajo se enfoca en el desarrollo y validación de procedimientos y métodos para la realización de los controles de calidad específicos a la máquina de tratamiento (CC-ME), orientados a perfeccionar el programa existente de garantía de calidad del acelerador lineal, el cual se basa en pruebas e instrumentos diseñados a la 3D-CRT [3].

Uno de los componentes esenciales del acelerador para poder ejecutar la IMRT con la precisión y exactitud requeridas es el modulador de la intensidad de los haces de fotones, que en este caso está a cargo del colimador multiláminas (MLC). Con vistas a poder asegurar de forma fiable la evaluación de los resultados del sistema de GC-PE, es importante asegurarse que el acelerador lineal en general y el MLC en particular, se desempeñan de forma eficiente y según las tolerancias establecidas. El propósito del presente trabajo ha sido desarrollar e implementar un protocolo de controles de calidad del MLC, orientado a su empleo en tratamientos de IMRT.

Materiales y métodos

El CEDT-CIMEQ ha instalado y puesto en marcha un acelerador Elekta modelo Synergy que cuenta con un MLC modelo MLCi2 de 80 láminas de un espesor de 1 cm en el isocentro; el acelerador cuenta además con sistemas de imágenes incorporados, que permiten obtener tanto imágenes portales electrónicas planas como un sistema de tomografía con haz cónico (CBCT), modelo XVI, que permite implementar la radioterapia guiada por imágenes (IGRT). Estos sistemas de imágenes permiten reducir significativamente los errores de posicionamiento del paciente durante su tratamiento, aspecto esencial para la IMRT, donde se intenta “esculpir” el volumen blanco a

tratar con las distribuciones de dosis. Esto solamente se puede lograr si el MLC reproduce, con un elevado grado de precisión, las posiciones definidas en el sistema de planificación de los tratamientos (TPS).

Existen diferentes informes que recomiendan procedimientos e instrumentos para la realización de estos controles de calidad del MLC para fines de IMRT [4] [5] [6].

Tomando como base las recomendaciones de estos documentos, en el presente trabajo se han desarrollado procedimientos para realizar los controles mecánicos y dosimétricos que aseguren que el MLC del acelerador lineal del CEDT-CIMEQ cumple los requerimientos para realizar tratamientos de IMRT con gantry estático, tanto en modo de láminas estáticas como dinámicas.

El control de los aspectos mecánico-geométricos y dosimétricos de las láminas del MLC es una componente primordial del programa de CC-ME para la IMRT, ya que la precisión dosimétrica del tratamiento depende de la exactitud en el movimiento del MLC. La diferencia de dosis debido a un cambio o error sistemático en el MLC producirá un impacto dosimétrico considerable en el paciente. En la tabla 1, se resumen las diferentes pruebas que se realizaron para la comprobación del sistema modulador.

Separación dosimétrica de las láminas

La separación dosimétrica de las láminas refleja el ancho del campo de radiación comparado con el campo de luz, debido a los bordes redondos del MLC.

Para la realización de esta prueba se empleó el arreglo de detectores OCTAVIUS 1500 montado rígidamente al cabezal del equipo, empleando el soporte SC Holding Device® de PTW. El tamaño de campo definido por las muelas del cabezal fue de 5 x 14 cm, se planificaron diferentes aberturas entre láminas, se utilizaron 100 MU en cada caso y se registró el valor de dosis de la cámara central del detector.

A partir de estas medidas se obtuvo el gráfico que muestra los valores de dosis de la cámara central del OCTAVIUS 1500 respecto al ancho de la abertura utilizado; la intersección con el eje X de la curva obtenida representa entonces la separación dosimétrica de las láminas.

Tabla 1. Pruebas MLC específicas, tolerancia y frecuencia de ejecución.

Nombre del control	Tolerancia	Frecuencia QA
Pruebas Mecánicas		
Separación dosimétrica de las láminas	+/- 0,1 mm	Después de mantenimiento correctivo
Estabilidad de la holgura de las láminas	2 %	Trimestral
Estabilidad de la velocidad de las láminas	2 %	Trimestral
Dependencia del ángulo de gantry	+/- 1 mm o 2 %	Anual
Pruebas dosimétricas		
Transmisión del MLC	<1 %	Anual
Reproducibilidad del sistema monitor de dosis	0,5 %	Después de mantenimiento correctivo
Proporcionalidad del sistema monitor de dosis	2 %	Después de mantenimiento correctivo
Estabilidad de los perfiles	2 %	Anual y después de mantenimiento correctivo

Estabilidad de la holgura de las láminas

Las tolerancias mecánicas pueden verse afectadas debido al desgaste por fatiga y esto a su vez causa variaciones en el ancho de la holgura, comprometiendo la exactitud geométrica.

Utilizando la configuración de medición de la prueba anterior se dispone en este caso de evaluar la estabilidad de la holgura de las láminas. En esta oportunidad el tamaño de campo es de $26 \times 26 \text{ cm}^2$ y se realiza la prueba en los cuatro ángulos cardinales del equipo donde se toma como referencia los resultados cuando el gantry está en 0° . La prueba consiste en irradiar dinámicamente un haz estrecho de manera que conforme un campo uniforme. Esta señal se normaliza a la señal estática de un campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

Estabilidad de la velocidad de las láminas

Esta es una prueba específica para IMRT dinámica o de "hojas deslizantes". Para la comprobación de la estabilidad en el desplazamiento de las láminas se ha empleado un campo de irradiación dinámico donde el espacio entre láminas opuestas sea de 5 mm; se fija un tamaño de campo de $26 \times 26 \text{ cm}^2$ y se realiza la prueba en dos momentos, en el primero se entregarán 100 MU y en el segundo 800 MU, de esta manera se logra una irradiación uniforme en el mismo tamaño de campo, variando la velocidad de las láminas y la tasa de dosis del acelerador. Esta acción es repetida en los ángulos cardinales del gantry, con lo que se comprueba el efecto de la gravedad sobre el multiláminas. Los valores de referencia corresponden cuando el gantry está en 0° .

Dependencia del ángulo de gantry

Otro detalle significativo es que en las pruebas mecánicas y dosimétricas del MLC existe un punto crítico de evaluación, correspondiente a cuando el gantry se encuentra en las posiciones laterales; en estas condiciones los bancos de láminas del MLC están sometidos, además de a las fuerzas ejercidas por los potenciómetros que ubican a las láminas en la posición fijada, a la fuerza de gravedad. Esta posición es de mucha importancia cuando se evalúa el desempeño de los colimadores multiláminas.

Puede notarse que en todo el conjunto de pruebas realizadas para evaluar las características mecánicas del MLC es necesario emplear el haz de radiación, lo cual no significa que clasifiquen como controles dosimétricos; estos se describen a continuación.

Transmisión (fugas) del MLC

Las características de la fuga de radiación a través del MLC tienen un impacto clínico más significativo en los tratamientos de IMRT que para la 3D-CRT, dado que en muchas ocasiones las láminas se ubican justo encima de la región de tratamiento, por varias UM de una sola fracción. Varios autores como Lafond, et. al. [7] y Petersen, et. al. [8], han investigado la transmisión del colimador de Elekta MLCi2 para tratamientos con arcos y han reportado que dicho factor debe ser $< 1\%$.

El promedio de la transmisión a través del MLC se determinó con una cámara de ionización plano paralela tipo Roos insertada en un maniquí de PMMA. Se colocó la cámara en el plano del isocentro, alejada del eje central de radiación en 7 cm, de manera que quede completamente cubierta por el banco de láminas. Como el diámetro de la cámara cubre varias láminas, las mediciones corresponderían con las fugas inter- y trans-láminas. Las mediciones se realizaron para campos definidos por las muelas con el MLC en la posición de abierto y cerrado. La relación entre esas mediciones representa la transmisión promedio del MLC.

Reproducibilidad del sistema monitor de dosis

A diferencia de la 3D-CRT, para la IMRT esta prueba se extiende al rango total de unidades monitoras (UM) que normalmente son utilizadas en la clínica (2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 y 1000 MU). La reproducibilidad se obtuvo tasa de dosis fija y variable, a partir del coeficiente de variación de los datos medidos con la cámara de ionización en el rango de UM típico de los tratamientos de IMRT.

Estabilidad de los perfiles

La estabilidad de los perfiles del haz tiene que ser determinados para diferentes UM, incluyendo casos de pocas UM, en función del ángulo del gantry. La manera en la que el haz se estabiliza al comenzar la irradiación en cada segmento, salvo el primero, es diferente a la de una irradiación de un tratamiento convencional debido a que el acelerador mantiene continuamente en funcionamiento parte de su sistema de aceleración [5].

Esta prueba se realizó utilizando el arreglo de detectores OCTAVIUS 1500® fijo al gantry mediante el soporte SC Holding Device®. Se realizaron exposiciones de 2, 5, 10 y 50 MUs con campo de $20 \times 20 \text{ cm}^2$, para ángulos cardinales del gantry. Los valores de perfiles en las direcciones paralelas y perpendiculares al eje de rotación del gantry ("inplane" y "crossplane", respectivamente) se normalizaron al valor gantry en 0° .

Resultados y discusión

Separación dosimétrica de las láminas

La figura 1 muestra el resultado de esta prueba, donde se observa un nivel adecuado de ajuste (0,1 mm). Mediciones con un ancho de holgura menores a 5 mm no son permitidos por restricciones del fabricante.

Estabilidad de la holgura de las láminas

En la tabla 2, se puede ver que el resultado más grande se presenta cuando el ángulo del gantry está en 270 grados, sin embargo, este resultado dista de la tolerancia especificada para esta prueba que es del 2%.

Estabilidad de la velocidad de las láminas

La principal diferencia, de -3%, se observó para el gantry a 90 grados con haz dinámico de 100 MU; este resultado es superior a la tolerancia en poco más de 1%. Se propone por lo tanto realizar este control con

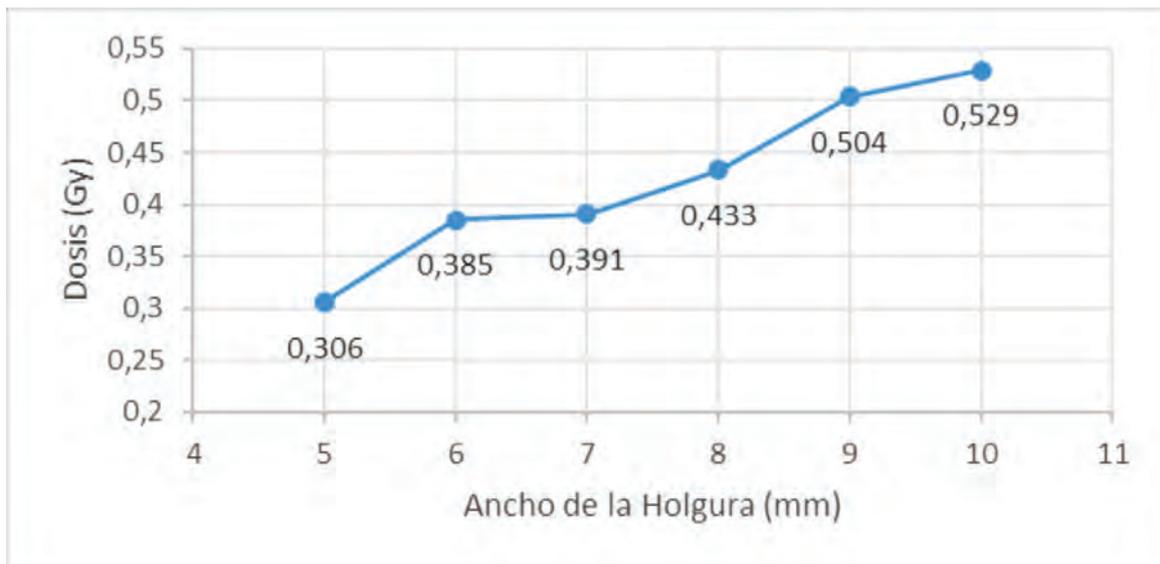


Figura 1. Resultados de la prueba de separación Dosimétrica de las Láminas

Tabla 2. Resultados de la prueba de estabilidad de la holgura ("H") de las láminas

GANTRY 0°		GANTRY 180°		GANTRY 90°		GANTRY 270°	
H= 5 mm	H= 10 mm	H= 5 mm	H= 10 mm	H= 5 mm	H= 10 mm	H= 5 mm	H= 10 mm
0,027	0,048	0,027	0,048	0,026	0,048	0,026	0,047
DIFERENCIA %		0,056	0,564	-1,649	0,702	-1,727	-1,009

una frecuencia mensual, en lugar de la trimestral recomendada en los protocolos internacionales. La tabla 3 muestra los resultados de esta prueba.

Transmisión del MLC

Es importante que la transmisión del MLC corresponda a lo modelado en el sistema de planificación de tratamientos (TPS) y satisfaga las tolerancias para IMRT. En la tabla 4 se muestra que el MLCi2 estudiado presenta una transmisión de 1.1%, que es algo superior al empleado en el Monaco (0.7%), lo cual está en concordancia con lo recomendado por el TG 142 [9], que establece un $\pm 0.5\%$ de desvío respecto al nivel base.

Reproducibilidad del sistema monitor de dosis

Se pudo observar que cuando se fija una tasa de dosis alta con cantidades pequeñas de MUs, el sistema

monitor de dosis le cuesta ser reproducible, los valores de reproducibilidad obtenidos con tasa de dosis de 300 MU/min irradiando 2 MU y 5 MU son de 0,467% y 0,267% respectivamente; siendo aun así inferiores a la tolerancia especificada de 0,5%.

Proporcionalidad del sistema monitor de dosis

Utilizando los resultados de la prueba anterior mostramos mediante gráficas de UM contra dosis la excelente linealidad que presentan las cámaras monitoras, con un ajuste perfecto, como se puede observar en la figura 2.

Estabilidad de los perfiles

La figura 3, refleja el comportamiento de los perfiles para las direcciones inplane y crossplane respectivamente. La máxima desviación permitida para esta prueba es del 2% y como podrá verse el perfil que más-

Tabla 3. Resultados de la prueba de estabilidad de la velocidad de las láminas

GANTRY 0°		GANTRY 180°		GANTRY 90°		GANTRY 270°	
100 MU	800 MU	100 MU	800 MU	100 MU	800 MU	100 MU	800 MU
0,026	0,220	0,027	0,224	0,025	0,220	0,026	0,220
DIFERENCIA %		1,944	1,785	-3,050	-0,000	-0,478	-0,150

Tabla 4. Resultados de la prueba de transmisión del MLC

TAMAÑOS DE CAMPO EN EL EJE		TAMAÑO DE CAMPO FUERA DEL EJE	
6x6	0,0113	16x16	0,0201
10x10	0,0108		
16x16	0,0103		

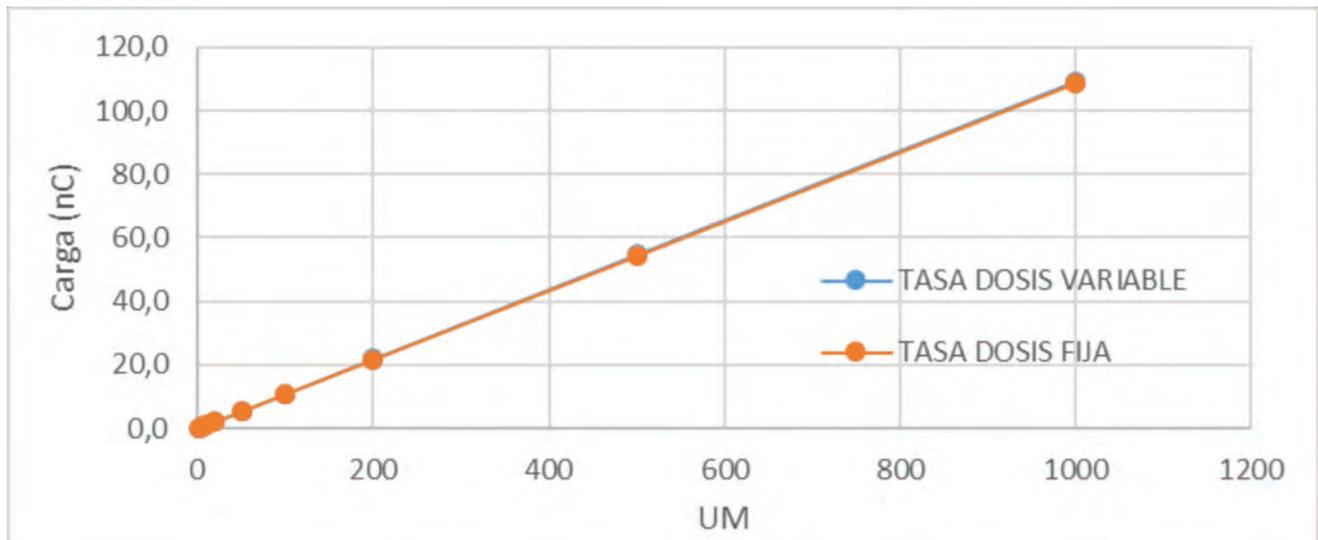


Figura 2. Resultados de la prueba de Proporcionalidad del sistema monitor de dosis.

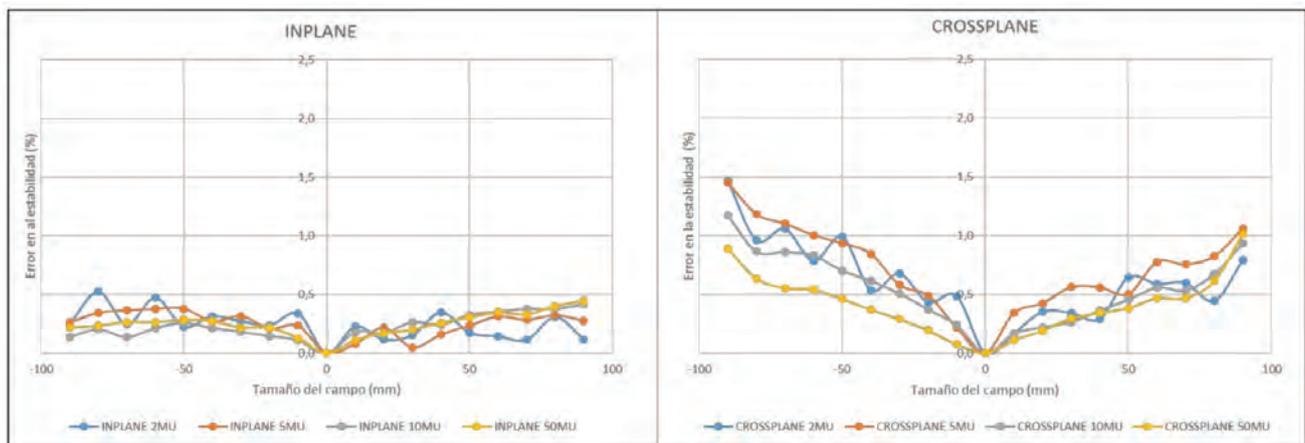


Figura 3. Resultados de la prueba de estabilidad de los perfiles. Se grafican los mayores errores porcentuales reportados con respecto a la posición en milímetros del tamaño de campo

desviación presenta es el correspondiente a 2 MU en la dirección crossplane y ese valor no sobrepasa el límite establecido para la prueba.

Conclusiones

Los resultados obtenidos demuestran que el colimador MLCi2 del acelerador del CEDT-CIMEQ reúne los requisitos mecánicos y dosimétricos para su uso en tratamientos de IMRT. El estudio permitió probar los instrumentos y métodos disponibles en el servicio para poder ejecutar estas pruebas con la frecuencia y precisión requeridas. Uno de los parámetros evaluados (estabilidad de la velocidad de las láminas) cayó ligeramente fuera del nivel de acción especificado; como resultado, se determinó aumentar la frecuencia de esta prueba, en parte para detectar en un plazo menor cualquier deterioro ulterior de este parámetro, así como para detectar cualquier fuente de incertidumbre en el método empleado para evaluar este parámetro, que pudiera incidir en la discrepancia observada.

Recomendaciones

Se recomienda incluir este programa de controles de calidad del MLC en el protocolo actual del servicio para la garantía de calidad de la radioterapia, antes de que se implementen en la clínica los tratamientos de IMRT.

Se recomienda además actualizar el factor de transmisión del MLC en el sistema de planificación de tratamientos.

Referencias bibliográficas

- [1]. European Society for Radiotherapy and Oncology. Guidelines for the verification of IMRT. ESTRO Booklet No.9. 2008.
- [2]. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report 83. 2010.
- [3]. Organismo Internacional de la Energía Atómica (OIEA). Aspectos físicos de la garantía de calidad en radioterapia. Documentos Técnicos 1151: Protocolo de control de calidad. Viena: OIEA; 2000.
- [4]. BAYOUTH JE, WENDT D, MORRIL SM. MLC quality assurance techniques for IMRT applications. Med Phys. 2003; 30(5): 743-50.

- [5]. Netherlands Commission on Radiation Dosimetry (NCS). Code of practice for the quality assurance and control for intensity modulated radiotherapy. Report 22. NCS: June, 2013.
- [6]. VENENCIA D. Factores físicos de tratamientos de radioterapia por intensidad modulada (IMRT) en forma dinámica y secuencial con colimadores multihojas. FaMAF – UNC 2012 [consulta: 16 enero 2022]. Disponible en: <https://www.famaf.unc.edu.ar/documents/1024/DFis164.pdf>.
- [7]. LAFOND C, CHAJON E, DEVILLERS A, LOUVEL G, et. al. Impact of MLC leaf width on volumetric-modulated arc therapy planning for head and neck cancers. J Appl Clin Med Phys. 2013; (14): 4074.
- [8]. PETERSEN N, PERRIN D, NEWHAUSER W, ZHANG R. Impact of multileaf collimator configuration parameters on the dosimetric accuracy of 6 MV intensity modulated radiation therapy treatment plans. Journal of Medical Physics. 2017; 42: 2-5.
- [9]. KLEIN EE, HANLEY J, BAYOUTH J, YIN FF, et. al. Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators. Med. Phys. 2009; 36(9): 4202-4203.

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

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

CRedit / Conceptualización: Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Fuentes:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Curación de datos:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Software:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Análisis formal:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Supervisión:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Adquisición de fondos:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Validación:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Investigación:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Visualización:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Metodología:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Escritura – borrador original:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia. **Redacción, revisión y edición:** Alejandro Jova Arteaga, Michael Rodríguez Zayas, Rodolfo Alfonso Laguardia.

Desafío de las interrupciones de los tratamientos radioterapéuticos. Análisis y solución en el Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia

 Vladimir Rosa Febles,  Alejandro Jova Arteaga,  Mayka Caridad Guerrero Cancio

Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia (CEDT), Cuba
vrosa@cimeq.sld.cu

Resumen

El objetivo principal de la presente investigación fue solucionar las interrupciones en radioterapia de acuerdo a las condiciones científico técnicas de nuestra institución de radioterapia. Se analizaron cuáles de los posibles modos de gestión es posible aplicar en el centro, se establecieron los métodos de compensación de dosis en presencia de interrupciones de los tratamientos de radioterapia. Se determinó cual método y modo de gestión se adapta a nuestras circunstancias, se desarrolló un protocolo de actuación para nuestra clínica, ante las interrupciones. Se desarrolló una herramienta informática para realizar la compensación de forma automática, solo introduciendo las fechas de inicio, interrupción y recomienzo; así como los datos correspondientes al tumor, con el respectivo esquema de tratamiento prescrito por el radioterapeuta, solucionándose el desafío de las interrupciones en nuestra clínica. Para lograrlo se deben de minimizar las interrupciones, lo que conduce a tomar medidas preventivas y a la creación de un protocolo de actuación. Tanto el protocolo como la herramienta informática se pueden adaptar a clínicas con condiciones similares a la nuestra. Las interrupciones en el tratamiento de radioterapia deben tratarse con rigor y ser resueltas de la mejor manera posible.

Palabras clave: radioterapia; neoplasmas; influencia del tiempo; modelos matemáticos; efectos biológicos de las radiaciones; pacientes; células cancerosas; irradiación fraccionada.

Challenge of interruptions of radiotherapeutic treatments. Analysis and solution in the Specialized Center for Diagnosis and Therapy

Abstract

The main objective of the present investigation was to solve the interruptions in radiotherapy according to the scientific and technical conditions of our radiotherapy institution. We analyzed which of the possible management modes can be applied in our center, establishing the dose compensation methods in the presence of interruptions of radiotherapy treatments. It was determined which method and mode of management is adapted to our circumstances, an action protocol was developed for our clinic, in the face of interruptions. A computer tool was developed to carry out the compensation automatically, only by entering the start, interruption and restart dates; as well as the data corresponding to the tumor, with the respective treatment scheme prescribed by the radiotherapist, solving the challenge of interruptions in our clinic. To achieve this, interruptions must be minimized, which leads to taking preventive measures and the creation of an action protocol. Both the protocol and the computer tool can be adapted to clinics with conditions similar to ours. Interruptions in radiotherapy treatment must be treated rigorously and resolved in the best possible way.

Key words: radiotherapy; neoplasms; time dependence; mathematical models; biological radiation effects; patients; tumor cells; fractionated irradiation.

Introducción

Actualmente una de las tres primeras causas de muerte en Cuba son los tumores malignos. Nuestra institución brinda un servicio a los pacientes con cáncer, en el que

está incluida la radioterapia. En dependencia del tipo de tumor y la localización; existen varios esquemas de tratamientos. Estos se diferencian en la cantidad de sesiones de tratamiento (N) en días; en la dosis total (D) en Gy ($Gy = J/Kg$; unidad de dosis absorbida) y en el tama-

ño de la fracción o dosis diaria (d) en Gy; cumpliéndose la siguiente relación: $D \text{ [Gy]} = N \cdot d \text{ [Gy]}$.

Las interrupciones en el tratamiento radioterapéutico son un desafío importante que, de no resolverse adecuadamente, influye negativamente en la calidad del tratamiento. Las interrupciones deben ser tratadas con rigor y dar solución a dicha problemática; no es solo complejo sino necesario y que además, es imprescindible tener en cuenta los recursos humanos disponibles de cada clínica de radioterapia para afrontar el complejo proceso.

La mayoría de los artículos respecto a la repercusión de las interrupciones del tratamiento expuestos, concuerdan que las interrupciones conllevan al detrimento del índice de control local del tumor, y algunos afirman que también influyen negativamente en la supervivencia general; independientemente de la técnica de tratamiento. Lo que justifica la creación obligatoria de un protocolo para la gestión de las interrupciones, más aún de ser lo recomendado por las publicaciones.

Analizaremos los posibles procedimientos para realizar la compensación y precisaremos cual es el más conveniente en nuestra institución. Al mismo tiempo desarrollaremos una herramienta informática para realizar la compensación de forma automática.

Materiales y métodos

A partir de las condiciones científicas de nuestra clínica se determinó como gestionar las interrupciones a partir de los diferentes métodos y modos para gestionar las mismas.

El reto de este trabajo estuvo dado al realizar el cálculo de la compensación de la dosis radiobiológica. Para ello se desarrolló una herramienta informática capaz de realizar todo el proceso de una forma más automatizada.

Análisis combinado de los diferentes métodos y modos de gestión para realizar la compensación en el Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia (CEDT) del CIMEQ.

- A)** Transferencia de pacientes a otro acelerador idéntico [1].
- Es imposible porque contamos con un solo acelerador, lo que nos impide la transferencia de los pacientes a otro acelerador en caso de una ruptura o un mantenimiento que interrumpa los tratamientos.
- B)** Conservar el tiempo total y la dosis por fracción tratando días de fin de semana según sea necesario.
- Las clínicas de radioterapia externa en nuestro país, como en la mayoría de las clínicas públicas internacionales, tienen previsto impartir tratamientos los días laborables; por lo que esta opción no es viable.
- C)** Conservar el tiempo total aumentando la dosis por fracción ya sea manteniendo la cantidad de fracciones prescritas o no. Aceptar que la extensión del tratamiento es inevitable y entregar

fracciones adicionales, utilizando una mayor dosis por fracción para minimizar la duración de la extensión [1]. Lo que supondría aumentar la dosis por fracción.

- Al llevar a cabo esto se debe tener más precisión en el tratamiento y para esto no contamos con inmovilizadores para el paciente.
 - En la planificación del tratamiento, al aumentar la dosis por fracción se requeriría más exactitud a la hora de realizar el delineado de los volúmenes de interés: blanco y órganos de riesgo (OARs). Este proceso se realiza apoyándonos en las imágenes del paciente, obtenidas en de una Tomografía Axial Computarizada (TAC). Para ganar en precisión se debería realizar otro tipo de estudio imagenológico, como la Resonancia Magnética (RM) para realizar una fusión de imágenes cuando se delinean las estructuras del paciente.
 - Habría que volver a planificar y editar el tratamiento, así como recalcular las dosis que recibirá cada volumen de interés.
 - Sería necesario cambiar el calendario de tratamiento en el sistema de registro y verificación del acelerador (Mosaik).
 - Se aumentaría las dosis tóxicas para los OARs pues las dosis prescritas antes de la interrupción son las óptimas ya que son suficientemente letal para los tumores, pero a su vez suficientemente bajas permitiendo que ocurra la recuperación de los OARs. Entonces el aumento del tamaño de la fracción, por encima de los niveles recomendados podría ocasionar daños irreparables en el tejido sano.
 - Probabilidad de que aparezcan reacciones tardías
- D)** Conservar el tiempo total y dosis por fracción tratando dos veces diarias según sea necesario [1].
- El paciente deberá esperar al menos seis horas entre dos sesiones del mismo día, cuestión que no es sencilla, pues se necesitaría la disposición del paciente y que el centro le pueda facilitar los recursos esenciales para la estancia, o para que el paciente regrese de su hogar.
 - En la mayoría de los métodos anteriores la compensación radiobiológica puede ser requerida. Para ello un modelo radiobiológico debe ser empleado.

Modelos radiobiológicos para realizar la compensación

Los modelos radiobiológicos pueden ayudar a tomar una decisión sobre el fraccionamiento del tratamiento de radioterapia (RT) a elegir para que éste consiga mejor los resultados buscados. Existen varios modelos radiobiológicos como son la probabilidad de control tumoral (TCP), la probabilidad de complicación de tejido normal (NTCP) y el modelo lineal-cuadrático (LQ) [1-3]. Pero según las fuentes consultadas el modelo LQ es el más adecuado para realizar la compensación de los trata-

mientos en RT; mediante el cálculo de la dosis biológica efectiva (BED); siendo entonces el escogido para el desarrollo de nuestra herramienta informática.

Modelo Lineal-Quadrático

Este método se impone sobre el resto por su sencillez y aplicaciones prácticas. Además de su concordancia con datos experimentales para dosis por fracción de hasta 6 Gy [4]. En nuestra clínica se emplean los fraccionamientos convencionales donde las dosis por fracción ronda los 2 Gy, por lo que es idóneo para comparar el nuevo esquema después de la compensación por la interrupción con el esquema inicialmente prescrito, siendo el escogido para este propósito. La ecuación 1 se emplea para el cálculo de la BED para tejido sano, para fracciones bien espaciadas [1].

$$BED = N \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

Ecuación 1. Cálculo de la BED de tejidos sanos (para fracciones bien espaciadas)

dónde:

N : cantidad de sesiones (bien espaciadas).

D [Gy]: la dosis por fracción.

α [Gy^{-1}] y β [Gy^{-2}]: son variables que dependen del tejido para el cual se está haciendo el cálculo; ya sea el tumor o el tejido sano. Así pues, β está asociado a los efectos de primer orden, que dependen directamente de la dosis. El parámetro α los efectos de segundo orden, que están asociados con la interacción de lesiones de primer orden, es susceptible a depender del tiempo. Lo más publicado es la razón α/β , que tiene dimensiones de dosis [Gy]. Desde un punto de vista biológico esta razón tiene dos connotaciones, la primera sobre el tiempo de respuesta celular y la segunda sobre la capacidad de prevención de daños de los tejidos [4].

Los tejidos tumorales se caracterizan por tener valores altos de α/β , de entre 5 y 25 Gy, mientras que el tejido sano tiene un rango de entre 2 y 5 Gy. Esta es una de las razones por las que el fraccionamiento de dosis suele ser un tratamiento muy efectivo en RT.

Esta ecuación se vuelve más exacta si se considera la proliferación celular, para ello se le agrega un término que depende del tiempo. Con esta inclusión la BED contemplando el término temporal se acerca más a los datos experimentales. Es muy sensible a los valores α/β del tejido sano y tejido tumoral estimados Aunque cabe destacar que en la búsqueda fueron encontradas dos fórmulas diferentes para el cálculo de la dosis biológica equivalente del tumor cuando se tiene en cuenta el tiempo. La ecuación 2 se emplea para el cálculo de la BED del tumor según la RCR.

$$BED = N \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - K \cdot (T - T_{delay})$$

Ecuación 2. Cálculo de la BED del tumor dónde se agrega un término temporal a la ecuación 1.

dónde se agrega un término temporal a la ecuación 1.

T [días]: tiempo total de tratamiento.

T_{delay} [días]: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el inicio de la repoblación rápida del tumor.

K [$\text{Gy} \times \text{días}^{-1}$]: BED equivalente al valor de un día de repoblación; es tejido específico [1].

La ecuación 3 contiene la ecuación para la BED del tumor según Pizarro Trigo [3], que considera el efecto del tiempo total de tratamiento, considera la reparación incompleta de las células tumorales y contiene de forma explícita el tiempo de duplicación celular. Siendo la ecuación más general y exacta para el cálculo de la BED del tumor.

$$BED = N \cdot d \cdot \left[1 + \frac{d \cdot (1 + h_m)}{\alpha/\beta} \right] - \frac{\gamma \cdot T}{\alpha}$$

Ecuación 3. Cálculo de la BED del tumor generalizada.

dónde:

$$\gamma = \frac{\ln 2}{T_p}; T = T_t - T_k$$

T [días]: tiempo total de tratamiento.

T_p [días]: es el tiempo medio de duplicación celular.

T_t [días]: es el tiempo total de tratamiento.

T_k [días]: es el tiempo a partir del cual comienza la proliferación tumoral desde el inicio del tratamiento.

Para incluir el efecto de una posible reparación incompleta de las células tumorales entre las fracciones de tratamiento, si el intervalo de tiempo entre éstas no es suficiente para permitir que se complete, la expresión se modifica multiplicando la dosis por fracción (d) por el factor $(1+h_m)$ siendo h_m un factor que representa la fracción de daño no reparado, aunque reparable, que va quedando de las fracciones anteriores [3]. El tiempo típico de la reparación celular es de aproximadamente una hora, si el tiempo entre fracciones es considerablemente mayor que este, entonces se considera el factor h_m igual a 0. Dicho de otra manera, si el intervalo entre dos fracciones consecutivas es suficientemente largo para que la reparación de todo el daño subletal sea completa, no habrá daño no reparado.

La dependencia temporal de BED en la ecuación 3, es compleja, pero determinamos que es la ecuación más exacta. En la ecuación T es el tiempo total de tratamiento (desde el día de comienzo hasta que finaliza), este incluye los días de fin de semana, días feriados, días de interrupción y por supuesto las fracciones, pero está claro que aunque están interrelacionados no tienen una forma fácil de determinarse de forma independiente, por lo que fue necesario desarrollar una herramienta en el centro para poder llevar a cabo la compensación.

Resultados y discusión

Desarrollo de protocolo de actuación ante las interrupciones en radioterapia en la clínica.

Este protocolo deberá estar encaminado a minimizar las interrupciones y, en el caso de ser inevitable, deberá elegir el modo de gestión de acuerdo a los recursos humanos y materiales de la clínica.

Deberán establecer criterios objetivos para priorizar a los pacientes de acuerdo a la categorización en función de la histología, extensión tumoral e intención del tratamiento. Existe la oportunidad de aumentar la calidad del tratamiento contrarrestando las causas, siempre que la mayoría de ellas puedan planificarse previamente; por ello, se deberá garantizar que las causas sean minimizadas; y en el caso de que sean inevitables, determinar si una compensación del tratamiento de RT es necesaria.

Según el análisis de los métodos y modos de gestión, el mecanismo que mejor se adapta a esta institución es aceptar que la extensión del tratamiento es inevitable, pero manteniendo la dosis por fracción prescrita para lo cual es necesario realizar la compensación radiobiológica; aumentando los días de tratamientos hasta que la BED calculada después de la interrupción para la compensación sea igual a la BED prescrita, manteniendo la misma dosis por fracción. Este tema pudo resolverse mediante el desarrollo de la herramienta informática que se describe a continuación.

Herramienta informática desarrollada para realizar la compensación de forma automática

La herramienta informática desarrollada es una hoja cálculo (Anexo 1) donde solo hay que introducir los datos tejido específico y la prescripción médica (fracciones, dosis diaria o tamaño de la fracción). Con respecto a las variables temporales solo hay que introducir las fechas de inicio y reinicio después de la interrupción. Una cuestión importante para el desarrollo de la herramienta fue encontrar la relación matemática entre la cantidad de sesiones y los días de tratamientos. Pero para ello hubo que imponer la condición de que el reinicio ocurriera un lunes.

La ecuación 4, es obtenida a partir de la ecuación 3, anulando el factor correspondiente a la porción de daño subletal no reparado haciendo (, pues se seguirá el fraccionamiento diario; todos los términos restantes de la ecuación siguiente fueron definidos anteriormente. La ecuación 4 se emplea para las BEDs del tumor en 3 momentos diferentes: BED prescrito, BED entregada hasta el reinicio y BED compensado.

$$BED = N \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\gamma \cdot T}{\alpha}$$

Ecuación 4. Ecuación empleada para el cálculo de la BED del tumor en nuestra herramienta informática. (Fraccionamiento diario)

Esta hoja de cálculo permite realizar la compensación manteniendo el tamaño de la fracción de una forma sencilla y automática; entrando datos simples la herramienta calcula el nuevo número de sesiones a impartir después de la interrupción para compensar la dosis biológica en el tumor. Como resultado final la herramienta nos brinda cuántas fracciones más se le deben impartir al paciente después del reinicio, así como la duración total del tratamiento, luego de haber realizado la correcta compensación del tratamiento. Incluso contiene las instrucciones específicas para realizar su uso, aunque no están explícitas en este trabajo. Por lo que la consideramos el protocolo de actuación ante las interrupciones.

Incluso, no se requiere re planificar el tratamiento; solo verificarlo, para comprobar que, con las nuevas sesiones, las dosis recibidas por los OARs se mantienen por debajo de los límites recomendados. Entonces solo habría que editar el calendario de tratamiento. Como ganancia adicional, nuestra herramienta permite comparar diferentes esquemas de tratamientos, para un mismo tumor y a su vez, puede aplicarse en caso de que ocurra un error en la administración del tratamiento. En este caso su funcionalidad sería encontrar el nuevo esquema equivalente al prescrito después de ocurrido el error en la administración del tratamiento.

Conclusiones

Las interrupciones durante el tratamiento de radioterapia deben minimizarse y gestionarse de forma óptima para reducir los efectos negativos en el control tumoral. En nuestro centro se logró mediante el desarrollo de una herramienta informática que realiza de forma automática la compensación radiobiológica.

Referencias bibliográficas

- [1]. The Royal College of Radiologists. The timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions. Fourth Edition. London: The Royal College of Radiologists; 2019. Report No.: BFCO (19)
- [2]. BRONT JF. Valoración radiobiológica de tratamientos radiantes mediante el programa Albireo Target [tesis de maestría]. Bariloche (RN): Instituto Balseiro Universidad Nacional de Cuyo, 2011.
- [3]. PIZARRO TRIGO F. LQlab, una solución informática para el análisis y mejora de los tratamientos en radioterapia desde un punto de vista radiobiológico [tesis doctoral]. Zaragoza (Zar): Universidad de Zaragoza, Pediatría, Radiología y Medicina Física, 2015. Report No.: ISSN 2254-7606.
- [4]. SACRISTÁN FERNÁNDEZ MÁ. Modelado de supervivencia celular a radiación ionizante basado en la maximización de la entropía de Tsallis [tesis de maestría]. España (Esp): Universidad nacional de educación a distancia, Departamento de física matemática y de fluidos, 2015.

Anexo

Intefaz de la herramienta desarrollada para realizar la compensación de forma automática

A continuación, se muestra el empleo de la herramienta desarrollada en el centro, para la compensación de un tratamiento de 25 fracciones de 2 Gy; que fue interrumpido durante un mes en la 10ma sesión.

1 - PRESCRITO			
fx iniciales	n	25	
DTD	d [Gy]	2	FECHA INICIO 04/05/2020
	α/β [Gy]	4,6	FECHA FINAL 05/06/2020
	α [Gy-1]	0,3	LAPSO 33
Duracion total del tto	T [días]	33	
kickoff	Tk [días]	14	
Tiempo de duplicacion	Tp[días]	10	
	BED (Gy)	67,35	
2 - ENTREGADO HASTA EL REINICIO			
fx recibidas	n	10	
DTD	d [Gy]	2	FECHA INICIO 04/05/2020
	α/β [Gy]	4,6	FECHA de REINICIO 15/07/2020
	α [Gy-1]	0,3	LAPSO 73
Duracion total del tto	T [días]	73	
kickoff	Tk [días]	14	
Tiempo de duplicacion	Tp[días]	10	
	BED (Gy)	15,07	
3 - COMPENSACION		4 - AJUSTE POR FINES DE SEMANA	
fx adicionales	n	0	Sesiones totales 25
DTD	d [Gy]	2	días de fines de semana desde el reinicio hasta el fin del tto 8
	α/β [Gy]	4,6	
	α [Gy-1]	0,3	
Duracion total del tto	T [días]	106	
kickoff	Tk [días]	14	
Tiempo de duplicacion	Tp[días]	10	
	BED (Gy)	50,49	
5 - RESULTADO DE LA COMPENSACION			
BED (Gy)prescrito	67,35	SESIONES FALTANTE 15	FX ADICIONALES EN MOSAICO 0
BED (Gy)compensado	50,49		
DIFERENCIA BED (Gy)	16,8630		

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

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

CRedit / Gestión de proyectos: Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Fuentes:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Curación de datos:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Software:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Análisis formal:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Supervisión:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Validación:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Investigación:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Visualización:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Metodología:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Administración de proyecto:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Escritura – borrador original:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio. **Redacción: revisión y edición:** Vladimir Rosa Febles, Alejandro Jova Arteaga y Mayka Guerrero Cancio.

Diseño e implementación de un sistema de gestión de la calidad para la producción de radiofármacos en el Centro Especializado Diagnóstico y Terapia

 Aily Caridad Aguiar Agramonte,  Dianisleidys Gómez García,  Leonardo García Reyes,
 Mayka Caridad Guerrero Cancio
Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia (CEDT), La Habana, Cuba
aaguiar@cimeq.sld.cu

Resumen

El departamento de producción de radiofármacos es una de las áreas del nuevo Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia, donde se obtienen fármacos inyectables para el uso de cámaras de tomografía por emisión de positrones en Cuba. Con la premisa de satisfacer la necesidad de los pacientes era imprescindible diseñar e implementar un sistema de gestión de calidad. En el presente trabajo se evidencia el establecimiento de la misión, visión, política y objetivos del sistema de calidad, la identificación y documentación de los procesos y otros aspectos del sistema de gestión para la obtención de radiofármacos de calidad. Con este fin se tuvieron en cuenta los requisitos establecidos en norma ISO 9001:2015 y la Regulación 16/2012 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos médicos sobre Buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos.

Palabras clave: gestión de la calidad; radiofármacos; producción de isótopos, tomografía computerizada con positron; manufactura; normas.

Design and implementation of a quality management system for radiopharmaceuticals production in the Specialized Center for Diagnosis and Therapy

Abstract

The radiopharmaceuticals production department is one of the areas of the new Specialized Center for Diagnosis and Therapy, where injectable drugs are obtained for the use of positron emission tomography cameras in Cuba. With the premise of satisfying the needs of patients, it was essential to design and implement a quality management system. This paper shows the establishment of the mission, vision, policy and objectives of the quality system, the identification and documentation of the processes and other aspects of the management system for obtaining quality radiopharmaceuticals. For this purpose, the requirements established in the ISO 9001: 2015 standard and Regulation 16/2012 of the Center for State Control of Medicines, Equipment and Medical Devices on Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products were taken into account.

Key words: quality management; radiopharmaceuticals; isotope production; positron computed tomography; manufacturing; standards.

Introducción

En el año 2011, como parte del proyecto de introducción de tecnologías para la mejora de las capacidades de diagnóstico y el tratamiento del cáncer en Cuba, dirigido por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), surge el Centro especializado de diagnóstico y terapia (cedt) [1]. Una de las áreas de este nuevo centro es el departamento de producción de radiofármacos que sustenta las capacidades diagnósticas con productos inyectables para el uso de cámaras de tomografía de emisión

de positrones (TEP). Por el compromiso directo con la salud de los pacientes, la industria farmacéutica ha estado estrechamente relacionada con la calidad y es una de las industrias más reguladas desde los años 50 del siglo xx a nivel mundial. Esto convierte en imprescindible la implementación de un sistema de gestión, dado que brinda herramientas para la obtención de productos y servicios que satisfagan la necesidad de los clientes del sistema de salud [2].

Las normas internacionales de la familia ISO-9000 constituyen un modelo general de sistema de gestión

de la calidad y son aplicables a cualquier organización grande o pequeña, independientemente de su campo de acción [3]. La norma ISO-9001 es certificable y ampliamente reconocida [4].

Las autoridades reguladoras nacionales supervisan la calidad, seguridad y eficacia logradas en los productos y establecen normas y directrices denominadas Buenas Prácticas, que deben ser cumplidas para la obtención y mantenimiento del Registro sanitario de cada producto [5].

Lo anteriormente expuesto es la base para el diseño e implementación de un sistema de gestión de calidad en el departamento de producción de radiofármacos asumiendo los requisitos expuestos en la norma ISO-9001: 2015, y requerimientos específicos de la Regulación de Buenas Prácticas de fabricación vigente emitida por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en Cuba (CECMED).

Objetivo general

Diseñar e implementar un sistema de gestión de calidad en el departamento de producción de radiofármacos con apoyo de la norma ISO 9001:2015 y de la Regulación 16/2012 sobre Buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos. os del programa nuclear cubano con fines pacíficos.

Objetivos específicos

- Describir la misión, visión, política y objetivos de calidad del sistema.
- Identificar y documentar los procesos involucrados en el cumplimiento de la misión del departamento.

Materiales y métodos

Se aplicó el modelo conocido como ciclo de Deming (PHVA), que constituye una estrategia para la mejora continua de la calidad y describe cuatro pasos (figura 1).

1. Planificar: establecer los objetivos, los procesos y los recursos necesarios para proporcionar resultados de acuerdo a la política de la organización.
2. Hacer: implementar lo planificado.
3. Verificar: seguimiento y medición de los procesos, productos y servicios.
4. Actuar: tomar decisiones para mejora del desempeño.

Es objetivo de este trabajo demostrar la aplicación de los dos primeros pasos del mencionado modelo.

Se consultó el documento ISO/TS 9002:2016 que recomienda las directrices para la aplicación de los requisitos expuestos en la norma ISO 9001:2015.

1. Planificación del sistema de gestión de la calidad

La misión del departamento quedó establecida desde la concepción del proyecto y define su razón de ser. El posicionamiento futuro de la organización determinó la visión.

Para identificar las partes interesadas del sistema se tuvieron en cuenta los destinatarios del producto y las organizaciones que influyen en el desempeño del departamento y el desarrollo científico-docente del departamento.

Los límites del sistema se establecieron en función de la infraestructura del departamento, la obtención de productos y los servicios de apoyo.

Se identificaron los procesos involucrados en la obtención de radiofármacos inyectables teniendo en cuenta el esquema de la figura 2.

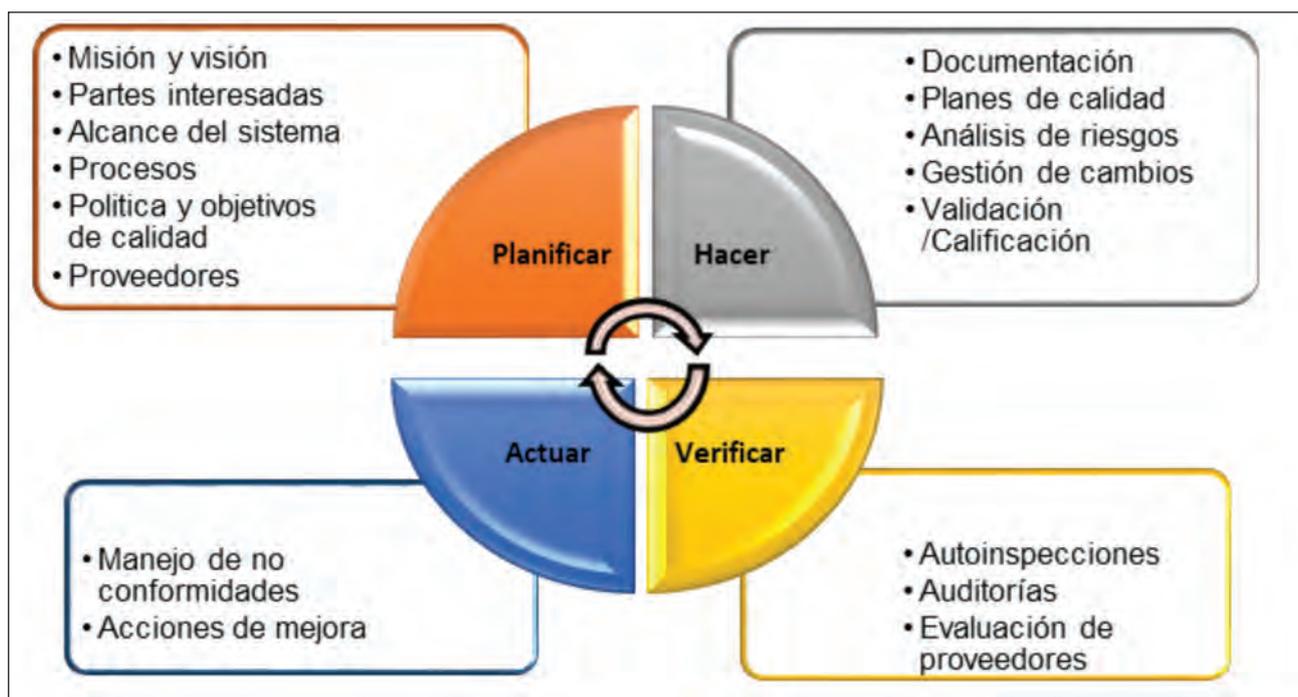


Figura 1. Representación esquemática de la aplicación del modelo PHVA en la implementación del sistema de gestión de calidad del Departamento de Producción de radiofármacos.

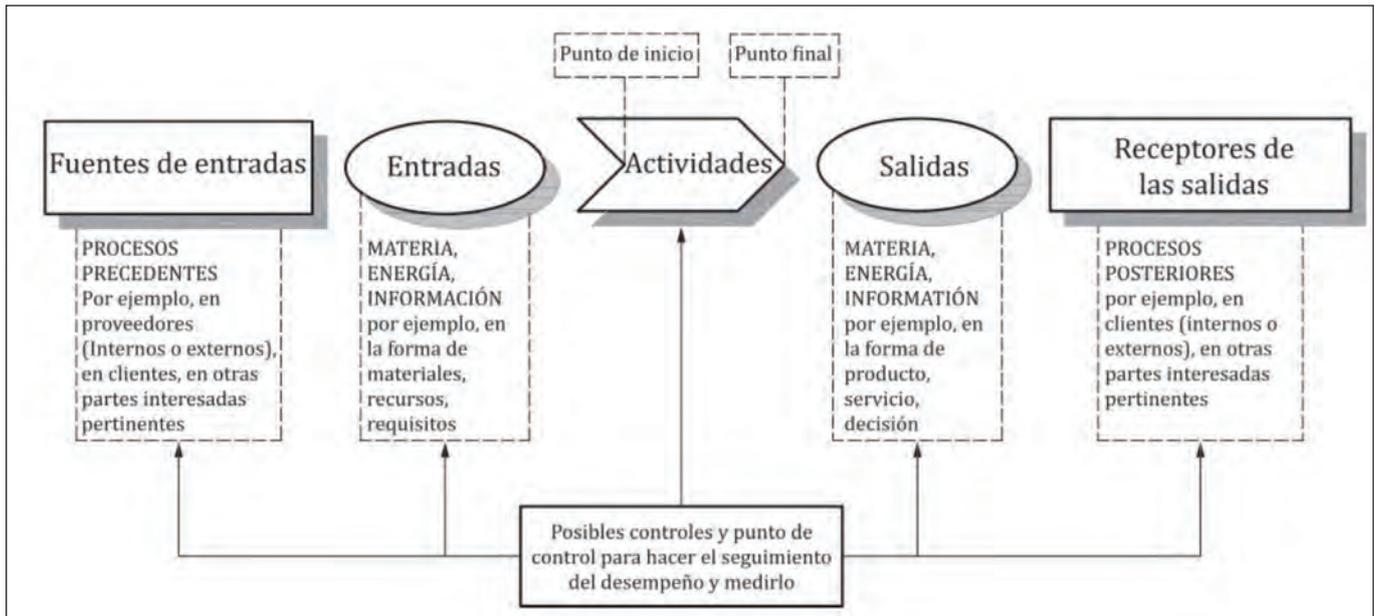


Figura 2. Representación esquemática de los elementos de un proceso. / Fuente: ISO9001: 2015

Se aplicó la herramienta de tormenta de ideas donde los especialistas aportaron conceptos para el establecimiento de la política y objetivos de calidad del departamento.

Fueron identificados los proveedores necesarios teniendo en cuenta los suministradores de equipamiento, insumos y servicios.

2. Implementación del sistema de gestión de la calidad.

Se diseñó un formato uniforme para la documentación y su gestión quedó establecida según las recomendaciones regulatorias. Se introdujo la ficha de proceso para la descripción de las metodologías. El análisis y presentación de los documentos del sistema, se realizó en reuniones de trabajo.

Se redactaron planes específicos que aseguran y evalúan los procesos.

Con la aplicación de la metodología a análisis modal de efectos y fallas (FMEA por sus siglas en inglés) se sentaron las bases para el análisis de los riesgos, aplicando una escala lineal de valores del 1 al 5 que permite evaluar la severidad, ocurrencia y detectabilidad de cada riesgo para obtener un índice de riesgos (NPR) y clasificarlos. (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los riesgos según NPR

Valor de NPR	Clasificación
1-5	Riesgo muy bajo
6-18	Riesgo bajo
19-46	Riesgo medio
47-95	Riesgo alto
96-125	Riesgo muy alto

Para el análisis de los errores o fallos que pudieran ocasionar accidentes radiológicos se utilizó la metodología de matriz de riesgo, que evalúa dichos sucesos tomando en cuenta las medidas de seguridad previstas.

La gestión de cambios se sustenta en un procedimiento normado operacional para describir las acciones que deben seguirse si se propone cualquier cambio que pueda afectar la calidad del producto o a la consistencia del proceso.

Se establecieron protocolos de validación para las actividades críticas que aseguran la obtención y cumplimiento de las especificaciones de calidad del radiofármaco.

Resultados y discusión

1. Planificación del sistema de gestión de la calidad.

Misión. Producción y desarrollo de radiofármacos inyectables de calidad para el diagnóstico de enfermedades mediante TEP en servicios de Medicina Nuclear.

Visión. Ampliar la producción de radiofármacos con altos estándares de calidad, desarrollando al máximo los recursos humanos y la utilización de la tecnología, basados en los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación y en las normas de Protección Radiológica que posibiliten llegar a ser un centro de referencia para América Latina y el mundo.

Todo proyecto comienza con conocer la razón de ser de la organización, donde está y a dónde quiere ir, metas a alcanzar, satisfacción de las partes interesadas, mejoramiento continuo, etcétera [6]. Para ello se define la misión de la organización como primer paso. La visión de un proyecto complementa su misión y ambas deben ser claramente comprendidas, aceptadas, apoyadas y constituir un reto y un compromiso a todos los involucrados para mantener una superación constante [4-7].

Partes interesadas

Se consideraron partes interesadas del sistema de gestión los pacientes y los médicos. Los proveedores de insumos y servicios, entidades reguladoras, centros de investigación y universidades. Los actores mencionados tienen influencia directa en la capacidad del departamento para producir. Entender sus necesidades y expectativas es un requisito principal en la planificación del sistema ya que pueden incluir requisitos legales, satisfacción en el trabajo, reconocimiento de la organización y desarrollo [6-8].

Alcance

El sistema de la calidad propuesto tiene como alcance los procesos para la obtención de los radiofármacos, la protección radiológica, el control de calidad físico-químico y microbiológico, el aseguramiento de insumos y las acciones de apoyo de electromedicina y mantenimiento.

Procesos

Se identificaron dos procesos estratégicos, dos claves, dos de medición y análisis y tres de apoyo interrelacionados como se observa en la figura 3.

Un proceso es una secuencia de actividades mutuamente relacionadas que interactúan para transformar elementos de entrada en resultados o productos, generalmente creando un valor agregado [4]. Los procesos estratégicos permiten tener una visión clara de los objetivos y establecen la dirección y toma de decisiones fundamentales para el propósito de la organización. Los procesos claves están ligados directamente con la realización del producto. Los procesos de medición y

análisis evalúan el cumplimiento de requisitos. Los procesos de apoyo dan soporte para que se lleve a cabo la actividad principal de una manera eficaz [9,10]

El enfoque a procesos de un sistema de gestión de la calidad permite comprender y gestionar el funcionamiento de la organización, así como controlar las interrelaciones entre los procesos del sistema [11].

Política y objetivos de calidad

El departamento de producción de radiofármacos del cedt tiene como política la aplicación de conocimientos y tecnologías para la producción de radiofármacos inyectables de calidad que cubran las expectativas diagnósticas del sistema de salud pública con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción y las normativas vigentes, teniendo como premisa la mejora continua. Asegurar la protección radiológica para los pacientes, trabajadores, público y el medio ambiente. Garantizar la capacitación de los recursos humanos.

Objetivos de calidad

- Consolidar el sistema de gestión de la calidad.
- Fomentar la gestión de riesgos como herramienta para la planificación e implementación de acciones.
- Incrementar el nivel de satisfacción de clientes.
- Controlar el cumplimiento de las especificaciones de calidad de los productos.
- Mantener la capacitación continua del personal.
- Velar por el mantenimiento y calificación del equipamiento.
- Mantener la práctica segura desde el punto de vista radiológico.

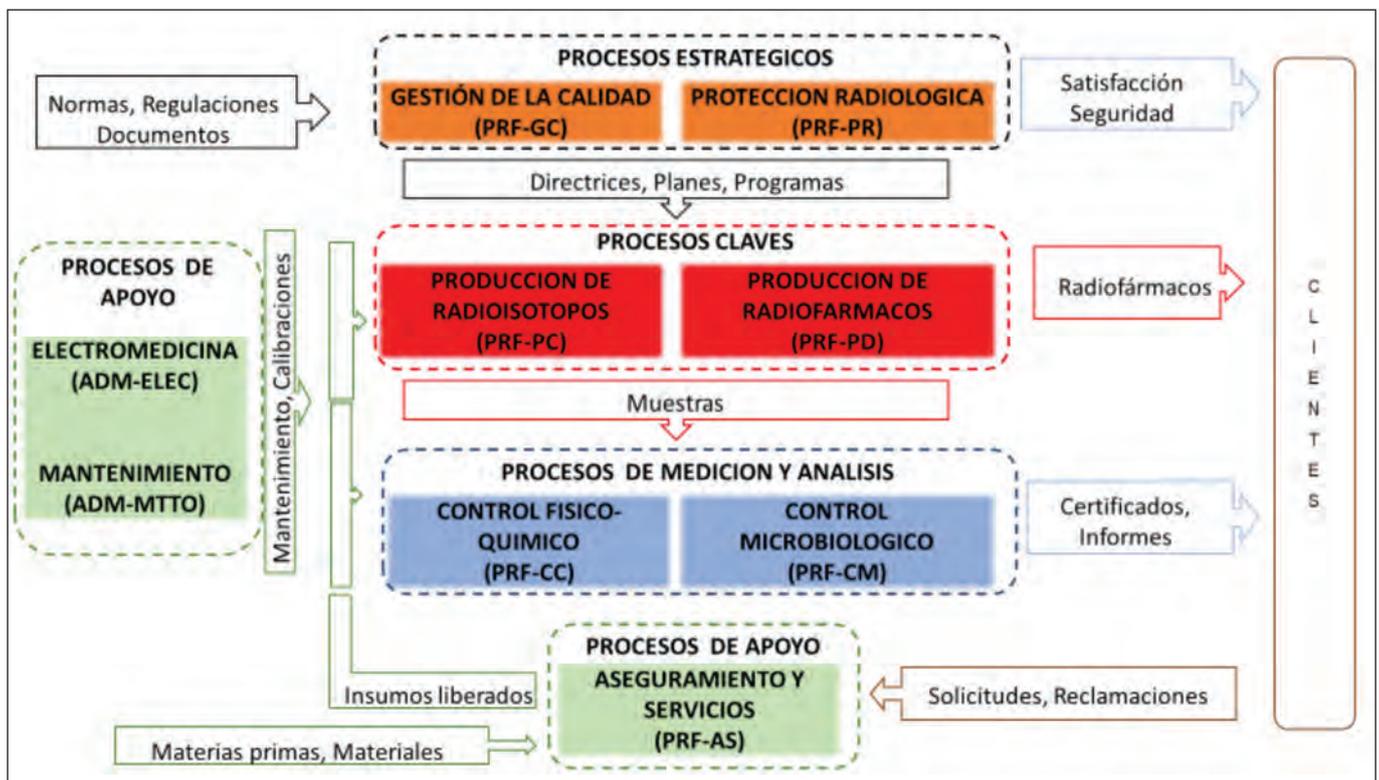


Figura 3. Mapa de procesos del Departamento de producción de radiofármacos. / Fuente: Elaboración propia.

La política de calidad establecida está acorde al propósito y contexto de la organización. Se refiere a las expectativas de los clientes e incluye atención al capital humano, siguiendo las normas, regulaciones y la protección radiológica como requisito para el desempeño de los procesos.

Proveedores

Por lo general no se tiene contacto directo con los productores de equipos, insumos o servicios sino con distribuidores, no obstante, se establecieron procedimientos que aseguran la evaluación y calificación de estos. La retroalimentación en la relación cliente proveedor está fundamentada en la información disponible del proveedor y los resultados de la evaluación de la calidad de los productos o servicios adquiridos [4].

Este proceso debe ser objetivo y se basa en las evidencias de las acreditaciones del sistema de calidad, las certificaciones y licencias que avalen su desempeño, la atención al cliente, el cumplimiento de las especificaciones de calidad, la evaluación del desempeño y la calidad del servicio.

2. Implementación

Documentación

La documentación del sistema de gestión de la calidad se organizó de manera jerárquica como se observa en la figura 5.

En la cima de la pirámide se encuentran los expedientes Maestro y de Seguridad radiológica (EXP) que refieren los aspectos principales de la práctica y las funciones responsabilidades del personal. En otro nivel la ficha de proceso (FIP), que describe esquemáticamente la transformación de las entradas para obtener productos, servicios, informes o cualquier tipo de salida. Sigue el nivel de los procedimientos normados operacionales (PNO), instructivas (INT), especificaciones de calidad (ESP) y los expedientes de cada radiofármaco, que describen actividades o aspectos a cumplir. Como base del sistema documental se encuentran los registros que aportan la

evidencia. Los expedientes de lote son una compilación de registros que documentan cada producción.

Los procesos deben ser debidamente documentados, reproducibles y medibles para garantizar que todas las personas involucradas ejecuten las actividades de la misma manera, facilitar la toma de decisiones, reducir errores relacionados con la mala comunicación, reducir las variaciones en los productos y minimizar fluctuaciones en el desempeño [4].

Se estableció un procedimiento para la distribución y modificación de la documentación. El control de la información documentada permite asegurarse que sea idónea para su uso, esté disponible y protegida [13].

Establecimiento de planes de calidad

Para asegurar la competencia del personal, la trazabilidad de las mediciones, consistencia de los procesos, la vida útil de los equipos, la seguridad radiológica, el control de la contaminación microbiológica y la detección y reconocimiento de no conformidades se establecieron los correspondientes planes cuya realización asegura el cumplimiento de los objetivos de calidad propuestos.

Análisis de riesgos

En un primer acercamiento se analizaron 138 riesgos. La tabla 2, muestra los riesgos identificados en cada proceso.

Tabla 2. Riesgos detectados por proceso.

Proceso	Riesgos altos	Riesgos medios	Riesgos bajos
Protección radiológica (PR)	-	10	6
Gestión de calidad (GC)	2	31	21
Producción Ciclotrón (PC)	-	-	2
Producción radiofármacos (PD)	-	1	28
Aseguramiento (AS)	3	13	14
Control de calidad fisicoquímico (CC)	-	1	-
Control de calidad microbiológico (CM)	-	-	10



Figura 5. Organización jerárquica de la documentación del sistema de gestión de calidad del Departamento de producción de radiofármacos

No se detectaron riesgos muy altos ni muy bajos. Los riesgos altos analizados están dados por la garantía de la esterilidad del producto, ya que no tiene esterilización final. Las medidas de reducción se enfocaron en los controles de la esterilización del sistema envase cierre (compuesto por los viales de vidrio, los tapones de goma y los casquillos de aluminio), el uso de filtro esterilizante para el gas utilizado en la dispensación del radiofármaco y la calificación de las celdas de radio farmacia.

El análisis de riesgos es una herramienta fundamental en una organización ya que le proporciona el conocimiento de sus principales debilidades y puede enfocar las acciones en la prevención [14]. La metodología de análisis modal de efectos y fallas (AMFE) permite reconocer y evaluar los modos de fallas potenciales, determinar los efectos de estas fallas e identificar las acciones que podrían minimizar o reducir la oportunidad de que ocurra la falla potencial [15].

Gestión de cambios

Se elaboró un procedimiento aplicable a cualquier modificación en documentación, materias primas, equipos, instalación, método de producción o de ensayo. De este modo a través de una notificación formal se evalúan los cambios y su impacto en la calidad del producto. El control de todos los cambios asegura la consistencia en conformidad con los requisitos de la Norma ISO 9001: 2015 y deben ser documentados exhaustivamente [16].

Validación/ calificación.

Validación. Es la acción documentada que demuestra que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema brinda los resultados esperados [5]. Se elaboró un plan maestro de validación, sustentado por protocolos que organizan las actividades comenzando por la calibración de instrumentos, calificación de equipos y el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado, y la clasificación farmacéutica de las áreas limpias. Se completó la validación de ensayos como la filtración esterilizante y el procesamiento aséptico que aseguran la obtención de un radiofármaco estéril. Se validaron las técnicas analíticas que evidencian la calidad físico-química y microbiológica del producto final y se validó la consistencia del proceso de obtención del radiofármaco.

Conclusiones

1. Se diseñó e implementó un sistema de gestión de calidad en el departamento de producción de radiofármacos teniendo en cuenta requisitos de la norma ISO 9001:2015 y de la Regulación 16/2012. Directrices sobre Buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos demostrando el compromiso del colectivo y la dirección con la calidad y la satisfacción de las necesidades de los clientes.

2. Se establecieron la misión, visión, política y objetivos del sistema de calidad que definen el trabajo y las proyecciones del departamento.
3. Se identificaron y documentaron los procesos teniendo en cuenta requisitos de la norma ISO 9001:2015, lo que va a permitir minimizar las no conformidades y enfocarse en la mejora continua en la gestión de la organización.

Referencias bibliográficas

- [1]. GUERRERO CANCIO MC. Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia: un sueño hecho realidad. Invest. Medicoquir. 2019; 11(2). Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/480/550>.
- [2]. CÁRDENAS ARISTIZABAL LA. Propuesta para la articulación de un sistema integrado de gestión de la calidad con las buenas practicas de manufactura (BPM), apoyado en la gestión del riesgo y del conocimiento para empresas farmacéuticas de inyectables de BOGOTA, D.C [tesis de maestría]. Bogota: Universidad Santo Tomás, 2017. Disponible en: <https://repository.usta.edu.co/handle/11634/13974>.
- [3]. CRUZ MEDINA FL, LÓPEZ DÍAZ AP, RUIZ CÁRDENAS C. Sistema de Gestión ISO 9001-2015: técnicas y herramientas de ingeniería de calidad para su implementación. Revista Ingeniería Investigación y Desarrollo. 2017; 17(1): 59-69. Disponible en: https://revistas.uptc.edu.co/index.php/ingenieria_sogamoso/article/view/5306.
- [4]. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Curso de gestión de calidad y buenas prácticas de laboratorio. 3a edición, Washington DC: OPS, 2016.
- [5]. Colectivo de autores. Buenas prácticas farmacéuticas sistema regulador en Cuba. 2a edición. La Habana, 2017.
- [6]. HERNÁNDEZ T, ISAAC GODINEZ CL. Procedimiento para el diseño e implantación de un sistema de gestión integrado en el BIOCEN. Ingeniería Industrial. 2007; XXVIII(2): 27-33. Disponible en <https://www.redalyc.org/pdf/3604/360433563010.pdf>.
- [7]. PENABAD AA, MARTÍNEZ R, AGÜERO B, et. al. Consideraciones para la mejora de los sistemas de gestión de la calidad en la Industria Biofarmacéutica. VacciMonitor. 2010; 19(3): 30-38. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2010000300006.
- [8]. Organización mundial de la salud (OMS). Sistemas de gestión de la calidad – Directrices para la aplicación de la Norma ISO 9001:2015. ISO/TS 9002:2016. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso:ts:9002:ed-1:v1:es>.
- [9]. GUANGA LOZADA EJ. Propuesta para implementar el sistema de gestión por proceso en la empresa calderos & afines [tesis de grado]. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ingeniería Industrial. Guayaquil, 2017. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/22637>.
- [10]. GUTIERREZ GONZALEZ JN. Apoyo en la Formulación del Mapa de Procesos en el Instituto de Gestión Organizacional SAS – IDEGO Bajo la Norma ISO 9001:2015 [tesis pregrado]. Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio. 2019. Disponible en: <https://repository.ucc.edu.co/handle/20.500.12494/16203>.
- [11]. CARRIEL PALMA RJ, BARROS MERIZALDE CK, FERNÁNDEZ FLORES FM. Sistema de gestión y control de la calidad: Norma ISO 9001:2015. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. 2018; 2(1): 625-648. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6732908.pdf>.
- [12]. HERNÁNDEZ PALMA H, BARRIOS PAREJO I & MARTÍNEZ SIERRA D. Gestión de la calidad: elemento clave para el desarrollo de las organizaciones. Criterio Libre. 2018; 16(28): 179-195. Disponible en: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/criteriolibre/article/view/2130/1621>.
- [13]. HUAMANÍ ROMERO YM & ARMAULÍA SÁNCHEZ MA. Diseño e implementación de un sistema de gestión de calidad según la norma ISO 9001:2015 en una droguería de dispositivos médicos [tesis de grado]. Universidad del Perú. Decana de América. Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2017. Disponible en: <https://>

- cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/6190/Huamani_ry.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
- [14]. CAMACHO DA. Contribución a la gestión de riesgos en el proceso de producción de medicamentos naturales en el Centro de producción local de la empresa de farmacias y ópticas de Villa Clara [tesis] Santa Clara, 2018-2019.
- [15]. FERNÁNDEZ GÓMEZ M, GARCÍA SUÁREZ J, CARMENATE BORTIÑO Y & ZUMALACÁRREGUI-DE CÁRDENAS L. Aplicación del análisis modal de fallas y efectos al proceso de encapsulado del Palmex. Rev.CENIC Cienc Biol. 2020; 5(2): 121-131. Disponible en: <https://revista.cnic.cu/index.php/RevBiol/article/view/336>.
- [16]. Oficina Nacional de Normalización (ONN). Norma Cubana ISO9001:2015. Sistemas de Gestión de la calidad. Requisitos. 2015.

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

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

Credit / Conceptualización: Aily Aguiar Agramonte. **Fuentes:** Aily Aguiar Agramonte. **Curación de datos:** Aily Aguiar Agramonte. **Análisis formal:** Aily Aguiar Agramonte, Dianisleidys Gómez García. **Supervisión:** Aily Aguiar Agramonte, Leonardo García Reyes, Mayka Guerrero Cancio. **Validación:** Aily Aguiar Agramonte, Dianisleidys Gómez García, Leonardo García Reyes. **Investigación:** Aily Aguiar Agramonte. **Visualización:** Aily Aguiar Agramonte, Dianisleidys Gómez García, Mayka Guerrero Cancio. **Metodología:** Aily Aguiar Agramonte, Dianisleidys Gómez García, Leonardo García Reyes. **Administración de proyecto:** Aily Aguiar Agramonte, Mayka Guerrero Cancio. **Escritura – borrador original:** Aily Aguiar Agramonte. **Redacción, revisión y edición:** Aily Aguiar Agramonte, Dianisleidys Gómez García, Mayka Guerrero Cancio.

Evaluación del desempeño del sistema Philips *Ingenuity* TF128 PET/CT empleando la NEMA NU2-2012: Primera experiencia en Cuba.

 Daniel Alejandro Izquierdo Díaz¹,  Mayka Caridad Guerrero Cancio¹,  Consuelo Varela Corona²,  Héctor Julio González Correa³

¹ Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia (CEDT), La Habana, Cuba

² Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), La Habana, Cuba

³ Centro Nacional de Electromedicina, La Habana, Cuba

dizquierdo@cimeq.sld.cu

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño del nuevo sistema PET/CT modelo *Ingenuity* TF instalado en el CEDT-CIMEQ, basado en la implementación de los más recientes estándares internacionales. Se realizaron las pruebas siguiendo la NEMA NU2-2012 y las indicaciones del fabricante. Las pruebas efectuadas fueron: resolución energética; resolución temporal; resolución espacial; sensibilidad; fracción de dispersión, pérdida de conteos y coincidencias aleatorias; error relativo de la tasa de conteos y calidad de imagen. Las resoluciones energéticas y temporales estimadas fueron 55,3 keV y 529 ps respectivamente. Los resultados mostraron una resolución espacial promedio de 5,17 mm y una sensibilidad absoluta promedio de 8,26 cps/kBq. El pico máximo NECR fue 119,09 kcps a 20,65 kBq/mL, mientras que el máximo de las tasas de conteos verdaderos fue de 361,43 kcps a una concentración de 31,78 kBq/mL. La fracción de dispersión en el pico NECR fue del 35,2% y el error relativo de la exactitud de las correcciones tuvo un valor máximo del 9%. En las imágenes obtenidas en la prueba de calidad de imagen se observaron todas las esferas y no se encontraron artefactos. El sistema PET/CT *Ingenuity* TF instalado en el CEDT-CIMEQ mostró un desempeño físico similar o superior a otros equipos de última generación para todos los parámetros determinados con la NEMA NU2-2012.

Palabras clave: tasa de cuenta; cilindros; forma; resolución en energía; evaluación; imágenes; ruido; pacientes; funcionamiento; tomografía computerizada con positrón, sensibilidad; normas; método del tiempo de vuelo

Performance evaluation of the *Ingenuity* TF128 PET/CT system installed using NEMA NU2-2012: First experience in Cuba.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the performance of the new *Ingenuity* TF model PET / CT system installed at CEDT-CIMEQ, based on the implementation of latest international standards. Measurements were made following NEMA NU2-2012 and manufacturer's indications. The tests carried out were: energy resolution; timing resolution; spatial resolution; sensitivity; scatter fraction, counts loss, and random measurements; relative count rate error and image quality. The estimated energy and timing resolutions were 55,3 keV and 529 ps respectively. The results showed an average spatial resolution of 5.17 mm and an average absolute sensitivity of 8,26 cps / kBq. The maximum NECR peak was 119,09 kcps at 20,65 kBq / mL, while the maximum of the true count rates was 361,43 kcps at the concentration of 31,78 kBq / mL. Scatter fraction at NECR peak was 35,2% and relative error of accuracy of corrections had a maximum value of 9%. In the images obtained in the image quality test, all spheres were observed and no artifacts were found. The PET / CT *Ingenuity* TF System installed at CEDT-CIMEQ shows physical performance similar or higher to other last generation scanners for all the parameters determined with the NEMA NU2-2012.

Key words: counting rates; cylinders; shape; energy resolution; evaluation; images; noise; patients; performance; positron computed tomography; sensitivity; standards; time-of-flight method.

Introducción

Desde el año 2011 comenzó el proyecto de “Introducción de tecnologías para el Diagnóstico y el Tratamiento del cáncer en Cuba”, liderado por el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), en el marco del cual comienzan los esfuerzos para la inserción de la Tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) en varios servicios médicos de la capital. En el año 2018 quedaron instalados tres sistemas multimodales PET/CT de la compañía Philips; uno Gemini TF64 (Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), 2015) y dos Ingenuity TF128 (CIMEQ, 2017 y Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, 2018) [1].

El escáner Philips *Ingenuity* TF128 PET/CT es un sistema multimodal de última generación (2017) formado por una componente PET con tecnología de Tiempo de Vuelo (TOF; por sus siglas en inglés) y una de Tomografía Computada (TAC) de 64 cortes físicos y capacidad para reconstruir 128 cortes de forma virtual. Este modelo es una actualización del primer *Ingenuity* TF con un rediseño en las componentes electrónicas con el objetivo de disminuir las exposiciones a los pacientes y pertenece a la generación más avanzada de sistemas PET no digitales. Estas características lo convierten en un equipo rápido de alta sensibilidad con buena capacidad de detección en un amplio intervalo de tasas de conteos [2].

El desempeño de los sistemas PET/CT se evalúa siguiendo estándares internacionales como las normas de la Asociación Nacional de Fabricantes de Dispositivos Eléctricos (NEMA; por sus siglas en inglés), que son las más difundidas. La versión más reciente de los estándares internacionales NEMA referidos a estos equipos, la NEMA NU2-2012 (NU12) [3], ha sido poco abordada en la literatura, y en nuestro país no habían sido empleados con anterioridad. Se encontró solo una referencia en la literatura de evaluación del desempeño del nuevo modelo *Ingenuity* TF empleando las NU12 en Zorz, et. al. [2].

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el desempeño del sistema PET/CT *Ingenuity* TF128 instalado en el CEDT-CIMEQ en La Habana, primero de su tipo en Cuba, empleando la nueva norma NU2-2012, para la caracterización paramétrica del equipo, creando su primer juego de valores de referencia.

Materiales y métodos

1. Componente TEP del sistema Philips *Ingenuity* TF128 PET/CT

La componente PET del sistema Philips *Ingenuity* TF128 PET/CT contiene 28 336 cristales centellantes de ortosilicato de lutecio dopado con ltrio (LYSO) de 4x4x22 mm³ agrupados en 28 módulos de 23 x 44 elementos cada uno, que forman un total de 44 anillos detectores de 90 cm de diámetro. Los módulos de detectores están unidos a 420 tubos fotomultiplicadores hexagonales con un diseño PIXELAR y una guía de luz

continua. El túnel del tomógrafo tiene un diámetro de 70 cm con un campo de visión (FOV: por sus siglas en inglés) transversal y axial de 67,6 cm y 18 cm respectivamente. La electrónica del sistema posee una ventana de coincidencia de 3,8 ns para el FOV estándar (en contraste con el modelo *Ingenuity* anterior que posee una de 4,5 ns) y una ventana energética de 440-665 keV. La detección se realiza por diferencia de TOF y los datos son adquiridos exclusivamente en modo lista 3D [4].

En cuanto a las características tomográficas, poseen un método de reconstrucción por TOF basado en un algoritmo matemático de reconstrucción iterativa que propicia una mejor relación contraste/ruido y una resolución espacial más uniforme. El equipo cuenta con la opción de efectuar un algoritmo iterativo Richardson-Lucy de recuperación de la resolución empleando la función de dispersión puntual (PSF) característica del sistema de detección [5]. En general este sistema PET/CT *Ingenuity* TF posee una rápida velocidad de reconstrucción debido a un potente sistema de procesamiento Intel, un software optimizado y metodologías avanzadas de programación.

2. Evaluación del desempeño de la componente PET del Sistema Philips *Ingenuity* TF128 PET/CT

Las mediciones se desarrollaron en dos días para lo cual se importó ¹⁸F. Las pruebas de desempeño efectuadas fueron: resolución energética; resolución temporal; resolución espacial transversal; resolución espacial axial; sensibilidad; pérdida de conteos y coincidencias aleatorias; error relativo de la tasa de conteos y calidad de imagen. Para la realización de dichas pruebas se tuvieron en cuenta los criterios de medida y los límites de aceptación propuestos por la NU12; así como la metodología del fabricante; a excepción de las mediciones de la resolución espacial, donde éste introdujo una variación relativa a la posición de la fuente respecto al eje del equipo [6], la cual fue evaluada en este estudio.

La NU12 introduce novedades respecto a sus versiones anteriores encaminadas a hacer las pruebas más fáciles de ejecutar, más reproducibles, más rápidas y más útiles en aplicaciones clínicas [3]. Se empleó todo el conjunto de maniquíes NEMA y fuentes de calibración necesarias para cada prueba. Se efectuaron las correcciones, calibraciones y chequeo previos pertinentes.

Se compararon los resultados de las mediciones del funcionamiento del sistema PET/CT modelo *Ingenuity* TF, instalado en el CEDT-CIMEQ empleando la NU12, con los obtenidos por Kolthammer, et. al. empleando la NEMA NU2-2007 para la versión anterior del mismo modelo [5]. Estas comparaciones son posibles ya que no existen diferencias notables en cuanto a los valores obtenidos entre la nueva NU12 respecto a las versiones anteriores.

Con el fin de evaluar las ventajas de este nuevo modelo PET/CT *Ingenuity* TF con respecto a otros

instalados en Cuba, se compararon los resultados de esta investigación con los obtenidos por González González, et. al. para su predecesor el modelo PET/CT *Gemini* TF que se encuentra instalado y en servicio desde el 2015 y es de una generación anterior [7].

3. Resolución energética y temporal

Las mediciones de estos parámetros no son incluidas en las normas NEMA para estos sistemas. Las resoluciones energética y temporal se midieron empleando una fuente puntual de ^{22}Na de 3,4 MBq fijada en un soporte específico proporcionado por el fabricante. La fuente se centró en el FOV. La adquisición y análisis de los datos se realizó utilizando el software del equipo.

4. Resolución espacial

Esta medición de la resolución espacial radial, transversal y axial se basó en la prueba de Resolución Espacial de la NU12 [3]. Se preparó una fuente puntual (capilar de cristal de no más de 1 mm de diámetro) de 1,8 a 3,7 MBq de ^{18}F , la cual fue suspendida en aire empleando el soporte NEMA para esta medición. Para la medición de la resolución transversal el capilar con la fuente se colocó paralelo al eje axial del PET, tal como exige la NU12, sobre un soporte, en diez configuraciones de posiciones distintas. En el plano transversal la fuente se posicionó a 1 cm, 10 cm y 20 cm respecto al centro del FOV. Estas mediciones se efectuaron para dos posiciones axiales distintas: centro del FOV axial y a tres octavos del FOV axial [3].

Para la medición de la resolución espacial axial se empleó la misma configuración con excepción de una variación propuesta por el fabricante: el capilar se fijó al soporte utilizando un aditamento adicional, que posibilita el posicionamiento de la fuente ortogonal al eje axial del equipo, contrario a lo que se especifica en la NU12, en donde la fuente debe colocarse paralela al eje axial para todas las mediciones.

Todos los datos se reconstruyeron siguiendo las indicaciones del fabricante y para cada posición se analizaron los perfiles 1D en cada una de las tres direcciones ortogonales (axial, transversal radial y transversal tangencial). Se determinaron los anchos a la mitad y a un décimo de la altura (FWHM y FWTM respectivamente: por sus siglas en inglés) para cada posición y se promediaron para las dos locaciones axiales [3].

5. Sensibilidad

Esta medición se basó en la prueba de sensibilidad de la NU12 [3]. Se utilizó el maniquí de sensibilidad formado por cinco varillas huecas de aluminio de 700 mm de largo y 1,25 mm de espesor y con diferentes diámetros. Se preparó una fuente lineal rellenando 700 mm \pm 20 mm de un tubo de plástico (800 mm de largo y 1 mm de diámetro interno) con una actividad de 7,10 MBq de ^{18}F . Se adicionó y mezcló agua a la fuente hasta rellenar los 700 mm de los 800 mm de largo. La parte con la actividad se introdujo dentro del maniquí quedando cubierta completamente por las cinco varillas [3].

El sistema formado por maniquí, fuente y soporte fue centrado en el FOV usando los láseres y el software.

Seguendo las indicaciones del fabricante para el software del equipo, se realizaron las adquisiciones: con las cinco varillas alrededor de la fuente, luego se quitó la más externa y se midió, y así sucesivamente hasta que quedó la más pequeña, para extrapolar los resultados a condiciones libres de dispersión. Se repitieron las mediciones con el sistema desplazado 10 cm verticalmente [3]. Se utilizó el software del equipo para analizar los datos. Las sensibilidades en el centro y a 10 cm del FOV fueron determinadas.

6. Fracción de dispersión (SF: por sus siglas en inglés), pérdida de conteos y medición de coincidencias aleatorias

Esta medición se basó en la prueba de Fracción de Dispersión, Pérdida de Conteos y Coincidencias Aleatorias de la NU12 [3]. Se utilizó un maniquí de dispersión consistente en un cilindro macizo de plástico (polietileno: $\rho = 0,96 \pm 0,01 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$) de 700 mm de largo, con una cavidad cilíndrica descentrada paralela al eje axial. El maniquí se colocó en la camilla del paciente y se centró en el FOV (en las tres direcciones) utilizando los láseres como guía. Se preparó una fuente lineal rellenando 70 cm \pm 2 cm de un tubo de 80 cm de largo y 3,2 mm de diámetro interno, con una actividad de 780,7 MBq (21,1 mCi) de ^{18}F .

Se insertó la fuente en el maniquí y se realizó la adquisición. Se efectuó paralelamente una adquisición con el CT para realizar la corrección de atenuación. Se utilizó el software del fabricante para adquirir y analizar los datos. Se estimaron las coincidencias aleatorias por el método de la ventana retardada.

El parámetro empleado para caracterizar el funcionamiento de las tasas de conteos del PET es la tasa de conteos equivalente al ruido (NECR: por sus siglas en inglés). La NECR es definida como la tasa de conteos equivalente, que provoca los mismos niveles de ruido estadísticos que la tasa de conteos observadas, luego de corregidas las coincidencias aleatorias y de dispersión [8].

Se conformaron las curvas de todos los tipos de conteos en función de la concentración de actividad (NECR, aleatorios, dispersados, verdaderos). Se determinaron las SF, los picos de la curva NECR y el de coincidencias verdaderas.

7. Exactitud de las correcciones de pérdidas de conteos y coincidencias aleatorias

Esta medición se basó en la prueba de Exactitud: Corrección de las Pérdidas de Conteos y Coincidencias Aleatorias, de la NU12 [3]. Se utilizaron los datos obtenidos en la prueba de SF, pérdida de conteos y medición de coincidencias aleatorias. Se realizaron las correcciones de las pérdidas por tiempo muerto y coincidencias aleatorias de los datos crudos de esa prueba. Luego se reconstruyeron los datos utilizando parámetros comunes de la práctica clínica. Los valores de los errores relativos de la tasa de conteos fueron de-

terminados con ayuda del software del equipo. El valor absoluto del máximo error relativo en el pico NECR se determinó y el resultado se comparó con el criterio de aceptación del fabricante y valores de la literatura.

8. Calidad de Imagen

Esta medición se basó en la prueba de Calidad de Imagen, Exactitud de la Correcciones de Atenuación y de Coincidencias por Dispersión de la NU12 [3]. Se empleó el maniquí de calidad de imagen consistente en una estructura rellenable, que simula un torso humano con una atenuación no uniforme, que dentro posee seis esferas pequeñas huecas rellenas de 10 mm, 13 mm, 17 mm, 22 mm, 28 mm y 37 mm de diámetro respectivamente, de no más de 1 mm de espesor; y un cilindro de 5 cm de diámetro externo relleno con un material de baja densidad, que simula el tejido de los pulmones $\rho = 0,3 \pm 0,1 \frac{g}{cm^3}$, insertado axialmente en el centro del maniquí. Se relleno el maniquí con una proporción 4:1 de concentración de actividad en las esferas respecto al fondo (parte hueca rellenable del maniquí). Para esto se llenó un cuarto del volumen del maniquí con agua y se le agregó la solución de ¹⁸F con una actividad ~86,2 MBq (2,3 mCi). Con esa mezcla se llenaron las cuatro esferas más pequeñas (simulando lesiones hipercaptantes) y luego las grandes se llenaron de agua (simulando lesiones hipocaptantes). El maniquí de calidad de imagen fue colocado en la camilla siguiendo las indicaciones de la NU12 y justo detrás de este fue colocado un maniquí de dispersión. Al maniquí de dispersión se le insertó una fuente lineal de 30 cm de largo con una actividad ~148 MBq (4 mCi). Se realizó la adquisición del PET centrada en el plano de las esferas y se realizó la adquisición CT hasta obtener una corrección de atenuación apropiada. Se analizaron los datos obtenidos con el software del equipo siguiendo las indicaciones del fabricante, y se obtuvieron imágenes de dos vistas diferentes del maniquí de cuerpo. Se realizó una inspección visual de las imágenes adquiridas en busca de artefactos y otras degradaciones de la calidad de la imagen.

Resultados

1. Resolución energética y temporal

Los valores de los FWHM para las resoluciones energética y temporal, determinadas con la fuente puntual de ²²Na, fueron 55,3 keV y 529 ps respectivamente.

2. Resolución espacial

Los valores de las resoluciones espaciales se muestran en la tabla 1. Se reportan los resultados obtenidos por el fabricante previo a la venta del equipo (25.05.2017) con el cual se compararon los obtenidos durante este estudio. También se incluyen los criterios de aceptación establecidos por el fabricante.

3. Sensibilidad

Los valores obtenidos de sensibilidad centrada (0 cm) y a 10 cm del centro del FOV fueron 8 404 cps/MBq y 8 126 cps/MBq respectivamente. En la figura 1, se muestra el perfil obtenido de sensibilidad por corte.

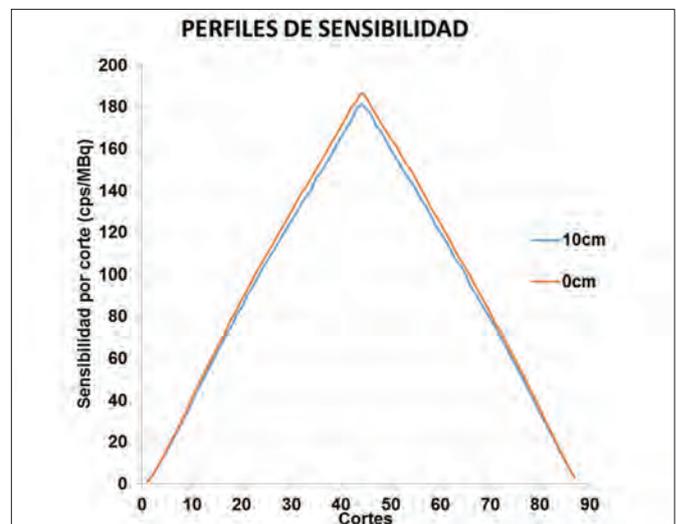


Figura 1. Perfiles axiales de sensibilidad por corte para las mediciones en el centro del FOV y desplazada a 10cm.

4. Fracción de dispersión (SF), pérdida de conteos y medición de coincidencias aleatorias

En la figura 2, se muestran las curvas obtenidas en las mediciones (NECR, aleatorios, dispersados, verdaderos) hasta el pico máximo de las tasas de conteos

Tabla 1. Valores obtenidos de resolución espacial transversal, radial y axial para diferentes posiciones respecto al centro del FOV transversal (promediados para dos posiciones axiales distintas) para la componente PET del sistema TEP-TAC Ingenuity TF

Prueba 17-19.01.2018	Fabricante 25.05.17 (FWHM) [mm]	Resultados 17.01.2018 (FWHM) [mm]	Criterio de aceptación	Evaluación
Transversal 1 cm	4,80	4,90	< 5,10	Cumple
Transversal Radial 10 cm	5,13	5,12	< 5,5	Cumple
Transversal Tangencial 10 cm	4,97	5,06	< 5,5	Cumple
Transversal Tangencial 20 cm	5,39	5,64	< 7,2	Cumple
Transversal Radial 20 cm	6,11	5,95	< 7,2	Cumple
Axial 1 cm	4,67	4,84	< 4,9	Cumple
Axial 10 cm	4,80	4,98	< 5,5	Cumple
Axial 20 cm	5,07	5,17	< 7,2	Cumple

verdaderas que es cuando empiezan a influir las pérdidas por tiempo muerto. El valor de la tasa de conteos en el pico máximo NECR fue de 119,09 kcps y se alcanzó a una concentración de actividad de 20,65 kBq/mL. El valor del pico máximo de la curva de tasas de conteos verdaderos fue de 361,43 kcps y se alcanzó a una concentración de actividad de 31,78 kBq/mL. La SF fue de 35,2% en el pico NECR y estuvo en un intervalo entre 29,02% y 38,85%, que va desde bajas concentraciones de actividad hasta altas concentraciones donde las pérdidas por tiempo muerto comienzan.

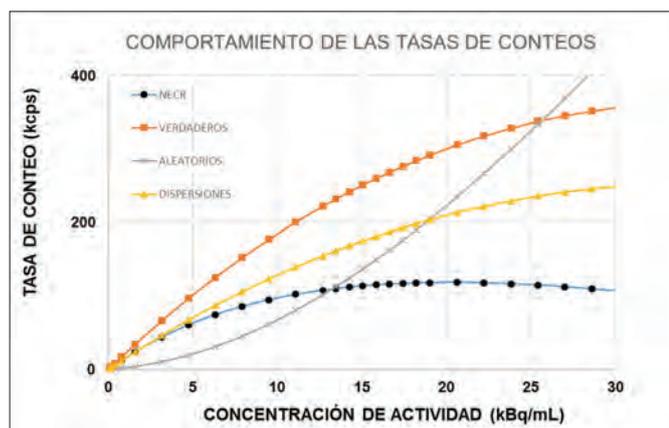


Figura 2. Curvas de las tasas de conteos NECR, verdaderos, aleatorios y de dispersiones.

5. Exactitud de las correcciones de pérdidas de conteos y coincidencias aleatorias

La exactitud de las correcciones por tiempo muerto y coincidencias aleatorias mostraron un error relativo máximo de 9,03% en el pico NECR.

6. Calidad de Imagen

Se obtuvieron cortes transversales y coronales de las imágenes reconstruidas. Se realizó un análisis cualitativo de la calidad de las imágenes.

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio cumplieron con los requerimientos de desempeño del fabricante y del Centro para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Además, estuvieron en concordancia con las características reportadas en la literatura para otros equipos con igual geometría, tipo de cristal centelleante (LYSO), reconstrucción por TOF y dimensiones de los detectores [9].

Los valores de resolución energética y temporal (55,3 keV y 529 ps) fueron similares a los reportados por Kolthammer, et. al. (56,8keV y 502 ps) lo cual fue un resultado esperado debido a que las actualizaciones presentes en nuestro modelo no afectan estos valores, que dependen de las características físicas de los detectores, las cuales son las mismas. Lo mismo ocurre con la resolución espacial.

Las resoluciones espaciales fueron bajas, característica que favorece la reducción de los efectos de volumen parcial y la detección de lesiones pequeñas [8].

Los valores de FWHM obtenidos son similares entre sí, siendo la mayor diferencia de ~1 mm. Al mover la fuente desde el centro a 20 cm, la resolución transversal se degrada ~0,9 mm; mientras que la axial se degrada ~0,3 mm. En general, el valor promedio de FWHM por cada posición (FWHM 1cm: 4,9 mm; FWHM 20cm: 5,6 mm) se degrada ~0,7 mm al trasladar la fuente desde 1cm hasta 20cm. De esta forma se comprobó que la resolución espacial se comportó con relativa uniformidad en el FOV, lo cual es una característica importante en la cuantificación de lesiones, pues se garantiza que sea independiente de su localización en el cuerpo.

En la prueba de resolución espacial para la medición de la resolución axial, se evaluó el cambio introducido por el fabricante a las indicaciones de la NU12. El cambio fue relativo a la colocación de la fuente, que contrario a las exigencias de la NU2-2012, se coloca en dirección ortogonal al eje axial del TEP empleando un aditamento facilitado por el fabricante. Según Erdi, et. al. [10], la resolución axial medida ortogonal al eje axial es mejor (muestra valores de FWHM menores) que la resolución axial medida paralela al eje axial; ya que la aniquilación positrónica no está confinada solo a la región del fluido de ^{18}F , sino que también puede ocurrir en el cristal del capilar que lo contiene, lo que tiende a provocar que la imagen se prolongue en la dirección del tubo capilar y se degrade su forma puntual.

En la tabla 2, se comparan los valores de resolución espacial axial obtenidos con el cambio introducido por el fabricante (PA y del fabricante (25.05.2017)), con los publicados para el mismo sistema *Ingenuity* TF que se ajustan estrictamente a las normas NEMA (Kolthammer, et. al. (2014)).

Tabla 2. Valores de resolución espacial axial determinados con la modificación propuesta por el fabricante (Resultados y mediciones del fabricante) y con la NEMA (Kolthammer et. al., 2014) para el sistema TEP-TAC *Ingenuity* TF

Resolución espacial axial	Resultados	Fabricante 25.05.17	Kolthammer et. al.(2014)
1 cm (mm)	4,84	4,67	4,7
10 cm (mm)	4,98	4,8	5,23
Degradación (mm)	0,14	0,13	0,53

Los FWHM axiales para 10 cm fueron menores para el protocolo seguido (PA y fabricante), con diferencias entre 0,2-0,5 mm. Al trasladar la fuente del centro a 10 cm se obtuvo que la degradación de resolución axial fue aproximadamente cinco veces mayor para los resultados de Kolthammer, et. al. En las mediciones efectuadas la resolución axial se degradó menos (0,1 mm) que la transversal (0,2 mm), lo cual contrasta con lo reportado por Kolthammer, et. al., donde la resolución axial se degradó más que la transversal. Esta diferencia podría explicarse como efecto de esta modificación introducida por el fabricante lo cual reafirma lo planteado por Erdi, et. al., acerca de las ventajas de este tipo de medición.

De acuerdo con los resultados, la medición de la resolución espacial axial con la fuente colocada ortogonal

al eje axial brinda mejores resultados para posiciones fuera del centro del FOV; a medida que nos alejamos del FOV se degrada menos comparada con mediciones donde la fuente es colocada paralela al eje axial.

Entre los perfiles de sensibilidad axial medidos en el centro y a 10 cm no se evidencian diferencias notables (figura. 1). Los perfiles poseen la forma triangular característica de los equipos con una geometría de detección 3D y sin restricción angular axial, con un máximo en el centro de ~180cps/MBq, para las dos posiciones de medición. El sistema presentó una respuesta relativamente uniforme a la actividad en distintas profundidades (0 y 10 cm). Este desempeño es útil en aplicaciones clínicas. Los elevados valores de sensibilidad permiten que la respuesta del PET sea alta incluso a bajas actividades que son las que generalmente se administran en la práctica clínica.

Al comparar las sensibilidades calculadas (0 cm: 8,4 cps/kBq; 10 cm: 8,13 cps/kBq) con las obtenidas por Kolthammer et. al. (0 cm: 7,39 cps/kBq; 10 cm: 7,28 cps/kBq) se evidencia que son mayores la del modelo efectuado en este caso. Esto demuestra que la reducción de la ventana de coincidencia temporal (3,8 ns) no provoca una disminución de la sensibilidad del sistema a los eventos verdaderos.

El pico de coincidencias verdaderas se alcanzó a una concentración de actividad (31,8 kBq/mL) mayor que la del pico NECR (20,65 kBq/mL), lo cual es una característica útil en la práctica clínica que posibilita tolerar actividades alrededor del pico NECR sin pérdidas de conteos por tiempo muerto. La SF se degradó aproximadamente un 10% en todo el intervalo de actividades lo cual indica que varía poco con la actividad.

Los valores de SF y pico NECR se obtuvieron con el maniquí de dispersión que representa a un paciente delgado. Para pacientes promedios y obesos debe esperarse un aumento de la SF y una caída del pico NECR debido al incremento de la atenuación y de las coincidencias por dispersión y aleatorias. No obstante, la concentración de actividad del pico NECR en el sistema estudiado (22 kBq/mL) es cuatro veces superior a la concentración promedio en condiciones clínicas (~5 kBq/mL), por lo que lo anterior no deber resultar problemático.

Se demostró una adecuada exactitud de las correcciones por tiempo muerto y coincidencias aleatorias (error relativo máximo de 9% en el pico NECR).

En la prueba de calidad de imagen todas las esferas del maniquí se hicieron visibles en la imagen reconstruida y en el fondo no se observó ningún artefacto.

Finalmente, los resultados de las mediciones obtenidos se compararon con los resultados de González-González [7] y Surti, et. al. [11] para el TEP-TAC *Gemini* TF, generación anterior al *Ingenuity* TF (Primer sistema PET híbrido instalado en Cuba en el INOR, 2015).

En la tabla 3, se compararon los valores entre los dos sistemas PET.

Tabla 3. Comparación de las mediciones entre el sistema PET/CT *Ingenuity*TF (Resultados) y el PET/CT *Gemini* TF (González-González et. al. (2015) y Surti, et. al. 2014).

Prueba	Resultados	González-González et. al. (2015)	Surti et. al. (2007)	
Resolución energética (fwhm) (kev)	55,3	61,5	58,8	
Resolución temporal (fwhm) (ps)	529	516	585	
Resolución espacial (fwhm)	Transversal 1 cm (mm)	4,90	4,58	4,8
	Radial 10 cm (mm)	5,12	5,04	5,2
	Tangencial 10 cm (mm)	5,06	4,95	5,2
	Axial 1 cm (mm)	4,84	4,70	4,8
	Axial 10 cm (mm)	4,98	5,33	4,8
Sensibilidad	Centro (cps/mbq)	8 404	7 592	6 600
	10 cm (cps/mbq)	8 126	7 945	6 600
Sf, pérdidas de conteos y medición de coincidencias aleatorias	Sf (%)	28,9	29,7	27
	Pico necr (kps)	119,09	102,9	125
	Ubicación pico necr (kbq/ml)	20,65	17,6	17,4
	Pico coincidencias verdaderas (kps)	361	240,6	274

Dado que ambos equipos en su sistema de detección están compuestos por cristales centellantes de LYSO y la geometría y dimensiones del sistema de detección son las mismas, se obtuvieron similitudes entre los valores físicos relacionados con la detectabilidad como la resolución espacial, la temporal y la energética. Se comprobaron diferencias evidentes en la sensibilidad, el pico de coincidencias verdaderas y las actividades a la que se alcanza. Esto demuestra que las modificaciones de diseño a la electrónica del sistema PET/CT *Ingenuity* TF instalado en el CEDT-CIMEQ posibilitan una mejor respuesta la actividad y un mejor comportamiento a altas tasas de conteos respecto al *Gemini* TF; características que permiten diagnosticar adecuadamente en condiciones clínicas donde las actividades sean bajas y operar en un intervalo más amplio de concentraciones de actividades alrededor del pico NECR, sin pérdida de conteos por tiempo muerto.

Conclusiones

El sistema multimodal Philips *Ingenuity* TF128 PET/CT, de nueva generación, instalado en el CEDT-CIMEQ muestra un desempeño físico similar a otros equipos de última generación para todos los parámetros determinados con la nueva NEMA NU2-2012. Este equipo cuenta con una electrónica rápida y estable, que opera tanto a elevadas como bajas tasas de conteos, lo que, unido a una alta capacidad de procesamiento y optimización de las dosis, por lo que es un equipo robusto y preciso para el diagnóstico temprano del cáncer y otras

enfermedades, la detección de lesiones pequeñas, evaluación y seguimiento de tratamientos oncológicos, así como para la planificación de tratamientos especializados de Radioterapia. Comparado con la generación anterior instalada en Cuba en el INOR (*Gemini* TF) el *Ingenuity* TF evidencia un comportamiento similar o mejor.

Referencias bibliográficas

- [1]. GUERRERO CANCIO MC, ROMERO PÉREZ T de la C. Introducción de tecnologías para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer en Cuba. *Nucleus*. 2016; (60): 8-12.
- [2]. ZORZ A, MATHEOUD R, RICETTA E, BAICHO S, et. al. Performance evaluation of a new time of flight PET/CT scanner: results of a multicenter study. *Physic Med*. 2019; 68: 146-154.
- [3]. NEMA Standards Publication NU2-2012. Performance Measurement of Positron Emission Tomographs. Rosselyn VA: National Electrical Manufacturers Association, 2013.
- [4]. Philips Medical Systems (Cleveland), Inc. *Ingenuity* TF PET/CT User's Manuals. Technical Manual. 459801099841 Rev.B Koninklijke: Philips N.V., 2016.
- [5]. KOLTHAMMER, JA, SU KH, GROVER A, NARAYANAN M, JORDAN DW Y MUZIC RF. Performance evaluation of the *Ingenuity* TF PET/CT scanner with a focus on high count-rate conditions. *Phys. Med. Biol*. 2014; 59(14):3843-3859.
- [6]. Philips Medical Systems (Cleveland), Inc. *Ingenuity* TF PET/CT Performance Testing. Technical Manual. 459801099841 Rev.B. Koninklijke: Philips N.V., 2016
- [7]. GONZÁLEZ-GONZÁLEZ JJ, CALDERÓN-MARÍN CF, VARELA-CORONA C, MACHADO-TEJEDA A, GOZÁLEZ-CORREA HJ. Características de desempeño de la componente PET del tomógrafo PET/CT *Gemini* TF 64 instalado en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. *Conf. IPET 2015*. Viena, Austria.
- [8]. CHERRY SR, SORENSON JA, PHELPS ME. *Physics in Nuclear Medicine*. 4. ed., Filadelfia: Elsevier, 2012. 492 pp.
- [9]. SLOMKA PJ, PAN T, GERMANO G. Recent advances and future progress in PET instrumentation. *Semin Nucl Med* 2016;46(1):5-19. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2015.09.006>.
- [10]. ERDI, Y. E., S. A. NEHMEH, T. MULNIX, J. L. HUMM, Y CH. C. WATSON. PET Performance Measurements for an LSO-Based Combined PET/CT Scanner Using the National Electrical Manufacturers Association. *J. Nucl. Med*. 2004. 45(5): 813-821.
- [11]. SURTI S, KUHN A, WERNER ME, et. al. Performance of Philips *Gemini* TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J. Nucl. Med*. 2007. 48(3): 471-480.

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

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

CRedit / Conceptualización: Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Fuentes:** Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Software:** Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Héctor Julio González Correa. **Análisis formal:** Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Supervisión:** Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio, Héctor Julio González Correa. **Validación:** Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio, Consuelo Varela Corona, Héctor Julio González Correa. **Investigación:** Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Correa.** **Visualización:** Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio, Consuelo Varela Corona. **Metodología:** Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio, Consuelo Varela Corona. **Administración de proyecto:** Mayka Caridad Guerrero Cancio. **Escritura - borrador original:** Daniel Alejandro Izquierdo Díaz. **Redacción: revisión y edición:** Daniel Alejandro Izquierdo Díaz, Mayka Caridad Guerrero Cancio, Consuelo Varela Corona.

Identificación de impurezas radionucléidicas en la producción de [¹⁸F]FDG

Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez, Dianisleidys Gómez García, Lissett Gutierrez Hernández, Yordanka Martínez Almaguer, Yurilma González Valdés
Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia (CEDT), La Habana, Cuba
lgreyes@cimeq.sld.cu

Resumen

El objetivo del presente trabajo es identificar las principales impurezas radioisotópicas que se producen durante la irradiación de agua enriquecida [¹⁸O]H₂O con protones de 18 MeV en un blanco para líquidos de Niobio y con ventana de HAVAR. Se determinaron los principales radioisótopos que constituyen contaminantes en el proceso de síntesis. Se comprobó la eficiencia de este proceso para garantizar una alta pureza radioisotópica en ¹⁸F obtenida en el proceso de fabricación de la [¹⁸F]FDG, cumpliendo con los estándares establecidos en las farmacopeas y regulaciones vigentes.

Palabras clave: ciclotrones, radiofármacos, flúor 18, impurezas, producción de isotopos, espectroscopia gamma, control de calidad, detectores de GE ultrapuro

Radionuclides impurities identification in [¹⁸F]FDG production

Abstract

The aim of this work is identify the main radionuclides impurities produced at the irradiation of [¹⁸O] H₂O enriched water with 18 MeV protons in Niobium liquid target with a HAVAR window foil. The main radioisotopes that constitute contaminants in the synthesis process were determined. The efficiency of this process was verified to guarantee a high radionuclidic purity in ¹⁸F obtained in the manufacturing process of [¹⁸F]FDG, complying with the standards established in the current pharmacopoeias and regulations.

Key words: cyclotrons, radiopharmaceuticals, fluorine 18, impurities, isotope production, gamma spectroscopy, quality control, high-purity GE detectors

Introducción

La obtención del ¹⁸F ($T_{1/2}=109,77$ min, 97% β^+ , $E_{\beta_{\text{máx}}}=0,634$ MeV) [1] constituye una de las principales aplicaciones de los ciclotrones de uso médico. Este radioisótopo es de gran importancia debido al amplio uso que tiene en el marcaje de moléculas de gran utilidad para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en Medicina Nuclear. El método más extendido para la producción del ¹⁸F con una alta actividad específica, es mediante la irradiación de blancos con agua enriquecida [¹⁸O]H₂O con un haz de protones, vía reacción nuclear ¹⁸O(p,n)¹⁸F [2]. Este bombardeo ocurre en blanco para líquidos con cuerpo interno, por lo general de plata [3], niobio [4] o titanio [5], cuya parte frontal tiene una delgada placa metálica donde incide el haz de protones. El material más común utilizado en esta placa metálica o ventana es HAVAR, el cual es una aleación de metales no magnéticos (Co 42%, Cr 19,5%, Fe 19,3%, Ni 12,5%, W 2,6%, Mo 2,2%, Mn 1,7%, C 0,2%) con un

punto de fusión alto (1480 °C), una moderada conductividad térmica (14,7 W/m/K a 23 °C) y una alta resistencia a la tracción (1860 MPa) [4]. Durante el proceso de irradiación se pueden formar varios radioisótopos producto de la interacción de los protones que se aceleran y neutrones secundarios, con los elementos metálicos que conforman el ciclotrón, particularmente el blanco. Se ha demostrado que luego del uso prolongado de la ventana y cuerpo del blanco comienzan a aparecer elementos solubles que se incorporan al agua irradiada, entran en el proceso de síntesis del radiofármaco y constituyen impurezas radioisotópicas. Esto puede afectar el rendimiento de la síntesis, así como la pureza radioquímica y radionucléidica del producto final [6]. El objetivo de este trabajo es identificar los radioisótopos que se forman tanto en la ventana de HAVAR como en el cuerpo del blanco de niobio(Nb). Las principales impurezas radioisotópicas de vida medio largo que se forman en el proceso de producción fueron determinadas, así como en que parte del proceso de síntesis quedan

y su presencia el producto final [¹⁸F]FDG. Para la identificación de estas impurezas se utilizó espectrometría gamma con detector de germanio hiperpuro (HPGe) acoplado a un analizador multicanal.

Materiales y métodos

Obtención de ¹⁸F- y síntesis de [¹⁸F]FDG

La producción del ¹⁸F- (fluoruro) en forma química adecuada para la síntesis por sustitución nucleofílica se realizó utilizando el Cyclone® 18 Twin, un ciclotrón de iones negativos del fabricante belga IBA. Se aceleran hasta 18 MeV iones H-, los cuales al pasar por una delgada lámina de carbono pierden el electrón y con este haz de protones se bombardean los blancos. Este modelo de ciclotrón tiene ocho puertos de salida, y se puede configurar para bombardear simultáneamente dos al mismo tiempo [7]. Este haz de protones incide en el blanco Nirta® Fluor Conical 5, el cual está conformado básicamente por un colimador, una ventana de Titanio, una ventana de HAVAR de 35 µm de espesor y el cuerpo del blanco el cual es de Niobio (99,9% pureza de Nb). La ventana de titanio está en contacto con el alto vacío del ciclotrón mientras que la ventana de HAVAR retiene el agua enriquecida dentro del cuerpo del blanco. El espacio entre las ventanas es enfriado con He comprimido mientras que con agua desionizada se enfría la parte externa del cuerpo del blanco. En la figura 1, se muestra un esquema general de un blanco cónico [8].

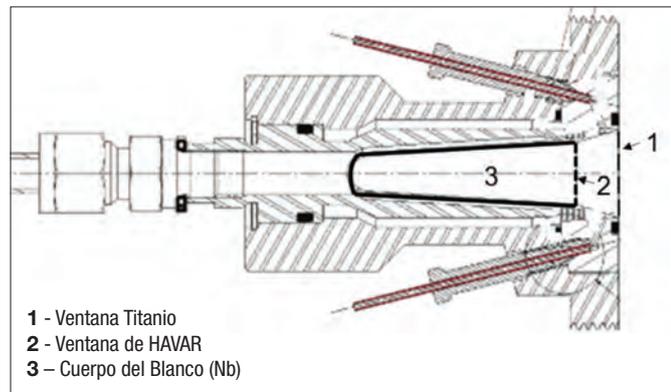


Figura 1. Representación esquemática de un blanco con ventana de Titanio, ventana de HAVAR y cuerpo interno cónico y elaborado de niobio.

El agua enriquecida [¹⁸O]H₂O utilizada tiene una pureza >97% y los límites para el contenido de metales es ≤ 0,08 mg/L. Fue suministrada por el fabricante alemán ABX GmbH (Advanced Biochemical Compound). El volumen de agua irradiado fue 1,95 ml. Esta alta pureza isotópica en ¹⁸O del agua garantiza una baja formación de ¹³N (T_{1/2}=9,96 min, 99% β⁺, E_{βmáx.}=1,198 MeV) [1] producto de la reacción nuclear ¹⁶O(p,α) ¹³N.

En la tabla 1, se muestran los posibles radioisótopos que se pueden obtener y las reacciones nucleares más probables, así como el posible origen del mismo teniendo en cuenta las principales partes del blanco que entran en contacto con el agua enriquecida bombardeada (cuerpo del blanco y la ventana de HAVAR) [9,10].

Para este estudio fueron analizadas muestras de tres lotes distintos de producción de [¹⁸F]FDG, donde la corriente en el blanco fue de 40-42 µA durante 45-50 min. La corriente integrada promedio para estos lotes fue de 35 µAh y la actividad media al final de bombardeo (EOB) fue de 96,2 GBq (2600 mCi). Después del bombardeo la solución acuosa que contiene ¹⁸F- es transferida a través de un capilar de PTFE (d.i 0.8 mm) por el empuje de gas He ultra puro (99,999%) a la celda de síntesis, donde es realizada una medición de la actividad producida después del EOB en calibrador de dosis (ISOMED 2010, MED GmbH). Se espera alrededor de tres minutos antes de realizar esta medición con el objetivo de minimizar la influencia en el cálculo del rendimiento de la síntesis el aporte de radioisótopos de vida media corta, particularmente el ¹³N.

Tabla 1. Isótopos de más probable formación y posible origen.

Isótopo	Reacción nuclear	Origen	
		Blanco o impurezas	Ventana de HAVAR
⁷ Be	¹⁰ B(p,α) ⁷ Be, ¹¹ B(p,α) ⁷ Be	✓	-
⁴⁸ V	⁴⁹ Ti(p,2n) ⁴⁸ V	✓	-
⁵¹ Cr	⁵¹ V(p,n) ⁵¹ Cr	✓	-
	⁵⁴ Fe(n,α) ⁵¹ Cr, ⁵⁰ Cr(n,γ) ⁵¹ Cr, ⁵² Cr(n,2n) ⁵¹ Cr	-	✓
⁵² Mn	⁵² Cr(p,n) ⁵² Mn,	✓	✓
⁵⁴ Mn	⁵⁴ Fe(p,n) ⁵⁴ Mn, ⁵⁵ Mn(n,2n) ⁵⁴ Mn	✓	-
	⁵⁴ Cr(p,n) ⁵⁴ Mn, ⁵⁴ Fe(n,p) ⁵⁴ Mn, ⁵⁵ Mn(n,2n) ⁵⁴ Mn	-	✓
⁵⁵ Co	⁵⁸ Ni(p,α) ⁵⁵ Co	✓	✓
⁵⁶ Co	⁵⁶ Fe(p,n) ⁵⁶ Co,	✓	✓
	⁵⁷ Fe(p,2n) ⁵⁶ Co	✓	-
⁵⁷ Co	⁶⁰ Ni(p,α) ⁵⁷ Co, ⁵⁸ Ni(p,2p) ⁵⁷ Co, ⁵⁸ Ni(n,pn) ⁵⁷ Co	✓	✓
	⁵⁷ Fe(p,n) ⁵⁷ Co,	✓	-
⁵⁸ Co	⁵⁸ Fe(p,n) ⁵⁸ Co, ⁵⁸ Ni(n,p) ⁵⁸ Co, ⁵⁹ Co(n,2n) ⁵⁸ Co, ⁵⁹ Co(p,pn) ⁵⁸ Co	✓	✓
	⁶⁰ Ni(p, ³ He) ⁵⁸ Co	✓	-
⁵⁷ Ni	⁵⁸ Ni(p,pn) ⁵⁷ Ni, ⁵⁸ Ni(p,d) ⁵⁷ Ni, ⁵⁹ Co(p,X) ⁵⁷ Ni	✓	-
	⁵⁸ Ni(p,d) ⁵⁷ Ni	-	✓
⁹⁵ Tc/ ^{95m} Tc	⁹⁵ Mo(p,n) ^{95m} Tc	✓	✓
	⁹⁶ Mo(p,2n) ^{95m} Tc	-	✓
⁹⁶ Tc	⁹⁶ Mo(p,n) ⁹⁶ Tc, ⁹⁷ Mo(p,2n) ⁹⁶ Tc	✓	✓
⁸⁹ Zr	⁹³ Nb(p,x) ⁸⁹ Zr	✓	-
^{92m} Nb	⁹³ Nb(p,pn) ^{92m} Nb	✓	-
^{93m} Mo	⁹³ Nb(p,n) ^{93m} Mo	✓	-
¹⁸² Re	¹⁸² W(p,n) ¹⁸² Re, ¹⁸⁴ W(p,3nγ) ¹⁸² Re	-	✓
¹⁸³ Re	¹⁸³ W(p,n) ¹⁸³ Re	-	✓
¹⁸⁴ Re	¹⁸⁴ W(p,n) ¹⁸⁴ Re	-	✓
¹⁸⁶ Re	¹⁸⁴ W(p,n) ¹⁸⁶ Re	-	✓

Posterior a esta medición, se comienza el proceso de síntesis de [¹⁸F]FDG. Los sets de reactivos y auxiliares, incluyendo la columna de intercambio aniónico y las de purificación, para la síntesis fueron adquiridos también a ABX GmbH.

El primer paso en el proceso automatizado de síntesis es la extracción del ión ¹⁸F-(fluoruro) de la mezcla acuosa (agua del blanco). Para eliminar posibles impurezas catiónicas, orgánicas e insolubles, esta mezcla pasa por una columna de intercambio de aniones (QMA). El ¹⁸F-(fluoruro) se retiene en la columna, mientras que todas las impurezas catiónicas y las sustancias (orgánicas) hidrosolubles en agua no cargada pasan por la columna hacia el vial de recuperación del agua residual [¹⁸O]H₂O. El ¹⁸F-(fluoruro) atrapado en la resina se eluye y esta solución contiene del 97 al 99% de la actividad inicial. Posteriormente ocurre una fluoración nucleofílica, evaporación e hidrólisis básica. En la etapa final se clarifica el producto haciendo pasar la mezcla de reacción hidrolizada por varias columnas de purificación. La primera columna (SCX) contiene una resina de intercambio catiónico utilizada para eliminar el complejo con carga positiva, neutralizar el hidróxido de sodio, remover cualquier especie iónica remanente y ajustar el pH. La siguiente columna es de óxido de aluminio (Alumina B) y tiene como función de atrapar al ¹⁸F-(fluoruro) libre que no reaccionó. La última

columna (sílice C-18 o HLB) retiene las especies relativamente no polares, como restos del intermediario ¹⁸F- fluorado no hidrolizados y azúcares polimerizados. Finalmente, el producto es diluido en agua estéril para inyección (10 mL en total). La [¹⁸F]FDG obtenida es posteriormente esterilizada mediante un filtro de 0,22 μm. Luego se cuantifica la actividad con un calibrador de dosis (CRC-25 PET, CAPINTEC) y se calcula el rendimiento de la síntesis, diluyendo posteriormente con NaCl al 0,9% para obtener el producto terminado con la concentración de referencia. En estos lotes los rendimientos de la síntesis, sin corrección por decaimiento como promedio fue 47%, obteniendo una actividad media al final de la síntesis (EOS) de 45,2 GBq. En la figura 2, se muestra un esquema de la síntesis de [¹⁸F]FDG. Para el estudio se analizaron muestras de la columna QMA, del agua recuperada [¹⁸O]H₂O, de las columnas SCX+ Alumina B+HLB conjuntas y del producto final [¹⁸F]FDG en cada lote.

Mediciones de espectrometría gamma

El sistema de espectrometría gamma utilizado para las mediciones está constituido por un detector coaxial de Germanio Hiperpuro de tipo P (P-type HPGe Coaxial Detectors) modelo GCD 10 175 fabricado por Baltic Scientific Instruments (BSI), con 0.809 keV de resolución energética para la línea 122 keV del ⁵⁷Co y

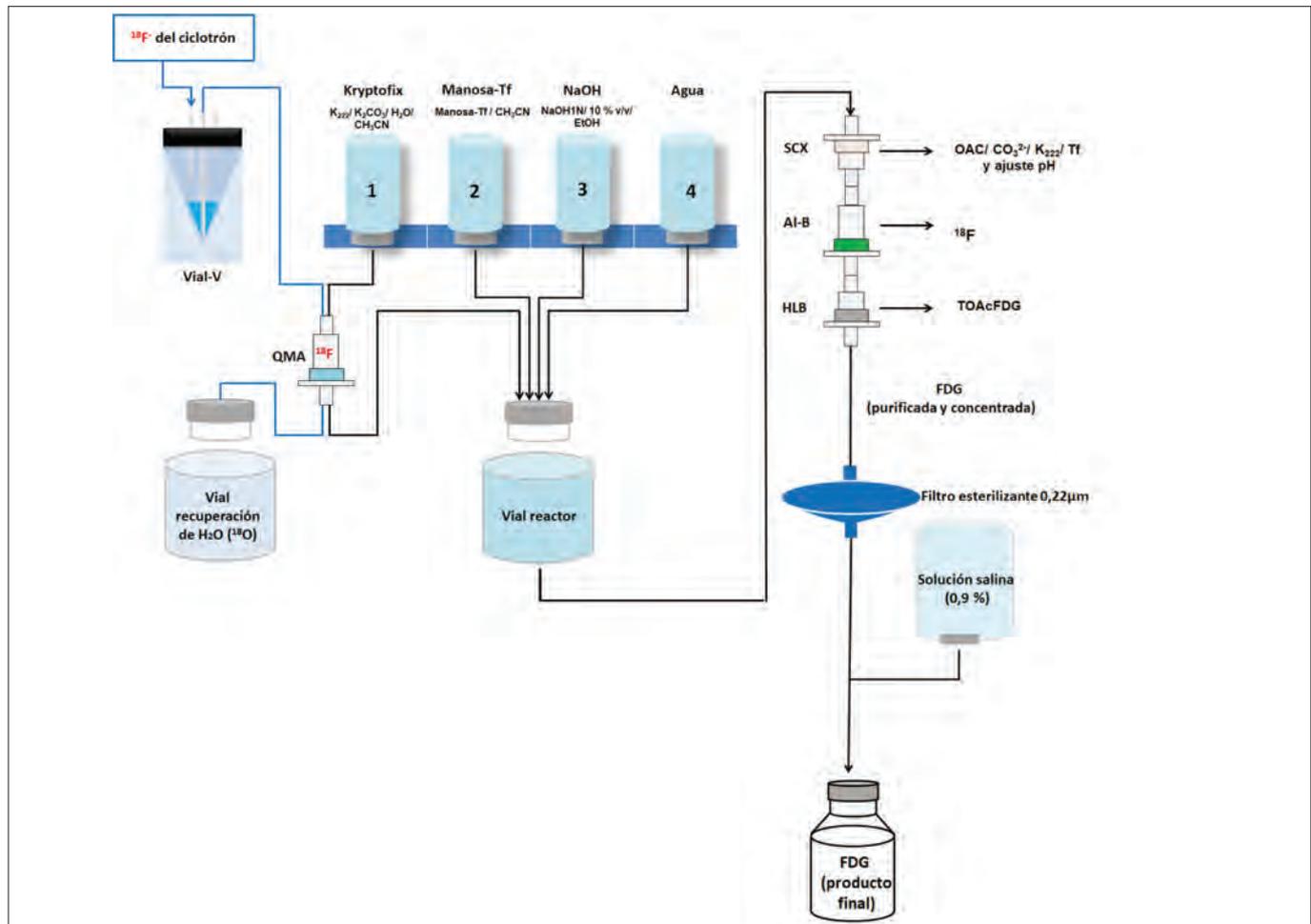


Figura 2. Esquema general de síntesis de [¹⁸F]FDG.

1,715 keV de resolución energética para la línea 1332 keV del ⁶⁰Co, con una eficiencia del 10%. El detector está conectado a un analizador multicanal (MCA), modelo BOSON. El detector se encuentra en un sistema blindado con plomo (Scannix Ltd.) para obtener un bajo fondo radioactivo. Se usó una fuente certificada del fabricante CMI (Czech Metrology Institute) para realizar la calibración en eficiencia del detector. Esta fuente multigamma compuesta por una solución con los radioisótopos: ²⁴¹Am, ¹⁰⁹Cd, ¹³⁹Ce, ⁵⁷Co, ⁶⁰Co, ¹³⁷Cs, ¹¹³Sn, ⁸⁵Sr, ⁸⁸Y, en un volumen de 5mL. Para el procesamiento de la información se utilizó el software SpectraLineGP, versión 1.6.1.6848.

Las muestras en cada lote de la columna QMA, el agua enriquecida recuperada y las columnas SCX + AluminaB + HBL se dejaron decaer 72 horas después de final de la síntesis (EOS) para eliminar el aporte del ¹⁸F y de las impurezas de vida media corta. Los tiempos de mediciones de cada una de las muestras fueron de 7200 s. Las muestras de [¹⁸F]FDG se midieron luego de concluida la síntesis (0,25 horas), 30 horas para evaluar posibles impurezas de vida media inferiores a 24 horas y 72 horas para evaluar posibles impurezas de vida media larga. El tiempo de medición fue suficiente para garantizar la adquisición del espectro en cada una de las muestras.

Resultados y discusión

Se identificaron 9 impurezas distintas, principalmente de cobalto (⁵⁵Co, ⁵⁶Co, ⁵⁷Co y ⁵⁸Co), cromo (⁵¹Cr), tecnecio (⁹⁵Tc, ⁹⁶Tc) y manganeso (⁵²Mn, ⁵⁴Mn). La tabla 2, muestra la distribución en el proceso de síntesis de estos radioisótopos y su actividad estimada a EOS. La actividad total de estas impurezas fue como promedio 68,22 kBq EOS. Se determinó que los mayores valores de las impurezas están en el agua recuperada (79,3%), luego en la columna QMA (17,6%) y por último en el set de columnas SCX+AluminaB+HBL (3,1%). La figura 3, muestra cada uno de los radionúclidos identificados y en que paso del proceso fue encontrado. La impureza de vida media corta con mayor nivel presencia es el ⁵⁵Co ($T_{1/2}=17,53$ h, 77% β^+ , $E_{\beta\text{media}} = 0,57$ MeV) [1], cuyo origen es producto de la interacción de haz de protones con la ventana de HAVAR y/o con el cuerpo del blanco.

En las muestras de producto final, del análisis del espectro obtenido en los tiempos de medición de 0,25 y 30 horas solo se identificaron los picos alrededor de los 511 y 1 022 keV, asociados a la aniquilación de la desintegración β^+ del ¹⁸F y a la suma de dos fotones detectados en coincidencia. En las mediciones realizadas

Tabla 2. Valor de actividad de cada radioisótopo identificado en cada una de las muestras estudiadas.

Isótopo	T _{1/2}	Actividad estimada EOS (kBq)			Posible origen	
		QMA	[¹⁸ O]H ₂ O recuperada	SCX+AlumB+HBL	Impurezas del Blanco	HAVAR
⁵¹ Cr	27,704 d	3,933 ± 0,822	ND	0,573 ± 0,140	✓	✓
⁵⁵ Co	17,53 h	4,350 ± 0,744	39,700 ± 5,574	0,635 ± 0,203	✓	✓
⁵⁶ Co	77,236 d	0,201 ± 0,021	1,527 ± 0,134	0,042 ± 0,007	✓	✓
⁵⁷ Co	271,74 d	0,156 ± 0,016	1,030 ± 0,090	0,032 ± 0,005	✓	✓
⁵⁸ Co	70,86 d	1,130 ± 0,152	7,967 ± 0,585	0,260 ± 0,034	✓	✓
⁹⁵ Tc	20,0 h	1,425 ± 0,249	ND	0,505 ± 0,150	✓	✓
⁹⁶ Tc	4,28 d	0,185 ± 0,026	0,012 ± 0,009	0,084 ± 0,015	✓	✓
⁵² Mn	5,591 d	0,531 ± 0,070	3,663 ± 0,419	ND	✓	✓
⁵⁴ Mn	312,2 d	0,051 ± 0,013	0,230 ± 0,033	ND	✓	✓

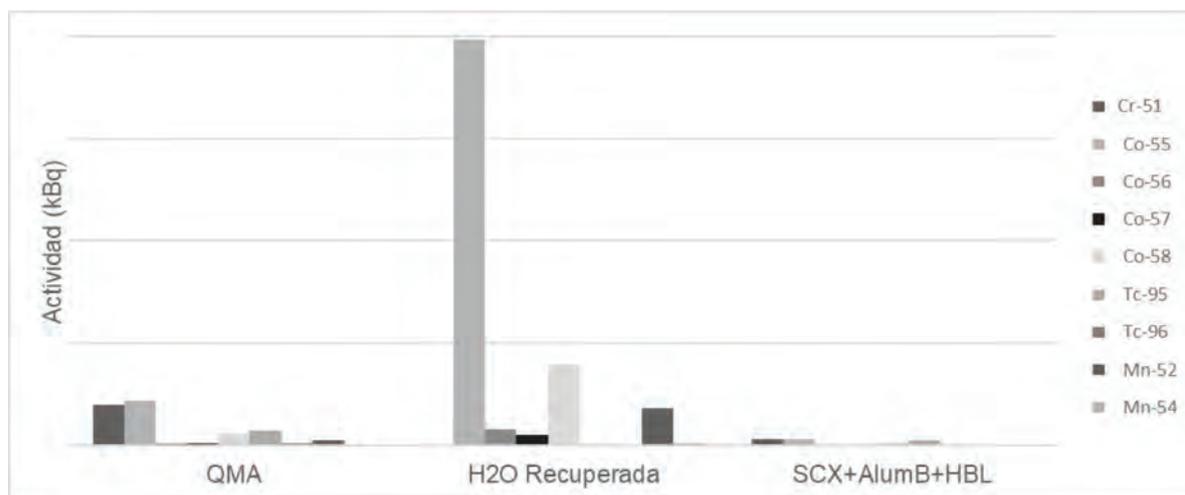


Figura 3. Distribución de los radioisótopos en la columna QMA, [¹⁸O]H₂O recuperada y el conjunto de columnas SCX+AluminaB+HBL. El orden en que aparecen, de izquierda a derecha, sigue el mismo patrón de la leyenda.

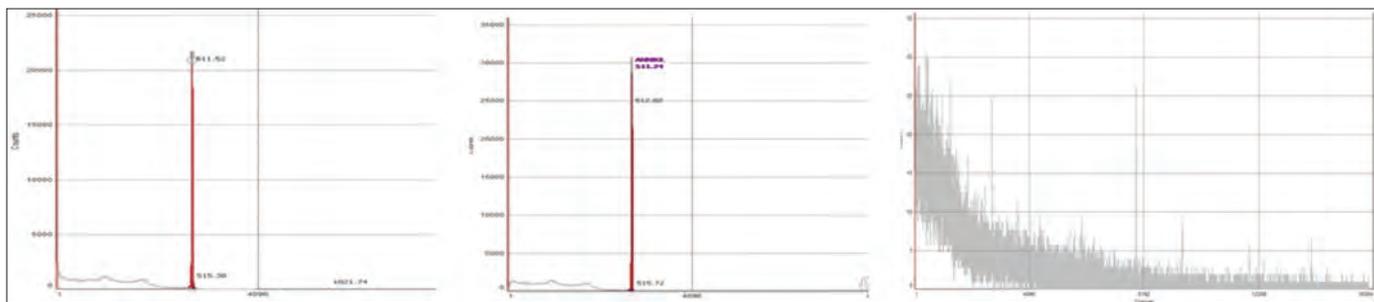


Figura 4. Ejemplos de espectro gamma de las muestras de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ a las 0.25 h (izquierda), 30 h (medio) y 72h (derecha) respectivamente de EOS.

a las 72 horas durante 600 minutos no se identificaron impureza radioisotópica (figura 4).

Discusión

Los radioisótopos detectados [9] coinciden con reportados en la literatura consultada [2-5,8,9] y están dentro de los esperados a formarse según la tabla 1. A medida que sufran un mayor desgaste por uso, tanto el cuerpo del blanco como la ventana de HAVAR, pudieran aparecer otros radioisótopos y/o subir los niveles de actividad en la presencia de los mismos. Las ventanas de HAVAR se deben recambiar cada 10000 μAh como recomendación del fabricante. Al momento de este trabajo estas ventanas tienen 3000 μAh , por lo que estos resultados servirán como base para posteriores estudios comparativos. El estimado de actividad de las impurezas producidas en la irradiación representa el 0.15% del total obtenida al EOS, lo cual puede ser interpretado también por la adecuada selección y calidad de los materiales en la fabricación de la ventana y el cuerpo del blanco.

La distribución de las impurezas en la secuencia del proceso de síntesis es debido a un correcto funcionamiento de cada uno de los componentes en el proceso, particularmente de la columna de intercambio iónico QMA, la cual retiene mayormente el ^{18}F y deja pasar la mayoría de impurezas con el agua recuperada. En el producto final no fueron detectados niveles de impurezas en este estudio. Esto permite asegurar que la pureza radionuclídica cumple con los requisitos establecidos en las monografías de las principales farmacopeas [11,12].

Conclusiones

Se identificaron los principales radioisótopos (^{55}Co , ^{56}Co , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{51}Cr , ^{95}Tc , ^{96}Tc , ^{52}Mn , ^{54}Mn) que constituyen impurezas y sus niveles de actividad son bajos. La $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ obtenida en el proceso de fabricación cumple

con las especificaciones de calidad en la pureza radionuclídica requerida en las regulaciones vigentes.

Referencias bibliográficas

- [1]. Laboratoire National Henri Bequerel. Table of radionuclides. Laboratoire National Henri Bequerel, 2017. Available from: (http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm).
- [2]. KILBOURN MR, HOOD JT, WELCH MJ. A simple ^{18}O water target for ^{18}F production. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1984; 35(7): 599-602.
- [3]. MARENCO M, LODI F, MAGI S, CICORIA G, PANCALDI D, BOSCHI S. Assessment of radionuclidic impurities in 2- $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-2-deoxy-D-glucose}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) routine production. *Appl. Radiat. Isot.* 2008; 66(3): 295-302.
- [4]. AVILA-RODRIGUEZ, M.A., WILSON, J.S., MCQUARRIE, S.A., A quantitative and comparative study of radionuclidic and chemical impurities in water samples irradiated in a niobium target with Havar vs. niobium-sputtered Havar as entrance foils. *Appl. Radiat. Isot.* 2008; 66(12): 1775-1780.
- [5]. MOCHIZUKI S, OGATA Y, HATANO K, ABE J, et. al. Measurement of the induced radionuclides in production of radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography (PET). *J. Nucl. Sci. Technol.* 2006; 43(4): 348-353.
- [6]. TEWSON TJ, BERRIDGE MS, BOLOMEY L, GOULD KL. Routine production of reactive fluorine-18 fluoride salts from an oxygen-18 water target. *Nucl Med and Biol.* 1988; 15(5): 499-504.
- [7]. GARCIA REYES L, CRUZ ARENCIBIA J, MORIN ZORRILLA J. Selección de un ciclotrón para la producción de radionúclidos de uso en medicina nuclear. *Experiencia cubana. Nucleus.* 2017; (62): 29-33.
- [8]. DEVILLET F, GEETS JM, GHYOOT M, KRAL E, et. al. Performance of IBA new conical shaped niobium $[^{18}\text{O}]$ water targets. *Proceedings of Cyclotrons 2013. Vancouver, Canada. September 16-20, 2013.* p. 406-408.
- [9]. KÖLLER M, DEGERING D, ZESSIN J, FÜCHTNER F, et. al. Radionuclide impurities in $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ and $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ for positron emission tomography. *Appl Radiat and Isot.* 2013; 81: 268-271.
- [10]. FERGUSON D, ORR P, GILLANDERS J, CORRIGAN G, et al. Measurement of long lived radioactive impurities retained in the disposable cassettes on the Tracerlab MX system during the production of $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. *Appl Radiat and Isotop.* 2011; 69(10): 1479-1485.
- [11]. European Pharmacopoeia (Ph.Eur). 7th Edition. 2010. p. 969-971
- [12]. United States Pharmacopoeial Convention. U.S. Pharmacopoeia National Formulary 2017: USP 40 NF 35. p. 4673-4675

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

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

CRedit / Conceptualización: Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez. **Fuentes:** Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez. **Curación de datos:** Dianisleidys Gómez García, Lissett Gutierrez Hernández, Yordanka Martínez Almaguer, Yurilma González Váldez. **Software:** Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez. **Análisis formal:** Leonardo García Reyes. **Supervisión:** Leonardo García Reyes. **Validación:** Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez. **Investigación:** Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez. **Metodología:** Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez. **Escritura – borrador original:** Leonardo García Reyes. **Redacción, revisión y edición:** Leonardo García Reyes, Dianisleidys Gómez García, Yordanka Martínez Almaguer.

Estabilidad de la [¹⁸F] fludesoxiglucosa cubana

 Lissett Gutiérrez Hernández,  Yurilma González Valdés,  Aily Caridad Aguiar Agramonte,  Leonardo García Reyes,  Henry Reyes Pérez,  Wendy Delis Millares,  Dianisleydis Gómez García,  Hortensia Morales Arranz,  Yordanka Martínez Almaguer,  Mayka Guerrero Cancio
Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia (CEDT), La Habana, Cuba
lgutierrez@cimeq.sld.cu

Resumen

El Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia, del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, produce [¹⁸F]FDG para su uso en la obtención de imágenes mediante Tomografía por Emisión de Positrones en Cuba. El objetivo del trabajo fue definir la estabilidad del producto en diferentes intervalos de tiempo en condiciones ambientales. Se evaluaron los parámetros físico-químicos y microbiológicos establecidos por la especificación de calidad: pH, identidad y pureza radionuclídica, pureza química, solventes residuales, endotoxinas y esterilidad. Los resultados mostraron que la [¹⁸F]FDG cubana fue estable durante 12 horas de almacenamiento después de la dispensación del producto en condiciones de temperatura entre 22-25°C.

Palabras clave: flúor 18; fluorodeoxiglucosa; control de calidad; estabilidad; tomografía computerizada con positrón; radiofármacos.

Cuban [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose stability

Abstract

The Specialized Center for Diagnosis and Therapy of the Center for Medical Surgical Research, produce [¹⁸F]FDG for using in medical imaging technology of Positron Emission Tomography in Cuba. The aim of this work was to evaluate the stability of the product at different time intervals under environmental conditions. [¹⁸F]FDG pH, radionuclidic identity and purity, chemical purity, residual solvents, bacterial endotoxins and sterility were evaluated. The results showed that Cuban [¹⁸F]FDG was stable in stored conditions, during twelve hours after delivering, between 22 and 25°C of temperature.

Key words: fluorine 18; fluorodeoxyglucose; quality control; stability; positron computed tomography; radiopharmaceuticals.

Introducción

En el Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia (CEDT-CIMEQ) se produce mediante síntesis química la molécula de 2-¹⁸F]Fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸F]Fluorodesoxiglucosa o [¹⁸F]FDG). Este radiofármaco se emplea, en la propia instalación, para la obtención de imágenes por Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés), en el diagnóstico de diferentes enfermedades, en las que se destacan las de origen oncológico.

Para el permiso de uso clínico se cuenta con el autorizo del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Cada lote se transporta con su certificado de calidad, como garantía de que el producto cumple con las especificaciones establecidas en la farmacopea vigente [1].

Para la comercialización interhospitalaria es necesario definir las condiciones de almacenamiento, transportación y validez del producto, según las propias normativas del CECMED [2, 3]. Muchas son las variables que pueden in-

cidir en la pérdida de la estabilidad de un radiofármaco [4], por lo que se hace necesario realizar estos estudios para conocer su comportamiento en el tiempo bajo determinadas condiciones.

El trabajo consistió en estudiar la estabilidad, en condiciones ambientales, de tres lotes de producción consecutivos de [¹⁸F]FDG, a través de la evaluación de los indicadores de calidad establecidos para el producto.

Materiales y métodos

En el Departamento de Producción de Radiofármacos se desarrolla la producción de [¹⁸F]fludesoxiglucosa, mediante síntesis química por sustitución bimolecular. Una vez concluida, una muestra del radiofármaco pasa al laboratorio de control de la calidad donde se realizan los ensayos establecidos. El estudio de estabilidad se realizó a tres lotes consecutivos de producción: A, B y C. Las muestras se presentaron en bulbos de geometría 10 R, etiquetados con la información específica de cada

uno de ellos. El estudio se desarrolló durante los tiempos 0; 3; 6; 8; 10 y 12 horas. El tiempo cero corresponde al momento de la dispensación de la muestra inicial y los restantes tiempos coinciden con el tiempo de almacenamiento de las muestras a partir de la dispensación referida. Las seis muestras de cada lote se almacenaron a temperatura ambiente en contenedores plomados, como los que se usarán en la distribución del radiofármaco. La temperatura de almacenamiento se controló con el termohigrómetro calibrado Opus 20.

A todas las muestras se le realizaron los ensayos físico-químicos que garantizan la calidad del producto según lo descrito en la farmacopea americana (USP 40) [1]. Los mismos contemplan la apariencia, la pureza química mediante la determinación de la concentración de kryptofix y de los solventes residuales etanol y acetonitrilo, el pH, la pureza radioquímica, la pureza radionuclídica a través del tiempo de vida media del isótopo radiactivo y la determinación de la correspondencia entre la actividad de la muestra y la emisión gamma de los picos emitidos a 511 y 1022 keV [1], en cada uno de los tiempos establecidos. Los ensayos microbiológicos de determinación de la concentración de endotoxinas se realizaron a las muestras de los puntos de 0; 3; 10 y 12 horas y la respuesta a la esterilidad microbiológica se realizó en el punto inicial de cada lote en estudio, dado que en el ensayo se reportan los resultados pasados 14 días de la producción.

Las determinaciones del tiempo de vida media se realizaron en calibrador de dosis, con sus controles diarios ejecutados y con la calibración vigente.

Las mediciones potenciométricas se realizaron posterior a la calibración previa con las soluciones tampones correspondientes, según el intervalo de pH definido en la farmacopea [1].

Para la determinación de la pureza radionuclídica se utilizó el espectrómetro gamma con detector de germanio hiperpuro y analizador multicanal (HPGe). En el ensayo se reportó el porcentaje de la actividad de los picos alrededor de los 511 y 1 022 keV, asociados a la aniquilación de la desintegración β^+ del ^{18}F y a la suma de dos fotones detectados, con respecto a la actividad del espectro total de la muestra.

La determinación de la concentración de los solventes residuales de etanol y acetonitrilo, se realizó mediante cromatografía gaseosa. La concentración se determinó semicuantitativamente al comparar los picos correspondientes de etanol y acetonitrilo, con un patrón que contiene las concentraciones límites permisibles de estos solventes, para el etanol 5 mg/mL y para el acetonitrilo 0,41 mg/mL. [5].

La pureza radioquímica de ^{18}F FDG se identificó utilizando la técnica de cromatografía de placa delgada. Se usaron láminas de sílica gel sobre soporte de aluminio. La detección de las impurezas se realizó en el escáner TLC (β^+). Se utilizó un software específico para la cuantificación de la pureza del producto terminado ^{18}F FDG y sus impurezas.

La determinación semicuantitativa de la concentración de kryptofix se realizó mediante la comparación de la coloración del revelado, en cámara de iodo, de la

mancha de la muestra con la mancha del patrón, que corresponde a una concentración de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$. [1]. Las evidencias se registraron a través de fotos.

Las determinaciones de la concentración de endotoxinas se realizaron en un espectrofotómetro. En la técnica se determinó la absorbancia de un cromóforo liberado en la cascada de reacciones causada por la interacción de endotoxinas bacterianas con el reactivo LAL, que contiene amebocitos (leucocitos) del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus* o *Tachypleus tridentatus*). Para la cuantificación de la concentración de endotoxinas se utilizó el software Spectro Star Nano.

La esterilidad del radiofármaco se realizó mediante inoculación directa en los medios de cultivo caldo tioglicolato y triptona soya. Las muestras se mantuvieron en incubación a temperaturas de 30-35°C y 20-25°C respectivamente durante 14 días.

Los resultados se procesaron con el paquete estadístico STATGRAPHICS Centurion XV.II

Resultados

La temperatura en las condiciones de almacenamiento osciló entre 22 y 25°C, durante el desarrollo de los ensayos.

La apariencia de cada una de las muestras en los lotes estudiados y en los diferentes momentos cumple con la especificación de calidad, todas fueron muestras transparentes e incoloras.

En todos los casos la detección visual de la tonalidad de la muestra estuvo por debajo de la coloración de la mancha correspondiente al patrón de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Los resultados del comportamiento de la concentración de kryptofix en el tiempo 0 y 12 horas después de la dispensación en los tres lotes se presentan en la figura 1.

Como puede observarse en la tabla 1, el pH tuvo un comportamiento muy estable en cada uno de los lotes estudiados. Se comprobó estadísticamente que los lotes son homogéneos, no existen diferencias significativas con un nivel de confianza del 95% entre los valores de pH encontrados en el tiempo, según el método de las diferencias mínimas significativas de Fisher.

Tabla 1. Comportamiento del pH en los diferentes lotes en estudio de estabilidad de ^{18}F FDG

Lotes	A	B	C
Promedio pH	6,38	6,45	6,24
Desv. est.	0,19	0,39	0,29
C.V. (%)	2,99	6,00	4,62

Desv. est.- Desviación estándar y C.V.-coeficiente de variación

En la tabla 2 se presentan los resultados de la comparación de los valores de pH entre los lotes A, B y C. Se encontró que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las tres variables con un nivel del 95% de confianza.

Determinación de la concentración de kryptofix		
Lotes	Tiempo	
	0 h	12 h
A		
B		
C		

* P- Punteo de 2 µL de patrón de kryptofix de concentración 50 µg/mL y M- punteo de 2 µL de la muestra.

Figura 1. Evidencias de la determinación de la concentración de kryptofix en los lotes A, B y C, durante los tiempos de 0 y 12 horas.

El comportamiento de la pureza radioquímica en los lotes A, B y C, durante el desarrollo del estudio de estabilidad se presenta en la tabla 3. Los valores medios oscilan entre 95 y más de 97%, determinados con un coeficiente de variación menor del 3%.

Tabla 2. Resultados del ANOVA en el estudio de estabilidad del pH, entre los valores obtenidos durante los tiempos 0; 3; 6; 8; 10 y 12 horas después de la dispensación para cada uno de los lotes (A, B y C) y entre ellos.

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,133	2	0,066	0,74	0,49
Intra grupos	1,348	15	0,090		
Total	1,480	17			

Tabla 3. Comportamiento de la pureza radioquímica (%) en los diferentes lotes durante el estudio de estabilidad de [¹⁸F]FDG.

Lotes	A	B	C
Promedio (%)	95,52	96,94	97,19
Desv. Est. (%)	2,69	1,90	0,43
C.V. (%)	2,82	1,96	0,44

Desv. est.- Desviación estándar y C.V.-coeficiente de variación

Este indicador mostró igual comportamiento en el tiempo en cada uno de los lotes estudiados. En las pruebas de múltiples rangos, mediante el procedimiento de diferencia mínima significativa de Fisher, se encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas entre cualquier par de medias, con un nivel del 95% de confianza.

El comportamiento del tiempo de vida media en las muestras se presenta en la tabla 4. La media de los valores osciló entre 107,92 y 110,55 minutos, con un coeficiente de variación menor del 3%.

Tabla 2. Resultados del ANOVA en el estudio de estabilidad del pH, entre los valores obtenidos durante los tiempos 0; 3; 6; 8; 10 y 12 horas después de la dispensación para cada uno de los lotes (A, B y C) y entre ellos.

	Recuento	Promedio (min.)	Desviación estándar (min.)	Coefficiente de variación (%)
Tiempo de vida media lote A	6	110,55	1,26	1,14
Tiempo de vida media lote B	6	107,92	3,16	2,93
Tiempo de vida media lote C	6	110,12	3,07	2,79
Total	18	109,53	2,75	2,51

En el estudio estadístico del comportamiento del tiempo de vida media en un lote y la interacción entre los tres lotes del estudio, se encontró que no hay diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las variables con un nivel del 95% de confianza, según el ANOVA de los datos y las pruebas de múltiples rangos. Estos resultados se corroboran con los obtenidos en el HPGe, donde en todos los casos el 100% de la actividad corresponde con la energía de emisión y aniquilación positrónica.

En la determinación de los solventes residuales en los tres lotes del producto terminado de [¹⁸F]FDG la concentración de etanol en los diferentes tiempos fue inferior al límite establecido para este solvente de 5 mg/mL [1]. Siempre se encontraron, en el cromatograma, los picos por debajo de la muestra patrón. En el caso del acetonitrilo no se detectaron picos, por lo que su concentración resultó por debajo al límite de detección del método para este solvente (0,41 mg/mL). En la figura 2 se presenta el conjunto de cromatogramas obtenidos en el estudio del lote C.

Tabla 3. Comportamiento de la pureza radioquímica (%) en los diferentes lotes durante el estudio de estabilidad de [¹⁸F]FDG.

Lote evaluado	0 horas	3 horas	10 horas	12 horas
A	1,74	2,15	1,91	1,74
B	1,88	2,37	2,01	1,88
C	2,22	2,31	1,24	1,17

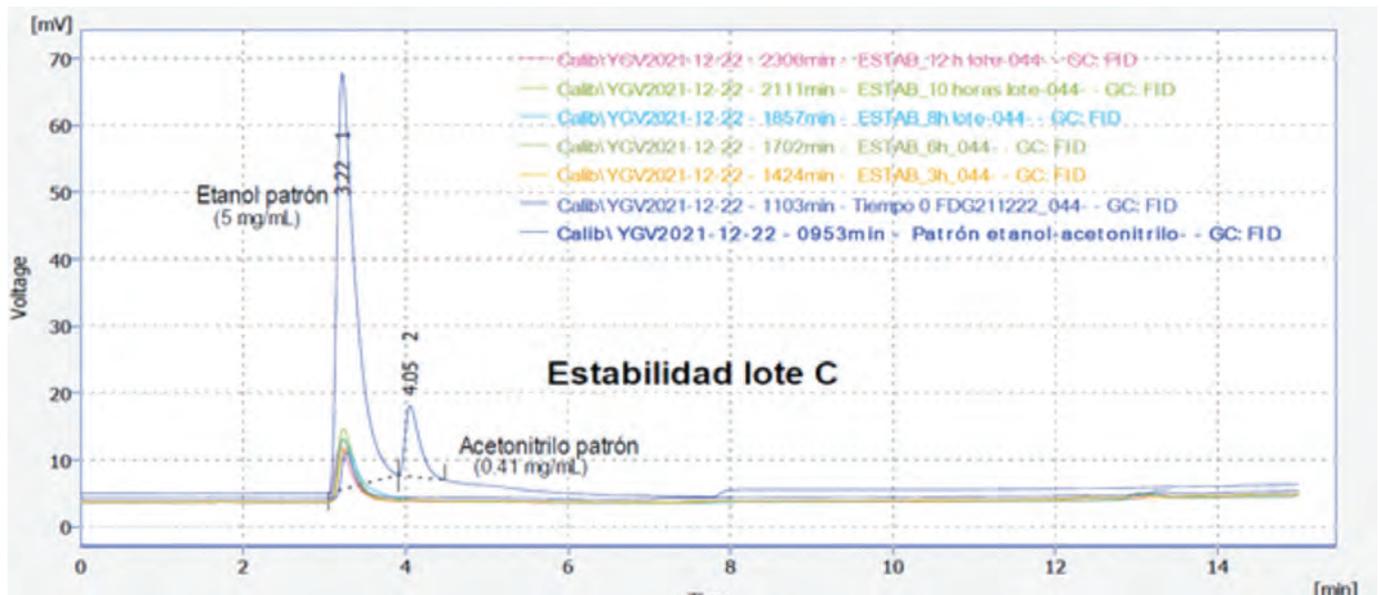


Figura 2. Comportamiento de la concentración de los solventes residuales (etanol y acetonitrilo) durante los tiempos de 0; 3; 6; 8; 10 y 12 horas después de la dispensación del lote C.

Discusión

Los lotes A, B y C, cumplieron los indicadores de calidad del producto exigidos en la farmacopea USP 40 [1], durante los tiempos 0; 3; 6; 8; 10 y 12 horas después de dispensación del radiofármaco. Las muestras en todo momento mantuvieron su apariencia transparente e incolora. La pureza química se mantuvo dentro de los parámetros establecidos de concentración de kryptofix (menor que 50 $\mu\text{g/mL}$), etanol (menor que 5 mg/mL) y acetonitrilo (menor que 0,41 mg/mL). [5].

Los valores de pH se encontraron en el rango de 4.5 – 7.5 y se cumplió con la especificidad de este parámetro [1]. Existió estabilidad en el comportamiento de los valores de pH. Los valores se comportaron iguales para cada uno de los lotes en el tiempo y entre ellos, con un nivel de confianza del 95%. La estabilidad en los valores de pH del producto terminado representa una garantía del desarrollo del proceso de síntesis química, ya que permite contar con una solución inyectable de [^{18}F]FDG sin alteraciones del pH en, al menos, 12 horas después de la dispensación del mismo.

Por otra parte, al demostrar que la pureza radioquímica cumple con la especificación de calidad en el período de estudio, sirve además como indicador de la efectividad con que se logró la sustitución nucleofílica durante el proceso de síntesis. Esto indica que el porcentaje de marcaje de la molécula de FDG durante este proceso, es muy superior a las posibles impurezas acetiladas y fluoradas que se pueden obtener en el mismo.

El tiempo de vida media es un parámetro muy importante en la determinación de la calidad del producto final. Este ofrece la seguridad de que la radioactividad

de la muestra, corresponda al isótopo positrónico Flúor-18, con el objetivo de garantizar un certero diagnóstico en los pacientes a través del PET. Todas las muestras cumplieron este indicador, los valores se encuentran entre 105 y 115 minutos, especificación que corresponde al Flúor-18 [1].

Los resultados obtenidos durante el estudio de la molécula de [^{18}F]FDG cubana son comparables con estudios similares. Ferreira y colaboradores reportan como tiempo de validez de [^{18}F]FDG, 10 horas después de producida la molécula [6].

Conclusiones

La molécula de [^{18}F]fludesoxiglucosa cubana es estable durante 12 horas en condiciones de almacenamiento entre 22 y 25°C.

Referencias bibliográficas

- [1]. United States Pharmacopeia. USP 40. Fludeoxyglucosa F 18 injection. The NF. 35 edition, 2017.
- [2]. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Directrices sobre Buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos. Regulación No. 16-2012. La Habana: CECMED, 2012.
- [3]. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. Regulación No. 23-2000. La Habana: CECMED, 2000.
- [4]. RAHMANI S, SHAHMOSEINI S, MOHAMADI R, VOJDANI M. Synthesis, quality control and stability studies of 2-[^{18}F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose(^{18}F -FDG) at different conditions of temperature by physicochemical and microbiological assays. Iran J Pharm Res. 2017. 16 (2): 602-610.
- [5]. European Medicines Agency (EMA). Science Medicines Health. ICH guideline Q3C (R6) on impurities: guideline for residual sol-

vents. EMA/CHMP/ICH/82260/2006. Committee for Human Medicinal Products, 2018.

- [6]. FERREIRA SZ, DA SILVA JB, WAQUIL SS AND CORREIA RF. Stability study of 2-[¹⁸F]Fluoruro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸FDG) stored at room temperature by physicochemical and microbiological assays. International Nuclear Atlantic Conference - INAC. Rio de Janeiro, RJ, Brazil. September 27 -October 2, 2009. ISBN: 978-85-99141-03-8.

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

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

CRedit / Conceptualización: Lissett Gutiérrez Hernández, Yurilma González Valdés y Aily C. Aguiar Agramonte. **Fuentes:** Lissett Gutiérrez Hernández, Yurilma González Valdés y Aily C. Aguiar Agramonte. **Curación de datos:** Lissett Gutiérrez Hernández, Yurilma González Valdés y Aily C. Aguiar Agramonte. **Software:** Lissett Gutiérrez Hernández, Yurilma González Valdés, Aily C. Aguiar Agramonte, Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez, Wendy Delis Millares y Dianisleidys Gómez García. **Análisis formal:** Lissett Gutiérrez Hernández, Yurilma González Valdés y Aily C. Aguiar Agramonte. **Supervisión:** Leonardo García Reyes, Henry Reyes Pérez, Wendy Delis Millares, Dianisleidys Gómez García, Hortensia Morales Arranz, Yordanka Martínez Almaguer y Mayka Guerrero Cancio. **Adquisición de fondos:** Mayka Guerrero Cancio. **Validación:** Lissett Gutiérrez Hernández, Yurilma González Valdés y Aily C. Aguiar Agramonte. **Investigación:** Lissett Gutiérrez Hernández, Yurilma González Valdés y Aily C. Aguiar Agramonte. **Visualización:** Lissett Gutiérrez Hernández, Yurilma González Valdés y Aily C. Aguiar Agramonte. **Metodología:** Lissett Gutiérrez Hernández, Yurilma González Valdés y Aily C. Aguiar Agramonte. **Administración de proyecto:** Leonardo García Reyes y Mayka Guerrero Cancio. **Escritura – borrador original:** Lissett Gutiérrez Hernández. **Redacción: revisión y edición:** Leonardo García Reyes, Dianisleidys Gómez García, Yordanka Martínez Almaguer.

Producción de [¹⁸F]Fludesoxiglucosa en Cuba

 Dianisleidys Gómez García,  Reynier Espinosa Torres,  Yordanka Martínez Almaguer,  Leonardo García Reyes,  Aily Caridad Aguiar Agramonte,  Lissett Gutiérrez Hernández,  Henry Reyes Pérez,  Yurilma González Valdés,  Hortensia Morales Arranz,  Mayka Caridad Guerrero Cancio

Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia (CEDT), La Habana, Cuba
dgomez@cimeq.sld.cu

Resumen

Con la implementación de la tecnología en Cuba para la fabricación de [¹⁸F]Fludesoxiglucosa ([¹⁸F]FDG), se incursiona por primera vez en el país en la producción de radiofármacos positrónicos marcados con un radionucleido obtenido en ciclotrón.

Este trabajo presenta el diseño del flujo productivo para la fabricación de [¹⁸F]FDG en el Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia teniendo en cuenta las directrices establecidas por las Buenas Prácticas de Fabricación y las Normas Básicas de Seguridad Radiológica. Además, se muestra la evaluación de consistencia en lotes de producción, información que complementó la validación de proceso. Como resultado se obtuvo que el proceso productivo, según el flujo diseñado, es capaz de brindar consistentemente un producto farmacéutico inyectable de la calidad requerida y que cumple con sus especificaciones.

Palabras clave: flúor 18; fluorodeoxiglucosa; control de calidad; manufactura; producción; radiofármacos; tomografía computarizada con positrón.

Production of [¹⁸F]Fludeoxyglucose in Cuba

Abstract

With the implementation of the technology in Cuba for manufacture of [¹⁸F]Fludeoxyglucose ([¹⁸F]FDG), it is incurred for the first time in the country in the production of positronic radiopharmaceuticals obtained from cyclotron.

This paper presents the productive flow design of [¹⁸F]FDG manufacture at the Specialized Center of Diagnosis and Therapy based on the guidelines established by the Good Manufacturing Practices and the Basic Norms of Radiological Security. In addition, the consistency assessment in production batches is shown, information that complemented the process validation. As a result was obtained that the production process, according to the designed flow, is able to consistently provide an injectable pharmaceutical product of the required quality and that meets its specifications.

Key words: fluorine 18; fluorodeoxyglucose; quality control; stability; manufacturing; production; radiopharmaceuticals; positron computed tomography.

Introducción

Los radiofármacos son compuestos radiactivos, administrados en cantidades de trazas, que se utilizan para el diagnóstico o tratamiento de diversas enfermedades. Las aplicaciones diagnósticas se presentan en mayor proporción en los estudios de medicina nuclear [1].

La fabricación y control de los radiofármacos han de realizarse de conformidad con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), cumpliendo con lo que se estipula en las Normas Básicas de Seguridad Radiológica. Deben asegurarse prerrequisitos básicos dentro de los cuales

se encuentran la calificación del personal, diseño de las instalaciones que garantice la seguridad radiológica de la práctica y los requerimientos de las BPF, calibración de instrumentos, calificación de sistemas, equipos y áreas [2-5].

En la concepción del proceso productivo se deben estandarizar los procedimientos de operación y limpieza y asegurar la trazabilidad de todas las operaciones realizadas. Ha de incluirse la verificación y control diario de equipos y sistemas, identificación de puntos críticos y controles de proceso [2-4].

Al proceso diseñado de acuerdo a los requisitos antes expuestos, deberá evaluarse su desempeño, para lo cual se verificará que produce consistentemente un producto que reúne sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados [6].

La [¹⁸F]Fludesoxiglucosa es uno de los radiofármacos más utilizados en la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP). El período de semidesintegración del ¹⁸F (109,8 min) y la baja energía del positrón (0,64 MeV) hacen a este radionucleido adecuado para la práctica clínica. A sus potencialidades físicas se adiciona la capacidad para marcar la glucosa, conformando un trazador metabólico eficaz para evaluar el metabolismo celular de la glucosa [1].

Existen varios métodos para la síntesis de [¹⁸F]FDG [5,7,8]. La fluoración por vía sustitución nucleofílica bimolecular (SN2) seguida de una hidrólisis catalizada por base o ácido es una de las variantes más utilizadas, debido a los altos rendimientos que se obtienen en la reacción, superiores al 50% sin corrección por decaimiento [5,9]. La primera reacción incorpora el ion fluoruro (¹⁸F⁻) al precursor orgánico triflato de manosa, en la segunda los grupos acetil protectores se hidrolizan para generar los grupos hidroxilo libres del producto final. Además de estas reacciones el proceso incluye varios pasos de purificación, con lo cual se obtienen elevados valores de pureza radioquímica [1].

Es objetivo de este trabajo presentar el diseño del flujo productivo para la fabricación de [¹⁸F]FDG en el Centro Especializado de Diagnóstico y Terapia teniendo en cuenta las directrices establecidas por las Buenas Prácticas de Fabricación y las Normas Básicas de Seguridad Radiológica y mostrar la evaluación de consistencia en lotes de producción.

Materiales y métodos

En el diseño del flujo de producción se utilizó como herramienta un diagrama de Otida. Los puntos críticos fueron determinados en base a un análisis de riesgo empleando como herramienta la metodología Análisis de Modo y Efecto de la Falla, FMEA por sus siglas en inglés [3].

La obtención del ¹⁸F se realizó en un ciclotrón IBA 18 Twin a partir de la irradiación con protones de un blanco de agua enriquecida al 97% en ¹⁸O a una corriente de 42 μA.

La síntesis de [¹⁸F]FDG se realizó en módulo automático Synthera V2 por el método de sustitución nucleofílica bimolecular (SN2) seguido de hidrólisis básica. El set de reactivos utilizado fue el kit optimizado del fabricante ABX para la síntesis de FDG en módulos Synthera+. Para la retención del ¹⁸F se empleó una columna de intercambio aniónico QMA carbonatada. En la purificación se hizo pasar la mezcla de reacción hidrolizada por una resina de intercambio catiónico (SCX), a continuación, por una columna de óxido de aluminio (Al-B) y finalmente por una de extracción en fase sólida (HLB).

Para la dilución y fraccionamiento se empleó la unidad de fraccionamiento automático de la dosis μ-DDS de Tema Sinergie. La formulación final se completó con una solución buffer fosfato 0,05 M y con cantidad suficiente de solución salina isotónica para obtener una concentración de referencia de 185 MBq/mL siete horas después del inicio de la dilución.

Para evaluar la consistencia del proceso se fabricaron tres lotes consecutivos de [¹⁸F]FDG. Se consideraron dos parámetros fundamentales: el rendimiento de síntesis y los resultados de los controles de calidad del producto terminado.

El rendimiento de producción se calculó sin corrección por decaimiento a partir de las lecturas de actividad realizadas al inicio de la síntesis, en calibrador de dosis MED y al final de esta, en calibrador de dosis CAPINTEC.

Los atributos de calidad se verificaron mediante técnicas analíticas validadas. Los resultados obtenidos se compararon con la especificación (tabla 1) [10].

Tabla 1. Especificaciones de calidad de la [¹⁸F]FDG. Referencia USP 40.

Atributo de calidad	Técnica analítica	Especificación de calidad
Apariencia	Inspección visual	Libre de partículas en suspensión. Solución incolora o ligeramente amarilla.
pH	pH-metro	4,5 – 7,5
Pureza radioquímica		
[¹⁸ F]FDG	Cromatografía de capa delgada	≥ 90%
Pureza química		
Kryptofix	Cromatografía de capa delgada	≤ 50 μg/mL
Etanol	Cromatografía gaseosa	≤ 50 mg/10 mL
Acetonitrilo	Cromatografía gaseosa	≤ 4,1 mg/10 mL
Pureza radionucleídica		
Identidad (T1/2)	Calibrador de dosis	105 min - 115 min
Energía fotones	Espectrometría gamma	≥ 99,5% (emisión gamma a 511 keV y/o 1022 keV)
Atributos microbiológicos		
Límite de endotoxinas	LAL. Espectrofotometría	< 175 UE/10mL
Esterilidad	Ensayo por inoculación directa	Estéril

Resultados y discusión

La figura 1, muestra el diagrama de flujo para la fase productiva. Se identificaron las principales operaciones, puntos de control, pasos, transferencia y demora.

Conforme los viales se liberan de la celda de dispensación al área de embalaje caen automáticamente en un contenedor plomado, son extraídos, colocados en una caja de transporte y se les calcula el índice de transporte.

En las etapas de llenado y su acondicionamiento se verifica, conforme al testigo, que las etiquetas del bulbo, el contenedor y la caja de transporte sea legible, sin errores y que contenga correctamente toda la información del lote.

Evaluación de la consistencia del proceso en lotes de producción

Se fabricaron tres lotes de consistencia. En cada lote se obtuvo 5 Ci de ¹⁸F para un rendimiento esperado de [¹⁸F]FDG del 50% sin corrección por decaimiento [5]. El valor promedio obtenido fue de $52,34 \pm 0,12\%$ con un coeficiente de variación de los resultados de 0,22% (figura 2).

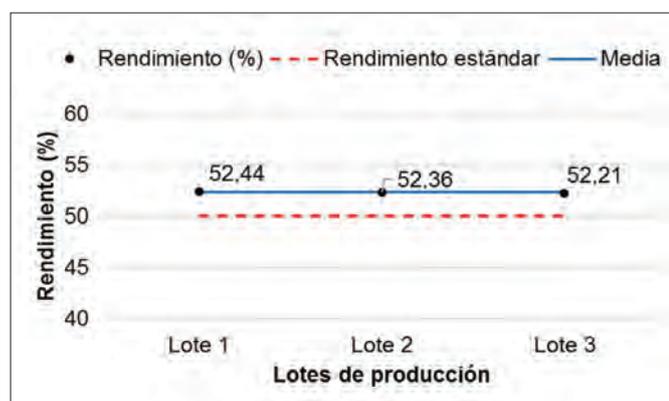


Figura 2. Rendimiento de síntesis [¹⁸F]FDG.

Los rendimientos de producción alcanzados resultaron adecuados para la práctica y se corresponden con los reportados en la literatura [5,9].

El producto terminado, para todos los lotes, cumplió con las especificaciones de calidad en dos muestras controladas, al inicio y al final de la dispensación, ambas representativas del lote completo. Los resultados se reportan como la media de los valores obtenidos de ambas muestras.

Atributos de calidad cualitativos (apariencia y esterilidad)

No hubo desviación de los atributos de calidad cualitativos en el producto terminado. Para todos los lotes se obtuvo una solución estéril, incolora y transparente, sin presencia de partículas en suspensión [10].

Concentración de endotoxinas

Durante el control de endotoxinas se cuantificaron concentraciones muy inferiores al límite permisible (tabla 2) [10]. El valor promedio de endotoxinas en el producto terminado fue de $1,47 \pm 0,09$ UE/ 10 mL.

Tabla 2. Especificaciones de calidad de la [¹⁸F]FDG. Referencia USP 40.

Lotes de producción	Límite de endotoxinas	Concentración de endotoxina \pm desviación estándar
Lote 1	< 175 UE/10 mL	$1,43 \pm 0,05$
Lote 2		$1,57 \pm 0,15$
Lote 3		$1,41 \pm 0,01$
Media (UE/10 mL)		1,47
Desviación estándar (UE/10 mL)		0,09
C.V (%)		5,83

pH

Favorablemente se obtiene un producto con pH cercano al fisiológico, aunque no centrado en la especificación (figura 3).

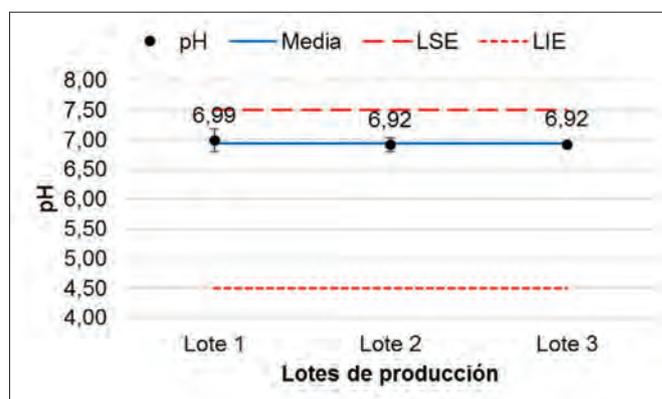


Figura 3. Control pH del producto terminado [¹⁸F]FDG. LSE: límite superior de especificación, LIE: límite inferior de especificación. El error se reporta como la desviación estándar de los resultados. La desviación estándar en el lote 3 fue menor de 0,05.

Los valores de pH cuantificados cumplieron con los criterios de aceptación para todos los lotes [10], el valor promedio obtenido fue de $6,94 \pm 0,04$ y el coeficiente de variación de los resultados 0,60%.

Pureza radioquímica

Este control debe asegurarse antes de la liberación para la administración clínica [4]. Un radiofármaco diagnóstico sin una pureza radioquímica aceptable compromete la interpretación de las imágenes, implica un retardo en el diagnóstico preciso e implica someter al paciente a radiación innecesaria en caso de que el estudio deba repetirse [11].

La pureza radioquímica (PRQ) para todos los lotes fue superior al 98% (figura 4).

El valor promedio fue de $98,2 \pm 0,07\%$ y el coeficiente de variación de los resultados 0,07%. Estos resultados cumplen con la especificación de calidad ($\geq 90\%$) y son adecuados para la práctica médica en los estudios de medicina nuclear [10].

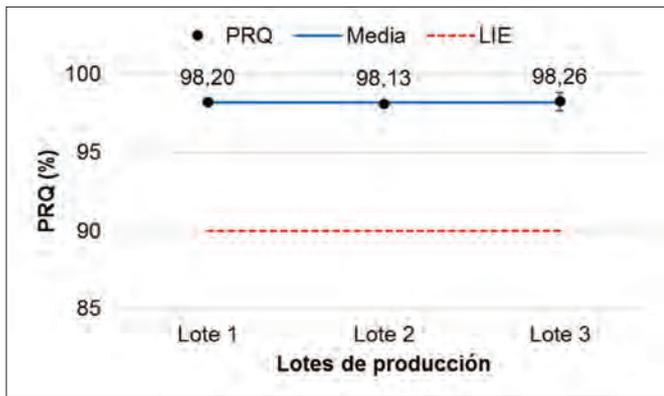


Figura 4. Control pureza radioquímica (PRQ) del producto terminado [¹⁸F]FDG. LIE: límite inferior de especificación. El error se reporta como la desviación estándar de los resultados. Las desviaciones estándar en los lotes 1 y 2 fueron menores a 0,6%.

Pureza química

La concentración de Kryptofix se determinó por un método semicuantitativo. Se comparó la coloración que toma la solución de [¹⁸F]FDG en atmósfera de yodo con una solución patrón preparada a la concentración del límite máximo permisible (50 µg/mL). Se determinó, para todos los lotes, que los niveles de esta impureza cumplen con la especificación de calidad [10].

No se detectaron impurezas de acetonitrilo en el producto. Este solvente, utilizado en la reconstitución del precursor, fue eliminado satisfactoriamente durante los pasos de evaporación y secado en el proceso de síntesis.

La tabla 3, resume las concentraciones de etanol cuantificadas. El valor medio en el producto terminado fue de 1,54 ± 0,57 mg/10 mL.

Tabla 3. Control de pureza química al producto terminado [¹⁸F]FDG (niveles de etanol)

Lotes de producción	Límite de etanol	Concentración de etanol ± desviación estándar (mg/10 mL)
Lote 1	≤ 50 mg/10 mL	1,78 ± 0,33
Lote 2		1,96 ± 0,29
Lote 3		0,89 ± 1,25
Media (mg/10 mL)		1,54
Desviación estándar (mg/10 mL)		0,57
C.V (%)		37,27

Los resultados tuvieron un elevado coeficiente de variación, aunque los niveles de este solvente residual fueron muy inferiores al límite permisible por especificación (≤ 50 mg/10 mL) [10].

Pureza radionuclídica

La identidad radionuclídica determinada a partir del cálculo del tiempo de vida media arrojó los siguientes resultados (figura 5).

El tiempo de vida media promedio en los lotes analizados fue de 111,0 ± 0,9 minutos, valor que se encuen-

tra en el rango de la especificación para el ¹⁸F [10]. El coeficiente de variación de los resultados fue 0.8%.

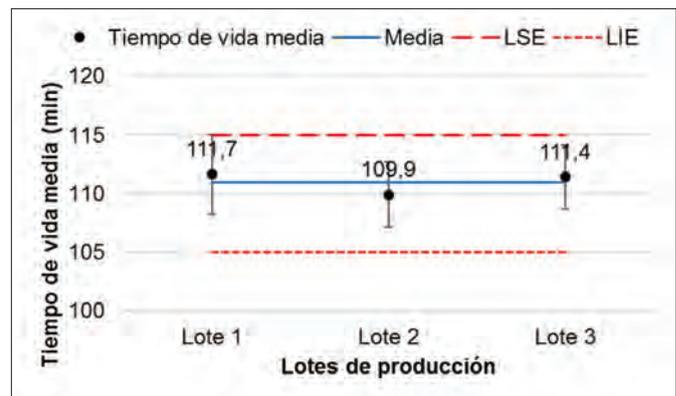


Figura 5. Control de identidad radionuclídica (determinación del tiempo de vida media) del producto terminado [¹⁸F]FDG. LSE: límite superior de especificación, LIE: límite inferior de especificación. El error se reporta como la desviación estándar de los resultados

En todos los lotes de producción el 100% de la emisión de fotones correspondió a las energías de 511 KeV y 1022 KeV, lo cual verificó que más del 99,5% de la actividad perteneció a un radionucleido de emisión positrónica [10].

Conclusiones

Se diseñó un flujo de producción para la fabricación de [¹⁸F]Fludesoxiglucosa en Cuba de acuerdo a los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación y las Normas Básicas de Seguridad Radiológica. El proceso diseñado es capaz de brindar consistentemente un producto farmacéutico inyectable con la calidad requerida y que cumple con sus especificaciones.

Referencias bibliográficas

- CHAIN CY, ILLANES L. Radiofármacos en medicina nuclear. Fundamentos y aplicación clínica. Universidad Nacional de La Plata-Editorial de la Universidad de La Plata, 2015.
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Buenas Prácticas de Producción de Radiofármacos. Regulación No. 16-2012. Anexo no. 05. CECMED, 2014.
- Pharmaceutical inspection convention- Pharmaceutical inspection co-operation scheme. Guide to good manufacturing practice for medicinal products. Annexes. Geneva: PIC/S Secretariat, 2017.
- United States Pharmacopeia (USP). Farmacopea de los Estados Unidos de América. Cap 823. USP 40 NF35 ed. Vol. 1. 817-828.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). Cyclotron produced radionuclides: guidance on facility design and production of fluorodeoxyglucose (FDG). Vienna: IAEA, 2012.
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Regulación no. 16-2012 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos. CECMED, 2012.
- QUIRÓS AR. Radiofármaco [¹⁸F]FDG un aporte novedoso para el diagnóstico de cáncer en el país. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. 2015; 9(2). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/22002/22184>.
- YU S. Review of ¹⁸F-FDG synthesis and quality control. Biomed Imaging Interv J. 2006; 2(4): e57.

- [9]. SCHUBIGER PA, LEHMANN L, FRIEBE M. PET chemistry the driving force in molecular imaging. J Nucl Med. 2007; 48(10): 1750.
- [10]. United States Pharmacopeia (USP). Farmacopea de los Estados Unidos de América. Monografía Fludesoxiglucosa F 18, Inyección. USP 40 NF-35 ed. Vol. 2. 4673.
- [11]. LOVELESS VS. Quality control of compounded radiopharmaceuticals. The University of New Mexico Health Sciences Center, 2009. Disponible en: https://pharmacyce.unm.edu/nuclear_program/freelessonfiles/vol15lesson3.pdf.

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

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

Credit/Conceptualización: Dianisleidys Gómez García, Leonardo García Reyes, Aily Aguiar Agramonte, Mayka Guerrero Cancio. **Fuentes:** Dianisleidys Gómez García Leonardo García Reyes, Aily Aguiar Agramonte, Mayka Guerrero Cancio. **Software:** Dianisleidys Gómez García. **Análisis formal:** Dianisleidys Gómez García Leonardo García Reyes, Aily Aguiar Agramonte. **Supervisión:** Dianisleidys Gómez García Leonardo García Reyes, Aily Aguiar Agramonte, Mayka Guerrero Cancio. **Validación:** Dianisleidys Gómez García, Reynier Espinosa Torres, Yordanka Martínez Almaguer, Leonardo García Reyes, Aily Aguiar Agramonte, Lissette Gutiérrez Hernández, Henry Reyes Pérez, Yurilma González Valdez, Hortensia Morales Arranz. **Investigación:** Dianisleidys Gómez García, Leonardo García Reyes, Aily Aguiar Agramonte. **Visualización:** Dianisleidys Gómez García, Leonardo García Reyes, Aily Aguiar Agramonte. **Metodología:** Dianisleidys Gómez García, Leonardo García Reyes, Aily Aguiar Agramonte, Yordanka Martínez Almaguer. **Escritura – borrador original:** Dianisleidys Gómez García. **Redacción: revisión y edición:** Dianisleidys Gómez García Yordanka Martínez Almaguer, Leonardo García Reyes, Mayka Guerrero Cancio.

Validación del sistema dosimétrico para garantía de calidad paciente específica de la IMRT en el CEDT-CIMEQ

 Alejandro Jova Arteaga¹,  Marlyn Montells Malberty²,  Rodolfo Alfonso Laguardia²

¹ Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia (CEDT), La Habana, Cuba

² Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas (Instec) Universidad de La Habana. Cuba.

ajova@cimeq.sld.cu

Resumen

Dada la falta de un código de práctica internacionalmente aceptado para realizar la garantía de calidad paciente-específico (GC-PE) de los tratamientos con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la necesidad de introducir en la práctica clínica del servicio de Radioterapia del CEDT-CIMEQ esta modalidad avanzada, se asimiló e implementó la metodología recomendada por el Grupo de Trabajo 119 de la Asociación Americana de Físicos en Medicina (AAPM TG-119). Se muestran los procedimientos empleados para su habilitación y los resultados obtenidos. Puede observarse que los resultados obtenidos con el sistema para GC-PE del CEDT-CIMEQ, aplicado a todos los casos prueba del TG-119, caen dentro de los límites de confianza emanados de 10 centros de referencia. Se pudo concluir que, desde el punto de vista de la fiabilidad del acelerador lineal, la exactitud del sistema de planificación y la precisión del sistema de GC-PE, el CEDT-CIMEQ se encuentra apto para introducir la IMRT en la clínica.

Palabras clave: radioterapia; garantía de calidad; validación; distribución de las dosis de radiación; pacientes; cálculos tridimensionales; dosimetría; protección contra las radiaciones.

Validation of the dosimetric system for patient-specific quality assurance of IMRT at CEDT-CIMEQ

Abstract

Given the lack of an internationally accepted code of practice for patient-specific quality control (PS-QA) of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) treatments and the need to introduce this advanced modality into the clinical practice of the Radiation Therapy Service at the CEDT-CIMEQ, the methodology recommended by the American Association of Physicists in Medicine Working Group 119 (AAPM TG-119) was assimilated and implemented. The procedures used for its habilitation and the results obtained are shown. It can be seen that the results obtained with the CEDT-CIMEQ system for PS-QA, applied to all TG-119 test cases, fall within the confidence limits emanating from 10 reference centers. It could be concluded that, from the point of view of the reliability of the linear accelerator, the accuracy of the planning system and the precision of the PS-QA system, the CEDT-CIMEQ is suitable for the introduction of IMRT in the clinic.

Key words: radiotherapy; quality assurance; validation; radiation dose distributions; patients; three-dimensional calculations; dosimetry; radiation protection.

Introducción

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) representa una de las mayores innovaciones técnicas de la radioterapia moderna. Su capacidad de conseguir tratamientos con distribuciones de dosis altamente conformadas al área de irradiación permite tratar con gran seguridad volúmenes blancos próximos a órganos de riesgo. Estas características la convierten en una técnica ideal para estudios, bien de disminución de toxicidad en órganos de riesgo, o de intensificación de dosis para mejorar el control de la enfermedad.

Sin embargo, la IMRT, exige un manejo más complejo que el que comporta la radioterapia externa convencional; dicha complejidad lleva inherente asumir el incremento de riesgo de errores, lo cual hace necesario un control de calidad mucho más ajustado y estricto que en otras técnicas de radioterapia externa [1]. Se necesita una redefinición de los procedimientos de garantía de calidad, tanto en cuanto al funcionamiento de las máquinas de tratamiento (controles de calidad máquina-específicos), como los controles para la planificación y ejecución del tratamiento en cada paciente (garantía de calidad paciente-específica) [2].

Recientemente, en el CEDT-CIMEQ se ha puesto en marcha un servicio de radioterapia con acelerador lineal avanzado, que permite realizar tratamientos en diversas modalidades de la IMRT. Se cuenta además con varios sistemas dosimétricos que pudieran permitir implementar la GC-PE de los tratamientos, tanto a partir de mediciones dosimétricas, como a través de software para verificaciones computacionales independientes. El propósito del presente trabajo ha sido implementar y validar una metodología experimental basada en mediciones, para la GC-PE de la IMRT. Para ello se utilizaron las recomendaciones del Grupo de Trabajo 119 de la Asociación Americana de Físicos en Medicina (AAPM TG-119) [3], dirigidas a la puesta en servicio de sistemas experimentales de GC-PE. Se habilitaron los casos prueba del AAPM TG-119 en el planificador de tratamiento, verificando que se alcanzaran los "objetivos de dosis" y restricciones que se establecen para cada caso.

Materiales y métodos

Para el diseño del control de calidad paciente específico, se validaron los métodos experimentales desarrollados, en función de los sistemas dosimétricos con los que cuenta el centro, a partir de las recomendaciones del TG-119 propuesto por la AAPM, para técnicas especiales como la IMRT.

Se utilizó la unidad de tratamientos acelerador lineal *Elekta Synergy*® con colimador multiláminas (MLCi2) con 80 láminas de 1 cm de espesor en el isocentro. El sistema de planificación de tratamiento (TPS) empleado para la planificación de los casos pruebas dosimétricos del TG-119, fue Monaco versión 5.11.02, en la modalidad de planificación inversa [4]. Todas las estructuras con las que se trabajan en los diferentes casos pruebas se encuentran en archivos DICOM RT, los cuales se pueden descargar en la página <http://www.aapm.org/pubs/tg119/default.asp>.

Se implementaron experimentalmente los casos pruebas del TG-119 utilizando dos tipos de maniqués, según la modalidad de verificación analizada. Las mediciones para la GC-PE se realizaron en dos de las modalidades recomendadas internacionalmente para estos fines: una basada en mediciones "puntuales" en un sitio relevante para el plan de tratamiento, generalmente ubicado en el isocentro o el centroide del volumen blanco a tratar y otra basada en evaluación de las distribuciones de dosis en un plano o volumen, en una región de interés desde el punto de vista clínico.

Para las mediciones puntuales se empleó una mini cámara de ionización tipo Pinpoint 3D 31016 [5], la cual presenta un volumen pequeño de 0,016 cc, necesario para campos pequeños como los que presenta IMRT, se escogió además esta cámara porque no necesita corrección para los ángulos del gantry. El maniquí donde se realizaron las mediciones está compuesto por láminas de RW3 conformadas para lograr una geometría igual al TG-119.

Para las mediciones en la modalidad de distribuciones de dosis se empleó el sistema PTW Octavius 4D® compuesto por el maniquí rotatorio Octavius 4D serie

L981438 [6]; a éste se le insertó el arreglo bidimensional de cámaras de ionización OCTAVIUS 1500 [7], que mide la dosis dentro de todo el volumen, siempre perpendicular al haz por lo que no requiere correcciones angulares o calibraciones frecuentes del usuario para una precisión dosimétrica a largo plazo. Para la adquisición de los datos medidos y su comparación con los cálculos del sistema Monaco se utilizó el programa Verisoft versión 7.0.1.30 [8].

Las mediciones con el sistema Octavius 4D se efectuaron en dos configuraciones de adquisición diferentes:

Campo a campo: este tipo de verificación evalúa individualmente los mapas de dosis de cada haz de radiación y su mapa de dosis calculado en el planificador. Se utilizan los ángulos reales de la planificación, sin embargo, la comparación de los mapas de dosis corresponde solamente a los planos X y en Y.

Plan completo con ángulos reales (verificación "3D"): este modo de comparación es más riguroso que el anterior, ya que se basa en comparar los mapas de dosis del plan completo generados en el planificador con los medidos en el acelerador, utilizando los ángulos reales de la planificación. Se tiene como resultado la distribución de dosis del plan sobre la anatomía del paciente, permitiendo reconstruir en el maniquí el histograma dosis-volumen, para su posterior comparación. Este método permite además revisar las distribuciones de dosis sobre los órganos de riesgo.

El método de comparación utilizado fue la función índice Gamma, con los siguientes criterios de tolerancia: la referencia tomada fue el punto de máxima dosis absoluta en la región de interés definida, la región de interés restringe la comparación en las zonas de bajo gradiente y dosis bajas mediante un umbral igual al 10% del máximo global. La concordancia esperada es del 90% para los puntos evaluados, pertenecientes a los mapas de dosis, para un criterio de diferencia de dosis (DD) de 3% y distancia para la concordancia de la dosis (DTA) de 3 mm.

En el trabajo se ha utilizado el concepto de "límite de confianza CL" propuesto por Venselaar et. al. [9] y perfeccionado por Palta et al. [10], como criterio del grado de concordancia que debería esperarse entre los resultados de las medidas y los cálculos del TPS.

Para los casos de mediciones puntuales con la cámara Pinpoint, se define el CL como:

$$CL = |mean| + 1.96\sigma$$

donde:

mean: es el valor promedio del conjunto de mediciones

σ : Desviación estándar

Para el análisis gamma, donde una coincidencia perfecta de los puntos evaluados produce un resultado con gamma menor a 1, el límite de confianza se define como:

$$CL = |100 - mean| + 1.96\sigma$$

Donde:

mean: Es el valor promedio del porcentaje de los puntos que pasan el análisis

σ : Desviación estándar.

Una desviación estándar baja indica que la mayor parte de los datos de una muestra tienden a estar agrupados cerca de su media (valor esperado) mientras que una de alta indica que los datos se extienden sobre un rango de valores más amplios.

Resultados

Empleando la modalidad de planificación inversa y las funciones de costo con que cuenta el planificador de tratamiento Monaco, se planificaron los cinco casos prueba del TG 119, bajo la técnica de IMRT con gantry estático y multi-láminas dinámico, conocida como “sliding windows”. La tabla 1, mostró los valores de dosis obtenidos con el Monaco para cada una de las estructuras que intervienen en los diferentes casos; con fines comparativos se incluyó el resultado promedio de diez instituciones internacionales (inst inter), que participaron el proyecto TG 119.

Se pudiera afirmar que las planificaciones conformadas en el presente trabajo están acorde a los resultados internacionales, la última columna de cada tabla muestra los límites de confianza de los resultados de las 10 instituciones, lo que da una idea si los valores obtenidos con el planificador se encuentran dentro de dicho intervalo. En varias estructuras los parámetros exceden el intervalo de confianza, pero se arriba a valores más alentadores con respecto al objetivo del plan. Y los últimos dos casos, siendo los de mayor grado de modulación de intensidad, muestran resultados más favorables para los órganos de riesgo que los datos internacionales sin comprometer la cobertura en el blanco. La tabla 1, muestra los resultados de las planificaciones del TG-119.

Como se esperaba, en la planificación se apreció que los objetivos de los planes más complejos eran más difíciles de lograr y que los casos presentan complejidad ascendente, para así probar al sistema hasta el máximo de sus capacidades.

Tabla 1. Resultados de la planificación en el TPS Monaco

Parámetros de planificación	Plan (cGy)	CEDT-CIMEQ (cGy)	Media TG-119 (cGy)	CEDT-CIMEQ vs TG-119 (%)	CEDT-CIMEQ vs TG-119 (cGy)
Caso 1: Blancos Múltiples					
Blanco central D99	5 000	4490	4955	Peor (9,3)	-465
Blanco central D10	<5300	5317	5455	Mejor (2,5)	-138
Blanco superior D99	>2500	3045	2516	Mejor (21)	529
Blanco superior D10	<3500	3462	3412	Peor (1,4)	50
Blanco inferior D99	>1250	1692	1407	Mejor (20,2)	285
Blanco inferior D10	<2500	2385	2418	Mejor (1,3)	-33
Caso 2: Próstata					
Próstata D95	7560	7624	7566	Mejor (0,8)	58
Próstata D5	<8300	8037	8143	Mejor (1,3)	-106
Recto D30	<7000	3977	6536	Mejor (39,2)	-2559
Recto D10	<7500	6603	7303	Mejor (9,6)	-700
Vejiga D30	<7000	4040	4394	Mejor (8,1)	-354
Vejiga D10	<7500	6176	6269	Mejor (1,5)	-93
Caso 3: Cabeza y cuello					
PTV D90	5000	4923	5028	Peor (2,1)	-105
PTV D99	>4650	4685	4704	Peor (0,4)	-19
PTV D20	<5500	5135	5299	Mejor (3,1)	-164
Médula	<4000	3828	3741	Peor (2,3)	87
Parótidas D50	<2000	1774	1798	Mejor (1,3)	-24
Caso 4: Forma de C. Versión fácil					
PTV D95	5000	5009	5010	Peor (0,02)	-1
PTV D10	<5500	5290	5440	Mejor (2,8)	-150
Core D10	<2500	2000	2200	Mejor (9,1)	-200
Caso 4: Forma de C. Versión difícil					
PTV D95	5000	5025	5011	Mejor (0,3)	14
PTV D10	<5500	5444	5702	Mejor (4,5)	-258
Core D10	<1000	1366	1630	Mejor (16,2)	-264

La tabla 2, muestra los resultados de la GC-PE basada en mediciones puntuales, así como las discrepancias (medida-plan/prescrita) en las regiones de alta y baja dosis para todos los casos, se aprecia que para los casos Forma C (fácil y difícil) que presentan los objetivos más difíciles de alcanzar, se obtienen las mayores discrepancias puntuales de hasta un -12,1%, en la zona de alta dosis, no obstante se obtuvieron límites de confianza con valores de 0,139 y 0,058 para las regiones de alta y baja dosis respectivamente.

La tabla 3, muestra los resultados de los planes medidos campo a campo con parámetros de 3 mm / 3%, donde se aprecia una disminución de puntos que pasan los parámetros para el caso 4 en sus dos versiones, aunque la media combinada para todos los planes es que el

97,67% de los puntos pasan los parámetros del análisis gamma, así como un límite de confianza de 7,24.

La tabla 4, muestra los resultados para la obtención del nivel de tolerancia para la metodología de verificación de plan completo con ángulos reales o verificación 3D.

Discusión

Como se observa en la tabla 2, los resultados de las mediciones puntuales para la zona de altas dosis caen fuera del CL recomendado por el TG-119; en estos valores han incidido los valores medidos para los casos en Forma C, que presentaron las mayores incertidumbres para el posicionamiento del maniquí RW3. En cuanto a las zonas de baja dosis solo un valor se aleja del límite

Tabla 2. Resultados de las mediciones puntuales

Prueba	Ubicación del punto	Dosis/Fracc	Dosis Medida	SCX+AlumB+HBL	Región de alta dosis	Región de baja dosis
					(medida - plan)/prescrita (%)	(medida - plan)/prescrita (%)
Blancos múltiples (cGy)	Isocentro	200	206,70	207,87	-0,006	
	4 cm superior		123,97	126,47		-0,013
	4 cm inferior		65,15	69,6		-0,022
Próstata	Isocentro	180	177,37	185,43	-0,045	
	2,5 cm posterior		37,68	39,47		-0,010
Cabeza y cuello	Isocentro	200	189,52	196,85	-0,037	
	4,0 cm posterior		122,80	134,47		-0,058
Forma de C (fácil)	Isocentro	200	37,29	41		-0,019
	2,5 cm anterior		189,60	203,4	-0,069	
Forma de C (difícil)	Isocentro	200	29,69	31,6		-0,010
	2,5 cm anterior		184,73	208,95	-0,121	
				Media	-0,056	-0,022
				Desviación Estándar	0,043	0,019
				CL	0,139	0,058
				CL (TG-119)	0,045 (máx. 0,098)	0,047 (máx. 0,086)

Tabla 3. Tasa de aceptación de puntos que pasan criterio gamma para método campo a campo (3 mm / 3%)

Campos	Blancos múltiples (%)	Próstata (%)	Cabeza y cuello (%)	Forma de C (fácil) (%)	Forma de C (difícil) (%)
1	100	98	95,4	96	96,8
2	100	97,8	95,1	91,9	96
3	100	98	100	96,1	97,1
4	98,1	100	100	97,8	97,6
5	92,5	100	99,8	100	99,7
6	99,8	96,1	100	98,6	99
7	100	99,9	99,9	97,5	92,4
8			99,3	94,8	91,2
9			99,2	97,6	95,5
Media	98,63	98,54	98,74	96,7	96,14
				Media	97,67
				Desviación Estándar	2,50
				CL	7,24
				CL (TG-119)	7,0 (máx. 9.5)

Tabla 4. Tasa de aceptación de puntos que pasan criterio gamma para verificación 3D (3 mm / 3%)

Plan	Resultado (%)
Blancos múltiples	100
Próstata	99,5
Cabeza y cuello	99,6
Forma de "C" (fácil)	99,7
Forma de "C" (difícil)	99
Media	99,56
Desviación estándar	0,36
CL	1,15
CL (TG-119)	12,4 (máx. 19.7)

de confianza del TG-119, correspondiente al caso de Cabeza y Cuello; el resto de casos tantos en los puntos en zona de baja dosis como altas dosis, se ajustan al límite de confianza, lo que nos muestra una buena ejecución en la entrega de los tratamientos. Este método presenta la limitante de evaluar la dosis en muy pocos puntos del plan, lo que no garantiza un análisis integral de potenciales discrepancias en puntos de interés clínico alejados de las zonas evaluadas.

Para las comprobaciones campo a campo, como se aprecia en la tabla 3, el límite de confianza alcanzado indica que todos los planes obtienen en puntajes en promedio mayores al 93%, superior a la tasa de aceptación que se recomienda a nivel internacional, del 90%. Estos resultados fueron muy similares al reporte del TG-119 quienes obtuvieron un 97,9% de media combinada y un 7 de límite de confianza.

La modalidad de GC-PE basada en la verificación 3D es la más completa e integradora, siendo a su vez para la que se obtuvieron los mejores resultados, como se observa en la tabla 4; incluso mejores que el de todas las instituciones participantes en el TG-119. Esto demuestra que el sistema dosimétrico empleado, en su modalidad 3D, reproduce con gran precisión el movimiento del gantry del acelerador y cuenta con una base de datos altamente consistente con el haz de fotones estudiado (6 MV).

Conclusiones

Al implementar las diferentes modalidades experimentales para la GC-PE, quedaron definidos todos los criterios de aceptación para los niveles de tolerancia de cada verificación. Para mediciones puntuales, resul-

taron valores de 13% para zonas de altas dosis y 5% para regiones de bajas dosis, estos resultados deben ser reproducidos para obtener valores más cercanos a los propuestos internacionalmente, que al compararlos puntualmente, no muestran discrepancias relevantes. No obstante, se recomienda que esta modalidad de GC-PE se emplee solamente en planes de IMRT de poca complejidad, con niveles de modulación de medios a bajos. La modalidad de campo a campo fue también validada, recomendándose su uso en la GC-PE fundamentalmente para discernir las fuentes de discrepancias cuando los resultados con el método de verificación 3D caigan fuera de los valores de tolerancia establecidos.

Se logró demostrar, desde el punto de vista de la fiabilidad del acelerador lineal, la exactitud del sistema de planificación y la precisión del sistema de GC-PE basado en el Octavius 4D, el CEDT-CIMEQ se encuentra apto para introducir la IMRT en la clínica.

Referencias bibliográficas

- MIFTEN M, OLCH A, MIHAILIDIS D, MORAN J, et. al. Tolerances limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: recommendations of AAPM Task Group No. 218. Med. Phys. 2018.
- ALBER M, BROGGI S, DE WAGTER C, EICHWURZEL, et. al. Guidelines for the verification of IMRT. ESTRO booklet. 2008.
- EZZELL G, BURMEISTER J, DOGAN N, LOSASSO T, et. al. IMRT commissioning: multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. Med Phys. 2009; 5359-5373.
- CLEMENTS M, SCHUPP N, TATTERSALL M, BROWN A, et. al. Monaco treatment planning system tools and optimization processes. Medical Dosimetry. 2018; 106-117. [5]. VIELLEVIGNE L, ARNAUD FX. Dosimetric performance of the new PTW 31022 PinPoint 3D ionization chamber in high energy photon beams. Biomedical Physics & Engineering Express. 2018.
- STATHKIS S, MYERS P, ESQUIVEL C, MAVROIDIS P, et. al. Characterization of a novel 2D array dosimeter for patient-specific quality assurance with volumetric arc therapy. Med. Phys. 2013.
- STELLJES T, HARMEYER A, REUTER J, LOOE H, et. al. Dosimetric characteristics of the novel 2D ionization chamber array OCTAVIUS Detector 1500. Med. Phys. 2015; 42.
- URSO P, LORUSSO R, MARZOLI L, CORLETTI D, et. al. Practical application of Octavius®-4D: Characteristics and criticalities for IMRT and VMAT verification. J Appl Clin Med Phys. 2018; 517-524.
- VENSELAAR J, WELLEWEERD H, MIJNHEER B. Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems. Radiother. Oncol. 2001; 191-201.
- PALTA JR, MACKIE TR, LEE R. Intensity-Modulated Radiation Therapy: The State of Art. Med. Phys. 2003; 593-612.

Recibido: 12 de enero de 2022

Aceptado: 24 de febrero de 2022

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

Credit/Conceptualización: Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Fuentes:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Curación de datos:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Software:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Análisis formal:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Supervisión:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Validación:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Metodología:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Administración del proyecto:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Visualización:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Escritura – borrador original:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty. **Redacción: revisión y edición:** Alejandro Jova Arteaga, Rodolfo Alfonso Laguardia y Marlyn Montells Malberty.

Revistas certificadas

como Publicaciones Seriadadas Científico–Tecnológicas

2021

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 Vascolar.....	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)

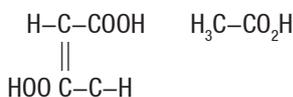
T x km (toneladas kilómetro)

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.



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 letter-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

aenta

Agencia de Energía Nuclear
y Tecnologías de Avanzada

Ciencias nucleares y tecnologías de avanzada para el desarrollo sostenible

Misión:

Gestionar conocimientos, servicios y productos relacionados con la tecnología nuclear, fuentes renovables de energía y otras tecnologías de avanzada, de acuerdo con las prioridades de desarrollo sostenible del país.

Aplicaciones tecnológicas en:

Salud, Industria, Agricultura,
Energías Renovables y Medio Ambiente

Instituciones:

- Centro de Isótopos (**CENTIS**)
- Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones (**CPHR**)
- Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear (**CEADEN**)
- Centro de Gestión de la Información y Desarrollo de la Energía (**CUBAENERGIA**)
- Centro de Ingeniería Ambiental de Camagüey (**CIAC**)
- Instituto de Cibernética, Matemática y Física (**ICIMAF**)



Calle 20 No. 4109 e/ 41 y 47 Miramar, Playa, La Habana
Teléf.: 202 2524 Fax: (537) 204 1188
www.aenta.cu
Contacto AENTA: presidencia@aenta.cu