

Identificación de impurezas radionucléidicas en la producción de [^{18}F]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 [^{18}O]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 ^{18}F obtenida en el proceso de fabricación de la [^{18}F]FDG, cumpliendo con los estándares establecidos en las farmacopeas y regulaciones vigentes.

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

Radionuclides impurities identification in [^{18}F]FDG production

Abstract

The aim of this work is identify the main radionuclides impurities produced at the irradiation of [^{18}O]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 ^{18}F obtained in the manufacturing process of [^{18}F]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 ^{18}F ($T_{1/2}=109,77$ 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 ^{18}F con una alta actividad específica, es mediante la irradiación de blancos con agua enriquecida [^{18}O]H₂O con un haz de protones, vía reacción nuclear $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ [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 [^{18}F]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 ^{18}F - y síntesis de [^{18}F]FDG

La producción del ^{18}F - (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].

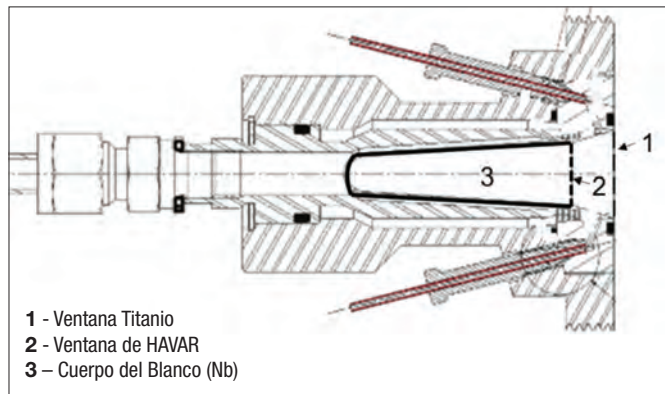


Figura 1. Representación esquemática de un blanco con ventana de Titanio, ventana de HAVAR y cuerpo interno cónico y elaborado de niobio.

El agua enriquecida [^{18}O]H $_2$ O utilizada tiene una pureza >97% y los límites para el contenido de metales es $\leq 0,08$ 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 ^{18}O del agua garantiza una baja formación de ^{13}N ($T_{1/2}=9,96$ min, 99% β^+ , $E_{\beta\text{máx.}}=1,198$ MeV) [1] producto de la reacción nuclear $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$.

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 [^{18}F]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 ^{18}F - 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 ^{13}N .

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

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

Posterior a esta medición, se comienza el proceso de síntesis de [^{18}F]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 ^{18}F -(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 ^{18}F -(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 [^{18}O]H₂O. El ^{18}F -(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 ^{18}F -(fluoruro) libre que no reaccionó. La última

columna (sílice C-18 o HLB) retiene las especies relativamente no polares, como restos del intermediario ^{18}F - fluorado no hidrolizados y azúcares polimerizados. Finalmente, el producto es diluido en agua estéril para inyección (10 mL en total). La [^{18}F]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 [^{18}F]FDG. Para el estudio se analizaron muestras de la columna QMA, del agua recuperada [^{18}O]H₂O, de las columnas SCX+ Alumina B+HLB conjuntas y del producto final [^{18}F]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 ^{57}Co y

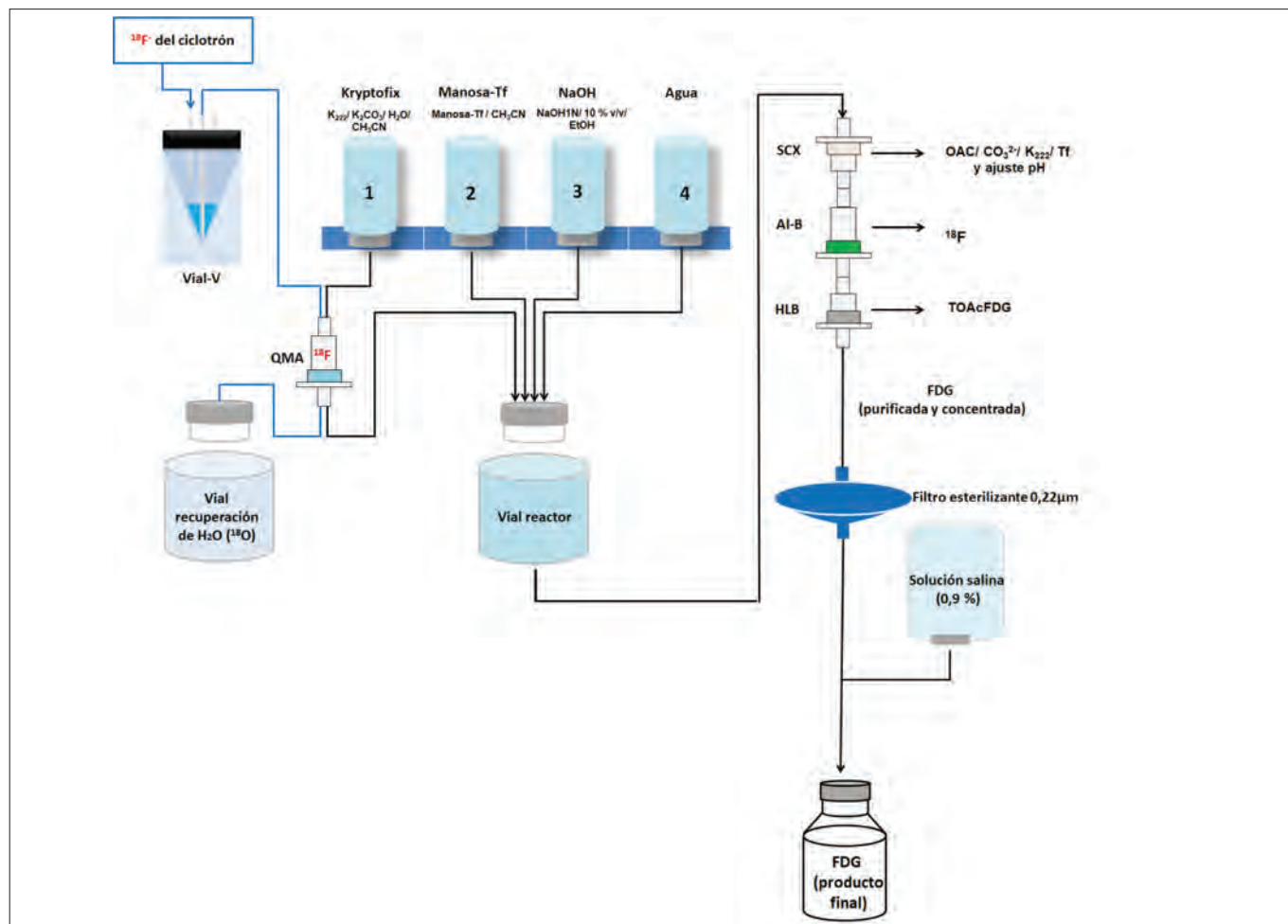


Figura 2. Esquema general de síntesis de [^{18}F]FDG.

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 BOSSON. 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	✓	✓

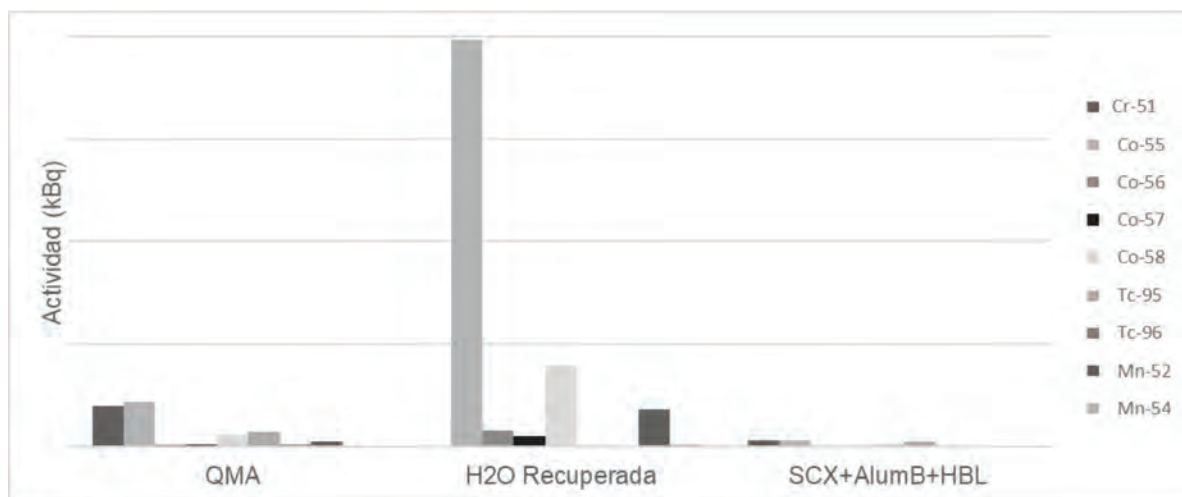


Figura 3. Distribución de los radioisótopos en la columna QMA, [¹⁸O]H₂O recuperada y el conjunto de columnas SCX+AluminaB+HBL. El orden en que aparecen, de izquierda a derecha, sigue el mismo patrón de la leyenda.

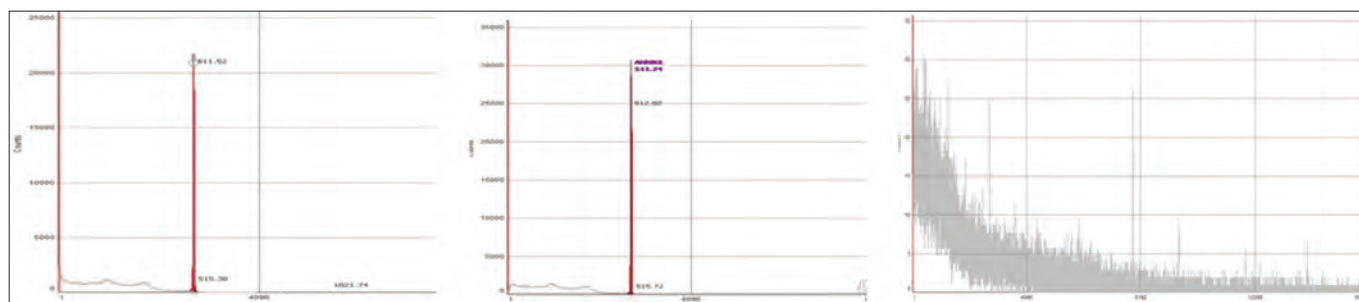


Figura 4. Ejemplos de espectro gamma de las muestras de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ a las 0.25 h (izquierda), 30 h (medio) y 72h (derecha) respectivamente de EOS.

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

con las especificaciones de calidad en la pureza radio-nuclídica requerida en las regulaciones vigentes.

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

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]. MARENGO M, LODI F, MAGI S, CICORIA G, PANCALDI D, BOSCHI S. Assessment of radionuclidic impurities in 2- $[^{18}\text{F}]$ 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 Váldes. **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.