



ARTÍCULO REVISIÓN

La Medicina Nuclear, una historia apreciada desde Pinar del Río

Nuclear Medicine, an appreciated history from Pinar del Río

Jorge Milian-Baldor¹✉, **Vadín Aguilar-Hernández**², **Aldo Martínez-Ramírez**³,
Joaquín Hilario Pérez-Labrador⁴, **Yoval Aguiar-Ferro**¹

¹Universidad de Ciencias Médicas. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Pinar del Río "Hermanos Saíz Montes de Oca", Cuba.

³Instituto de Oncología y Radiobiología. (INOR). Centro PET/CT e Imagen Molecular, Departamento de Medicina Nuclear, La Habana, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 17 de noviembre de 2023

Aceptado: 29 de noviembre de 2023

Publicado: 17 de diciembre de 2023

Citar como: Milian-Baldor J, Aguilar-Hernández V, Martínez-Ramírez A, Pérez-Labrador JH, Aguiar-Ferro Y. La Medicina Nuclear, una historia apreciada desde Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2023 [citado: fecha de acceso]; 27(2023): e6213. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6213>

RESUMEN

Introducción: el descubrimiento de los rayos X hace más de un siglo cambió la práctica médica al hacer posible que médicos y científicos pudiesen ver lo que ocurría dentro del organismo con vida. La Medicina Nuclear es una especialidad médica que utiliza radiotrazadores (radiofármacos), compuestos que contienen material radiactivo, que se administran en cantidades pequeñas y suficientemente inocuas, estos se utilizan para diagnóstico y tratamiento. Se realizó mediante una revisión bibliográfica, de archivos disponibles y de entrevistas a participantes en la puesta en marcha y desarrollo de sus prestaciones a la población en Pinar del Río.

Desarrollo: los autores presentan su evolución histórica hasta su inserción en la salud pública pinareña, de una especialidad marcada por el decursar de investigaciones y eventos emblemáticos que encarnan la ontología nuclear, base filosófica para la creación y existencia de principios radioterapéuticos que continúan influyendo en las prácticas clínicas actuales. El paradigma clásico que comenzó con ella, ha conducido a aquellos especialistas tanto de la Medicina Nuclear, como de las especialidades afines a esta, al proceso de definición conceptual en la práctica asistencial de la estrategia teragnóstica molecular actual.

Conclusiones: se expone la historia evolutiva de la especialidad desde los pioneros de la Medicina Nuclear y de la Teragnosis, los descubridores del uso del radioyodo para las aplicaciones médicas, las principales figuras que participaron en su desarrollo científico, muchos laureados con el Premio Nobel, hasta su accesibilidad por el Minsap para la población pinareña, un material útil, disponible de consulta e incentivo para su ampliación.

Palabras clave: Medicina Nuclear; Radioisótopos; Radioinmunoensayo; Spect; Pet.

ABSTRACT

Introduction: The discovery of X-rays more than a century ago changed medical practice by making it possible for physicians and scientists to see what was happening inside the living organism. Nuclear Medicine is a medical specialty that uses radiotracers (radiopharmaceuticals), compounds containing radioactive material, which are administered in small and sufficiently innocuous amounts, used for diagnosis and treatment. It was carried out by means of a bibliographic review, available files and interviews to participants in the implementation and development of its services to the population in Pinar del Río.

Development: the authors present its historical evolution until its insertion in Pinar del Rio's public health, of a specialty marked by the course of research and emblematic events that embody nuclear ontology, philosophical basis for the creation and existence of radiotherapeutic principles that continue influencing current clinical practices. The classical paradigm that began with it, has led those specialists of both Nuclear Medicine, as well as related specialties, to the process of conceptual definition in the care practice of the current molecular theragnostic strategy.

Conclusions: the evolutionary history of the specialty is exposed from the pioneers of Nuclear Medicine and Teragnosis, the discoverers of the use of radioiodine for medical applications, the main figures who participated in its scientific development, many Nobel Prize laureates, until its accessibility by the Minsap for the Pinar del Río population, a useful material, available for consultation and incentive for its expansion.

Keywords: Nuclear Medicine; Radioisotopes; Radioimmunoassay; Spect; Pet.

INTRODUCCIÓN

"El establecimiento liberal de la época estaba muerto de la vergüenza por haber puesto fin a la guerra matando tanta gente; por eso viraron al uso pacífico de los radioisótopos, ya que estos no matan a la gente y, por el contrario, curan el cáncer."

Con estas palabras expresadas por Marshall Brucer,⁽¹⁾ los autores proponen una apretada síntesis sobre la Medicina Nuclear, ante la necesidad de agrupar información sobre su descubrimiento, creación y desarrollo de esta especialidad, así como su aplicación en las ciencias médicas, con el propósito de ser referencia para ampliar los conocimientos a residentes, especialistas e interesados en esta materia que revolucionó y aún sigue aportando, a la humanidad en su uso para contribuir a la calidad de vida de la especie humana.

El descubrimiento de los rayos X hace más de un siglo cambió la práctica al hacer posible que médicos y científicos pudiesen ver lo que ocurría dentro del organismo con vida. La Medicina Nuclear es una especialidad médica que utiliza radiotrazadores (radiofármacos), es decir compuestos que contienen material radiactivo, administrados en cantidades pequeñas y suficientemente inocuas que pueden utilizarse para el diagnóstico y tratamiento.

En esta revisión se presenta una apreciación sobre la historia de una especialidad marcada por el decursar de investigaciones y eventos emblemáticos que encarnan la ontología nuclear, una base filosófica para la creación y existencia de principios radioterapéuticos que continúan influyendo en las prácticas clínicas actuales. El paradigma clásico que comenzó con ella nos ha llevado al punto de vista de la teragnóstica molecular actual.

DESARROLLO

El desarrollo de la Medicina Nuclear ha devenido en un recuento del quehacer multidisciplinario de hombres y mujeres, científicos, que en su consagrada actividad han ofrecido las capacidades de evaluación y análisis que contamos en la actualidad en todas las especialidades médicas, desde la cardiología hasta la neuropsiquiatría.

Desde la Medicina Nuclear convencional a la Medicina Nuclear moderna las necesidades que han transformado el horizonte de las investigaciones han sostenido un notable incremento, la Medicina Nuclear moderna es fundamental para la medicina de precisión o personalizada, así que con el descubrimiento de nuevos radiofármacos, sistemas de colimación y software para el procesamiento de imágenes y datos, es posible elegir un tratamiento específico que se adecue al estado de cada paciente o a su predisposición a padecer una enfermedad, que deviene desde los primeros usos de la Medicina Nuclear, Dr. Saul Hertz en la segunda mitad del pasado siglo con el uso del radioyodo, y que hoy se consolida en el enfoque moderno de la teragnóstica actual.

El radioinmunoensayo fue uno de los avances más importantes para la endocrinología y el estudio de la diabetes y la hepatitis, a mediados del siglo XX. En 1959 el trabajo de Berson y Yalow sobre la hormona insulina desvió la atención sobre las moléculas bio y quimioluminiscentes para análisis, y la enfocó en el uso de radioisótopos. Una técnica analítica conocida hasta hoy como radioinmunoensayo (RIA).

La Medicina Nuclear se define como la especialidad médica que utiliza los radionucleidos, isótopos radiactivos, en forma de fuentes no encapsuladas para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médica. Esta disciplina también emplea, las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas de los componentes del núcleo atómico y las técnicas biofísicas afines con los mismos objetivos, mediante la utilización de técnicas no invasivas, seguras y suficientemente inocuas a partir de dosis mínimas de radiación.^(2,3)

El primer acontecimiento relacionado con la imagen médica e inspirador de los futuros esfuerzos que delinearían lo que es hoy el perfil de la Medicina Nuclear, fue el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen, el 8 de noviembre de 1895.⁽⁴⁾ En ese momento nace un nuevo concepto de diagnóstico que permite obtener información de la anatomía y fisiología del cuerpo humano mediante una técnica no invasiva. Debido a su fácil aplicabilidad, el primer uso de los rayos X con fines médicos fue llevado a cabo en febrero de 1896.

La historia de la Medicina Nuclear ha sido engrandecida con los aportes y descubrimientos de grandes científicos expertos en diferentes disciplinas, física, química, ingeniería, medicina. Los aportes multidisciplinarios a esta especialidad médica hacen que sea difícil para los historiadores médicos determinar el nacimiento de la Medicina Nuclear.

Especialidad que nació un poco expósita, sin nombre, aferrada a la Oncología y a la Medicina Interna y dentro de esta a dos subespecialidades, la Endocrinología y la Hematología. Se la llamaba *"uso clínico o aplicaciones humanas de los radioisótopos"*, y la razón por haber escogido esas madrastras era la de que los descubridores de la radioactividad artificial, allá por los años 30 del pasado siglo habían topado primero con el fósforo y el yodo radioactivos que eran los más fáciles de producir, por así decirlo, con las primitivas fuentes de neutrones, mezclas de radium y berilio, o con los nacientes ciclotrones, que cabían en una mesa.⁽⁵⁾

Comenzó estudiando la función de un órgano y hoy estudia el metabolismo celular. Antes, en los finales del siglo XIX los aportes de Antoine Henri Becquerel, en 1896 quien de forma casi ocasional al realizar investigaciones sobre la fluorescencia del sulfato doble de uranio y potasio descubre la radiactividad natural, dando inicio a la era de las radiaciones.⁽⁵⁾ Becquerel recibió el Premio Nobel de Física en 1903. En la misma época, 1898, el matrimonio francés formado por Pierre y María Salomea Sklodowska-Curie, más conocida como Marie Curie encontraron otras sustancias radiactivas. Los Curie descubrieron otros dos nuevos elementos: Radio - ^{226}Ra y el Polonio-210 (^{210}P), este último llamado así en recuerdo de la añorada Polonia de Marie.⁽⁶⁾

Ellos asentaron así las bases de la física nuclear moderna con sus estudios sobre radioactividad, Marie Curie presentó su tesis doctoral en 1903, donde exponía su teoría de la radioactividad, un término que obtuvo para describir los rayos emitidos por el uranio. Demostraron así la existencia de la radiactividad natural.^(7,8)

Considerándose estos acontecimientos la primera piedra para el nacimiento de Medicina Nuclear. Junto con su esposo, recibió la mitad del Premio Nobel de Física en 1903, por su estudio sobre la radiación espontánea descubierta por Becquerel, quien recibió la otra mitad del Premio.⁽⁸⁾ En 1911 recibió un segundo Premio Nobel, esta vez en Química, en reconocimiento a su trabajo en radioactividad.⁽⁹⁾

En 1913 Frederick Soddy concluye que todas las preparaciones radiactivas no eran elementos únicos, sino que algunas de ellas eran variantes de elementos conocidos. En otras palabras, los átomos pueden tener las mismas propiedades químicas pero diferentes propiedades en lo que respecta a la radiactividad. Se introduce así el concepto de isotopía,⁽¹⁰⁾ en 1921 recibió el Premio Nobel de Química por sus contribuciones al conocimiento de la química de las sustancias radiactivas y por sus investigaciones sobre la naturaleza de los isótopos.⁽¹⁰⁾

Rutherford, en 1919, al bombardear nitrógeno con partículas α procedentes de una sustancia radiactiva, provocó la primera reacción nuclear conducente a la producción "artificial" de un isótopo del oxígeno.⁽¹¹⁾ En 1934 (considerada esta fecha como el inicio de la Medicina Nuclear como disciplina), los esposos Irene Curie y Frédéric Joliot, la primera, hija de Pierre y Marie Curie (obtuvo ella el Premio Nobel de Química en conjunto con su marido, Jean Frédéric Joliot, en 1935), estudiando la producción de neutrones al bombardear una lámina de aluminio con partículas alfa provenientes de una preparación de polonio, descubrieron que se formaba un isótopo radiactivo del fósforo, se realizaba así la primera reacción nuclear producida por el hombre, es decir emerge la radiactividad artificial.⁽¹²⁾ Este descubrimiento cambió la tabla periódica, a la que se añadieron más de 400 radioisótopos.

Descubrir que la radiactividad artificial podía ser producida por el hombre supuso un avance fundamental en las aplicaciones médicas de las radiaciones ionizantes. Demostraron la posibilidad de crear isótopos radiactivos de cualquier elemento cuando era necesario utilizarlos, y como se desprende de su discurso de recepción del Premio Nobel, ya aventuraron las posibilidades de su descubrimiento en el campo de la Medicina: "*La diversidad de las naturalezas químicas, la diversidad de las vidas medias de estos radioelementos sintéticos, permitirán sin duda investigaciones nuevas en biología y en fisicoquímica*".⁽¹³⁾

Influyendo de manera decisiva para que en 1937 fuera codescubierto por Emilio Segre y C. Pierre el Tecnecio, elemento 43 de la tabla de Mendeléiev, el cual es usado mundialmente en la actualidad en más de 10 000 hospitales y se realizan unos 30 millones de estudios anuales con este radiofármaco.^(14,15)

Eran aun el fósforo y el yodo radioactivos los más fáciles de producir con aquellas primitivas fuentes de neutrones o con los nacientes ciclotrones. Los grandes reactores, (Enrico Fermi tuvo una participación fundamental en el nacimiento del reactor nuclear, por lo que recibió el Premio Nobel de física en 1938) vendrían después, con la II Guerra Mundial, como parte del Proyecto Manhattan, hasta entonces el proyecto más grande diseñado por el hombre, en 1946, los productos más asequibles de obtener de los gigantescos reactores nucleares dejados por la guerra eran el fósforo y el yodo radioactivos, de ahí la vuelta a las especialidades antes mencionadas, paralela al progresivo y apabullante desarrollo de los aceleradores y bombas de cobalto para tratar el cáncer.⁽⁵⁾

Ya en 1923 los experimentos del químico George de Hevesy, en los que demostró la incorporación de plomo en las plantas, o los del año siguiente cuando estudió la distribución del plomo y el bismuto en los animales, empleando lo que llamó, método de indicadores radiactivos, más tarde denominados trazadores.

Según se cuenta, se le ocurrió medir el espacio acuoso de los animales experimentales diluyendo el material radioactivo por vía endovenosa, mientras él tomaba una taza de café en la cafetería de la universidad en la cual trabajaba. Al diluir el azúcar en su taza, se realizó la conexión inicial que llevó a George Charles de Hevesy, también conocido como Von Hevesy al Premio Nobel por introducir esta fantástica tecnología en biología y medicina. Era el comienzo de la era del radiodiagnóstico que se materializaría en 1924 con su uso en humanos.⁽⁵⁾

George de Hevesy recibió el Premio Nobel en química en 1943 por su trabajo sobre el uso de isótopos como trazadores en el estudio de procesos químicos. Así mismo, Geiger y Müller en 1927 consiguen obtener el primer detector de radiaciones gamma.

Un año antes, en 1926, con los trabajos de Herman Blumgart y Soma Weiss inyectando Bismuto - 214 (²¹⁴Bi) en un brazo, miden la velocidad de circulación de la sangre entre este y el otro brazo, así como la velocidad de la circulación sanguínea en pacientes cardiacos, "*Studies on the velocity of blood flow*", título con el que sería publicado en el volumen IV, número 1 del Journal of Clinical Investigation. Los experimentos se realizaron en el Bastan City Hospital y en el Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Harvard, Estados Unidos.⁽¹⁶⁾

El historiador, doctor Marshall Brucer, médico radiólogo, que fue el padre de la Medicina Nuclear en Oak Ridge, ciudad en la que nació en 1942 el proyecto Manhattan, que daría origen a la bomba atómica, en sus "Viñetas históricas" sugiere que Hevesy debe ser reconocido como el padre de la "Medicina Nuclear", enfáticamente subrayando el segundo término del nombre de la especialidad, en tanto que y Blumgart, también considerado padre de la "Medicina Nuclear", se adscribe al primero de estos términos. En realidad, esta ingeniosa manera de presentarlo es afortunada, pues en ella se resalta que Hevesy tiene más relación con el método trazador y las técnicas nucleares básicas y Blumgart la tiene con sus aplicaciones clínicas y fisiológicas.⁽⁵⁾

En 1929 se crea el primer acelerador de partículas.⁽¹⁷⁾ Año en que el físico Ernest O. Lawrence diseñó el ciclotrón, capaz de comunicar a las partículas subatómicas una energía de hasta 1 200 000 eV, energía suficiente para provocar la desintegración del núcleo atómico y que permitiría en el futuro la capacidad de producir de radioisótopos y radiofármacos. Algunos años más tarde, el físico Lawrence, en 1939 recibió el Premio Nobel de Física.⁽¹⁸⁾

En sus estudios bélicos para el desarrollo de la primera bomba atómica, ofreció a su hermano – el médico John Lawrence– yodo radioactivo, descubierto por Glenn Seaborg y John Livingood en el año 1938 en la Universidad de California, Berkeley, en Boston, Estados Unidos, con lo cual se iniciaron en rigor los primeros estudios en el hombre, con la lógica aplicación del yodo radioactivo para medir función tiroidea.⁽⁵⁾ Ese mismo año Roberts y Evans, y sus colaboradores médicos realizan el primer uso de un elemento radiactivo artificial (¹²⁸I) en medicina, estudios sobre la fisiología tiroidea con radioyodo, mientras Joseph Hamilton, quien formaba parte del grupo médico de aquella universidad, no estaba satisfecho con la corta vida media del yodo – ¹²⁸I) y, en 1938, le pidió a Glenn Seaborg y Jack Livingood que le preparara un isótopo del yodo con vida media de alrededor de una semana, es así que estos últimos descubren el yodo - ¹³¹I) en 1938 al irradiar objetivos de telurio.⁽¹⁸⁾

Hamilton y Soley determinan las curvas de captación del yodo-¹³¹I) por parte del tiroides, a partir de ese momento los descubrimientos y las aplicaciones médicas de los radioisótopos serían incesantes, influyendo de manera extraordinaria que en 1946, la Comisión de Energía Atómica de Estados Unidos comenzó a distribuir públicamente materiales radiactivos artificiales, los cuales habían sido tratados hasta entonces como materiales estratégicos, lo que implicaba una disponibilidad muy limitada hasta entonces.

Durante más de diez años, lo único que hacían los primeros Médicos Nucleares del mundo, eran pruebas tiroideas rústicas, con la captación de yodo – ¹³¹I) con contadores Geiger – Müller.

En sentido estricto, las aplicaciones médicas de los isótopos radiactivos comenzaron en 1938 con la realización de los primeros estudios sobre la fisiología de la glándula tiroides y el uso de radioyodo en forma de yodo-¹³¹I). Al año siguiente, se utilizó por primera vez un radioisótopo artificial en terapéutica, el Fosfato de sodio, Fosforo-32 (³²P), en un paciente con leucemia, y en la década de los años 40 se ampliaron las aplicaciones terapéuticas con el tratamiento del hipertiroidismo y la metástasis del cáncer de tiroides con yodo-¹³¹I). En 1941 Hanh y cols. realizan por primera vez la determinación de los volúmenes sanguíneos con hierro -⁵⁹Fe) y Hertz y Roberts inician los tratamientos metabólicos con radioyodo en el hipertiroidismo.⁽²⁾

Un día de primavera, el 31 de marzo de 1941, un joven doctor del Hospital General de Massachusetts quedó a tomar una copa con una mujer. Aunque parezca una cita, el ambiente era totalmente diferente y nada relajado. El doctor Saul Hertz, médico endocrino, le había preparado un "cóctel "atómico" (término que se acuñó para describir el tratamiento de las enfermedades del tiroides, hipertiroidismo y cáncer) a Elizabeth D., una paciente con síntomas de hipertiroidismo, con la esperanza de curar sus dolencias, ella ingirió valientemente un cóctel de yodo radiactivo, producido por el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT). Dando inicio al tratamiento de esta enfermedad.

Esta cita unió para siempre a la física de partículas y la medicina clínica con el uso del radioyodo como modalidad terapéutica.⁽¹⁹⁾ Así fue que en el 2023 se celebró el 82 aniversario de uso terapéutico del yodo radiactivo. Y es considerada esta la fecha de nacimiento de la primera modalidad teragnóstica en medicina: "El tratamiento con yodo radiactivo para los trastornos tiroideos." También el 31 de marzo se celebra como el Día Mundial de la Teragnóstica, la cual se basa en el uso de trazadores que apuntan a blancos moleculares específicos que se marcan con isótopos radioactivos, utilizando isótopos emisores gamma para imágenes diagnósticas y posteriormente marcar la misma molécula con un emisor beta o alfa y así lograr un efecto terapéutico.⁽²⁰⁾

En 1946, Hertz entró a formar parte de la Sociedad Americana de Investigadores Clínicos por su revolucionario trabajo en el desarrollo de la primera modalidad teragnóstica.⁽²¹⁾ Y en 1949, Hertz fundó el primer servicio de Medicina Nuclear en el Massachusetts Women's Hospital,⁽¹⁸⁾ precursor de La Sociedad Estadounidense de Medicina Nuclear que se creó en Spokane, Washington, Estados Unidos, el 19 de enero de 1954. Su primer evento tuvo lugar en Seattle el 29 y 30 de mayo de 1956, siendo definitivamente aceptada por La Asociación Médica Americana en 1971 como especialidad médica. Por todo ello, Saúl Hertz (Fig. 1) es considerado el pionero de la Medicina Nuclear y el padre de la teragnóstica en medicina, es decir la capacidad de diagnosticar y tratar al mismo tiempo. El éxito de Saúl Hertz con el yodo radiactivo en la tirotoxicosis impulsó una transición perfecta a las investigaciones de Samuel Seidlin con este producto en el cáncer de tiroides.



Fig. 1 Saúl Hertz pionero de la Medicina Nuclear y padre de la Teragnosis.

En marzo de 1943, Samuel Seidlin, endocrinólogo estadounidense nacido en Rusia, en el Hospital Montefiori, de Nueva York, administró la primera dosis de radioyodo a un paciente con cáncer de tiroides metastásico.⁽¹⁸⁾ Bernard Brunstein, vendedor de zapatos de Brooklyn. Paciente que se había sometido a los 30 años a una tiroidectomía total por presentar bocio compresivo subesternal y cuyo estudio anatómico-patológico informó de la presencia de un adenoma maligno.

Tras la tiroidectomía total, el paciente no se encontraba hipotiroideo, todo lo contrario, mantuvo un hipertiroidismo durante más de 15 años, hasta que su estado de salud fue tan caótico que tuvo que ingresar para ser tratado con Lugol, con el fin de bloquear la síntesis de hormonas tiroideas. Sin embargo, su estado clínico no mejoró y fue entonces cuando Seidlin se planteó realizar un tratamiento con radioyodo. Previamente había consultado con Hertz la posibilidad de administrar radioyodo para manejar las metástasis hiperfuncionantes de este paciente, Hertz manifestó su acuerdo, y el día 11 de marzo de 1943, Seidlin le administró la primera dosis de 17 mCi de radioyodo, a la que siguieron otras 15 dosis más, en un intervalo de 22 meses, hasta alcanzar una dosis acumulada de 268 mCi.

Tras la primera dosis, el paciente empezó a experimentar una gran mejoría clínica, que progresivamente aumentó con las sucesivas dosis. Este caso ganó gran notoriedad y fue publicitado en medios nacionales e internacionales.⁽¹⁸⁾ JAMA publicó en 1946 el éxito del primer tratamiento con radioyodo en cáncer de tiroides metastásico. Colocó el tratamiento con yodo radiactivo como la modalidad central para el manejo del cáncer de tiroides "diferenciado", siendo este el primer enfoque radiofarmacéutico terapéutico realizado.⁽¹⁸⁾

En 1951, el yodo-131(¹³¹I) fue el primer radiofármaco aprobado por The Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de enfermedades tiroideas, y aún hoy es ampliamente utilizado, sus facilidades de producción, vida media, adecuada (ocho días) y energía, lo hacen ideal para el uso médico.⁽¹⁸⁾

Por lo que se puede afirmar que el radioyodo es un agente terapéutico clásico pionero en la aplicación en la Medicina Nuclear.

Al tratamiento con Medicina Nuclear también se le llamaría terapia de radionúclidos receptores peptídicos, radioterapia dirigida, terapia con radionúclidos, Medicina Nuclear terapéutica y enfoque terapéutico para tratar el cáncer, como conocemos hoy.

La utilización de radioelementos se convirtió en la base de la exploración funcional y en el origen de valiosas técnicas diagnósticas. Las técnicas de imagen funcional se centrarían en la función de órganos, tejidos o células, es decir su metabolismo. Estas técnicas son la gammagrafía, la tomografía por emisión de positrones (PET) con o sin escáner asociado.

El despegue actual de la Medicina Nuclear no solamente se debió al uso de las Gammacámaras y las computadoras, sino que fue de la mano con la Radiofarmacia, que ha descubierto, diseñado y producido nuevos radiofármacos. Se han desarrollado más de 100 de estos utilizando para ello radioisótopos producidos en reactores nucleares de investigación o en ciclotrones. Ha permitido a la Medicina Nuclear obtener imágenes simples, de baja morbilidad y que aportan una valiosa información que no puede obtenerse con otros medios. Con la introducción de nuevos radiofármacos se observa una tendencia a aplicar tratamientos de Medicina Nuclear en patologías cancerosas de incidencia más elevada (linfomas, próstata) que aquellas en las cuales se ha realizado por años (cáncer de tiroides, tumores neuroendocrinos).⁽²²⁾

La mayor área de desarrollo actual de la Medicina Nuclear terapéutica continúa dándose en el empleo monoterapéutico de radiofármacos nuevos o ya disponibles en estudios preclínicos o de fase I y en menor medida de fase II.

La necesidad de un soporte tecnológico que permita el uso de estos recursos necesariamente consagra la investigación dirigida también hacia la tecnología y fundamentalmente, a la tecnología instrumental o física, con impacto directo específicamente en la tecnología médica, definida también como *"la utilización del conocimiento científico para especificar las formas de hacer las cosas de una manera reproducible"*,⁽⁵⁾ el primer Contador de Centelleo fue construido por Cassen, en la Universidad de California, Los Ángeles, en 1950,⁽²⁾ permitiendo reflejar en el organismo por primera vez las imágenes de un radioisótopo administrado a un paciente. Posteriormente en 1951 Red y Libby crean el Gammógrafo o Scanner para que realicen las primeras gammagrafías con oro coloidal radiactivo.⁽²³⁾

Hasta estas fechas los profesionales que trabajaban en este campo se les conocía como *"Especialistas en Medicina Atómica"*, fue en el LII Congreso de la American Röntgen Ray Society, año 1952, que el doctor Reynolds, propone y se acepta el nombre de Medicina Nuclear para esta especialidad médica. Harpert y Lathrop en 1962 introducen el tecnecio - 99^m (^{99m}Tc) como trazador en Medicina Nuclear ⁽²⁾, elemento de importancia crucial para esta especialidad, que se utilizaría en más del 80 % de los estudios in vivo y hasta el día de hoy sigue siendo el isótopo radiactivo más utilizado en Medicina Nuclear convencional.

Sería en la década del 60, específicamente, en el año 1962 que se desarrolla el sistema generador para producir Tecnecio - 99^m (^{99m}Tc) convirtiéndolo en un método práctico para su uso médico. En la década de los años 1970 la mayoría de los órganos del cuerpo podían visualizarse mediante procedimientos de Medicina Nuclear.

En 1956 Anger concibió la Gammacámara con 19 tubos fotomultiplicadores, nace entonces la Medicina Nuclear moderna,⁽²⁾ en 1961 con la patente de la cámara Anger o Gammacámara, que sería industrializada en 1964, gracias a la colaboración de profesionales de la óptica y la electrónica, físicos y médicos, en coincidencia con la producción del tecnecio - 99^m (^{99m}Tc), radioisótopo artificial emisor de radiación gamma, de características físico-químicas ideales tanto para el equipo detector como para su uso en pacientes y para la síntesis de numerosos radiotrazadores.

La Gammacámara, dispositivo electrónico que revolucionó la especialidad, fue un ejemplo precursor de lo que sería una constante en la especialidad de Medicina Nuclear: la multidisciplinariedad. Se realizarían con él los *"estudios dinámicos"* que consisten en seguir el paso de un bolo radiactivo por una estructura vascular hasta su entrada en un órgano, obteniéndose entonces la capacidad de adquirir información cuantitativa de un órgano o sistema, unos de los aportes más significativos de la especialidad en la práctica del diagnóstico en medicina.

Resaltan otros resultados como la utilización del contador de cuerpo entero por Oberhausen en 1968, la introducción de un ordenador con software específico en 1969, el diagnóstico tumoral con galio - 67 (⁶⁷Ga) en 1970 y la introducción posterior de las Gammacámaras rotatorias para la realización de SPECT,⁽²⁾ (Single Photon Emission Computed Tomography) y PET (Positrón Emission Tomography), lo cual potenció las indicaciones clínicas. A partir de los años 90s se utiliza el nombre imagen molecular o funcional para denominar los métodos de imágenes que exploran procesos bioquímicos y funciones biológicas, in vivo, a nivel celular y molecular.⁽²⁴⁾ A partir de los años 60, el desarrollo de la Medicina Nuclear es imparable.

El desarrollo de la tecnología con relación a los sistemas de Tomografía por Emisión de Positrones, PET, se remonta a la década del cincuenta. Sus precursores fueron Wrent, quien en 1951 sugirió el uso de estos equipos; dos años más tarde, en 1953, Brownell y Sweet describieron el primer dispositivo. Pero no fue hasta 1975, luego de diversos estudios técnicos, en los que se destacan Ter-Pogossian y Phelps, que describieron las bases de lo que llegarían a ser los modernos equipos PET. Al inicio del siglo XXI, la PET se encuentra posicionada como una herramienta fundamental en el ámbito del diagnóstico por imágenes, lo que permitió el comienzo a la subespecialidad de las imágenes moleculares en la Medicina Nuclear, con aplicaciones clínicas en creciente reconocimiento y, sin duda, su necesidad cada vez es mayor.⁽²⁵⁾

El primer tomógrafo PET/CT, diseñado por D. Townsend, fue introducido para el uso clínico en 1998. Tras el desarrollo de diversos prototipos, en 1999 se comercializó el primer tomógrafo SPECT/CT y en 2001 el primer PET/CT.⁽²⁶⁾

Es ineludible, al intentar hacer una reseña de la Medicina Nuclear, destacar el extraordinario papel que el radioinmunoanálisis ha ofrecido durante estas últimas décadas. El radioinmunoensayo fue uno de los avances más importantes para la endocrinología y el estudio de la diabetes y la hepatitis, a mediados del siglo XX. En la mayoría de los hospitales las técnicas de RIA están sólidamente establecidas desde hace muchos años. En 1959 el trabajo de Berson y Yalow sobre la hormona insulina desvió la atención de las moléculas bio y quimioluminiscentes para análisis y la enfocó en el uso de radioisótopos en una técnica analítica conocida como radioinmunoensayo (RIA).⁽²⁷⁾

Trabajando en un viejo armario de conserje como laboratorio, el equipo de Rosalyn Yalow y Solomon Berson realizó investigaciones innovadoras en técnicas para la detección temprana de enfermedades, incluido el radioinmunoensayo, por el que Yalow recibió el Premio Nobel. En 1977, Yalow recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por el desarrollo de RIA por parte de ella y Berson, aplicado al rastreo de hormonas en el cuerpo. Dado que los Premios Nobel sólo se otorgan a los vivos, Yalow recibió el premio sin Berson, quien murió en 1972. Lo compartió con otros dos científicos, que fueron honrados por su trabajo sobre la producción de hormonas en el cerebro.

Se transformaba así en la primera mujer nacida en Estados Unidos en recibir este galardón en alguna área científica, y la segunda en el mundo en este campo específico, después de Gerty Cori, en 1947. Además de recibir el Premio Nobel, fue la primera mujer en recibir el Premio Albert Lasker de Investigación Médica Básica (1976), y en 1988 recibió la Medalla Nacional de Ciencias de manos del presidente Ronald Reagan.⁽²⁸⁾

El programa nuclear cubano se remonta a los años 40 y 50 del pasado siglo, con el empleo, principalmente en la medicina, de las fuentes radiactivas, equipos de radioterapia y de las técnicas nucleares en otras esferas.⁽²⁹⁾

En la década del 50, se realizan los primeros tratamientos con yodo y fósforo radiactivos para el cáncer. A partir de los años 90, el trabajo coligado de físicos nucleares, radioquímicos, físicos médicos, radiobiólogos y el personal de las instituciones de la salud afines, propició importantes logros en la producción y utilización de radiofármacos y en la Medicina Nuclear, la terapia con fuentes abiertas.^(29,30)

El Centro de Isótopos (CENTIS) es la expresión de más de 50 años de investigación, desarrollo, innovación y gestión en las aplicaciones nucleares del país. Más de 10 000 instituciones en el mundo aplican radioisótopos para usos médicos y la mayoría de los procedimientos (sobre el 90 %), son para diagnóstico. Anualmente se realizan 35 millones de procedimientos "in vivo" y se estima que en los países desarrollados una de cada dos personas se beneficia con procedimientos de Medicina Nuclear durante su vida. La inauguración de sus instalaciones fue el 14 de diciembre de 1995.

A mediados de los 60, se crea el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), casi tres lustros después del primer procedimiento de Medicina Nuclear que se reporta en Cuba, relacionado con la aplicación de un radiofármaco de Tecnecio.⁽³⁰⁾ Desde finales de los 60 se instalan diversos Renógrafos, Captadores de yodo y Gammatopógrafos como parte de los servicios de Medicina Nuclear del sistema de salud pública. En instituciones médicas se formulaban y aplicaban radiofármacos desarrollados "in house" comenzando con la experiencia del macroagregado de albúmina marcado con Tecnecio en el INOR en 1966.

En 1981 se instala la primera Cámara Gamma en el Departamento de Medicina Nuclear del INOR,⁽³⁾ tecnología que se extiende por el país hasta mediados de los 90, lográndose establecer 23 servicios de Medicina Nuclear, 11 de ellos en la capital. El 25 de mayo de 2016 en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) se realizaba el primer diagnóstico con tecnología PET-CT en Cuba,⁽³¹⁾ y en ese año se obtienen las primeras experiencias en el país en la realización de Gammagrafía de Receptores como imagen metabólico-molecular (Gammagrafía de Receptores de Somatostatina, GRS), DOTA-péptidos con enlazamiento específico a los receptores de somatostatina.⁽³²⁾

En el 2017 dan inicio a los estudios de PET-CT con producto importado, en diciembre del mismo año termina la instalación del primer y único hasta el presente, Ciclotrón del país, ubicado en el hospital CIMEQ de La Habana, al que la Dirección de Seguridad Nuclear otorga la Licencia de Operación en 2021, y el CECMED la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas ese mismo año.⁽³³⁾

Ya desde enero de 2019 se venía ejecutando el proceso de diseño y estandarización de la cadena productiva del primer radiofármaco PET del país, la Fludesoxiglucona (^{18}F - FDG), siendo la primera incursión en Cuba en la producción de radiofármacos positrónicos marcados con un radionucleido obtenido en un Ciclotrón.

En 2023 reinicia la puesta en marcha en el Centro de Isótopos (CENTIS) un moderno sistema de tomografía por emisión de positrones y computarizada que contribuirá al desarrollo de nuevos fármacos. Se trata del SPECT/PET/CT AnyScan, sistema híbrido de última generación con integración de imágenes de triple modalidad, combinando las técnicas de Medicina Nuclear de tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) con las de radiología: tomografía computada (CT), impactando especialmente al ámbito oncológico y en los procesos de desarrollo de nuevos fármacos y tratamientos médicos.

En consecuencia, de las políticas de desarrollo de la dirección del estado cubano, y particularmente del Ministerio de Salud Pública (Minsap), en la provincia de Pinar del Río, se instaura en el año 1981 un departamento de Medicina Nuclear con la apertura de la Unidad Oncológica, como un departamento anexo al Hospital Clínico Quirúrgico Docente "León Cuervo Rubio", y años más tarde, al Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Equipado con un Gammatopógrafo rectilíneo, un Renógrafo de dos canales, un detector de un canal utilizado para captación de yodo - ^{131}I y exámenes hematológicos, así como el laboratorio de Radiofarmacia.

Se contaba con un equipamiento de tecnología húngara, que permitía realizar diferentes técnicas como: volemiás y eritroferrocínica, estudios hematológicos. En radiofarmacia se preparaba y se realizaba el control de calidad a radiofármacos para gammagrafías de las diferentes localizaciones (cerebro, huesos, riñones, hígado, bazo, entre otros). Logrando durante el primer año a realizar 670 investigaciones a pacientes.

En el 1990 entra en funcionamiento el laboratorio de Radioinmunoanálisis (RIA), como continuación de la actividad de radiofarmacia, con un equipo pozo contador que permitía ser calibrado para diferentes radiofármacos con el uso del yodo 125 (^{125}I) para estudios in vitro, así se comenzó a realizar tiroglobulina como primer marcador tumoral para seguimiento a pacientes con carcinoma folicular y papilar del tiroides.

En 1992 ya se utilizan otros marcadores que permitían el seguimiento a pacientes con enfermedad maligna de mama (Ca15.3), ovario (Ca125), colon y recto (Ca19.9), y próstata a través del antígeno prostático específico (PSA), coadyuvando este último además al diagnóstico de cáncer de próstata.

Ya en el año 1994 se realizan los primeros marcadores hormonales relacionados con la glándula tiroides, hasta que en 1996 se extiende al resto de las hormonas hipofisarias y sexuales.

De estas prácticas. por concepto de estudios gammagráficos, se llegaron a realizar 3363 estudios anuales como promedio.

En el 2004 se decide por parte del Centro Nacional de Seguridad Nuclear retirar la Licencia Institucional para la realización de la Práctica de Medicina Nuclear en el Centro Oncológico de Pinar del Río, por carecer del equipamiento necesario relacionado con la protección radiológica, se desarticuló el funcionamiento, luego su propia existencia y en consecuencia el desarrollo de la especialidad en el territorio.

Hoy solo presta servicio un pequeño laboratorio de radioinmunoanálisis (RIA) que no cuenta con los estándares óptimos de calidad internacionales previstos para esta actividad, en espera de la ejecución del proyecto constructivo que ostenta demostrados niveles de excelencia en su diseño (32 planos ejecutivos y 1 plano general) que permitiría inicialmente, con el equipamiento tecnológico que dispone nuestro país abordar algunas líneas asistenciales, y con toda seguridad venciendo los enormes obstáculos se nos imponen, escalar en la adquisición del equipamiento que colocaría ese servicio en capacidades resolutivas de necesidades hoy muy demandadas por nuestro sistema de salud y en definitiva, nuestro pueblo para quien trabajamos.

CONCLUSIONES

Se expone la historia evolutiva de la especialidad desde los pioneros de la Medicina Nuclear y de la Teragnosis, los descubridores del uso del radioyodo para las aplicaciones médicas, las principales figuras que participaron en su desarrollo científico, de las cuales no pocos recibieron el Premio Nobel en sus respectivos campos de investigación, concluyendo con la breve historia, y necesitada presencia de esta actividad asistencial en Pinar del Río, un material útil, disponible para consulta e incentivo para su desarrollo, destinado a profesionales, estudiantes e interesados en el tema del perfil que facilite su ampliación.

Conflicto de Intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Otero Ruiz E. "La Medicina Nuclear" Temprana historia y reminiscencias temporales. Revista MEDICINA [Internet]. 2022 [citado 08/11/2023]; 24(3): 226-31. Disponible en: <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/60-8>
2. Ramírez Alberto P. Historia de la Medicina Nuclear. Medicina Balear [Internet]. 1996 [citado 08/11/2023]; 11(1): 19-22. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6364212>
3. Curso de Operadores de instalaciones radiactivas. Módulo Medicina Nuclear (IR_OP_MN): Aplicaciones de las fuentes no encapsuladas en un servicio de Medicina Nuclear [Internet]. Madrid, España: CIEMAT; 2015 [citado 08/11/2023]. Disponible en: https://csn.ciemat.es/MDCSN/recursos/ficheros_md/1327592160_4122009122827.pdf
4. Rojas YC, Fernández OI, Elías NL. Desarrollo de las altas tecnologías en Cuba y la formación del Tecnólogo en Imagenología y Radiofísica Médica. Revista Referencia Pedagógica [Internet]. 2022 [citado 08/11/2023]; 10(3): 391-404. Disponible en: <https://rrp.cujae.edu.cu/rrp/article/view/314>
5. Herrera SA, Paris GD, Camacho SK, García HM. Apuntes sobre Historia de la Oncología en Cuba. Rev Méd Electrón [Internet]. 2020 [citado 08/11/2023]; 42(6): 2691-2701. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=106373>
6. Canitrot CH. Tecnología Médica: el advenimiento de un cambio radical en la Medicina. Cuadernos médico sociales. 1981; 16: 1-7.
7. Skromne KG. Medicina Nuclear. Desarrollo histórico e impacto en la salud. Rev Hosp Jua Mex [Internet]. 2010 [citado 08/11/2023]; 77(4): 295-7. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=42411>
8. García PD, García BC. Marie Curie, una gran científica, una gran mujer. Revista Chilena de Radiología [Internet]. 2006 [citado 08/11/2023]; 12(3): 139-45. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082006000300008&script=sci_arttext&tlng=pt
9. Heyl V. Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica [Internet]. Chile: CONICYT; 2023 [citado 09/11/2023]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/publicacion/15879/comision-nacional-de-investigacion-cientifica-y-tecnologica>
10. Naguel MC. Frederick Soddy: de la alquimia a los isótopos. ACS Publication [Internet]. 1982 [citado 09/11/2023]; 59(9): 739. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ed059p739>
11. Longair M. Rutherford and the Cavendish laboratory. Journal of the Royal Society of New Zealand [Internet]. 2021 [citado 09/11/2023]; 51(3-4): 444-66. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03036758.2021.1885452>

12. Rodríguez H. Irène Joliot Curie una científica genial a la sombra de sus padres [Internet]. National Geographic España; 2022 [citado 09/11/2023; actualizado 2023 Jul 23]. Disponible en: https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/irene-joliot-curie-cientifica-genial-a-sombra-sus-padres_18875
13. Merle-Béral H. Las mujeres Premio Nobel en Química. Irène Joliot-Curie y la radiactividad artificial. UNED [Internet]. 2006 [citado 09/11/2023]; (6): 88-96. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2218690>
14. Cruz AJ. The production of radiopharmaceuticals at the Isotope Center. Revista Nucleus (Havana) [Internet]. 2014 Jul-Dic [citado 09/11/2023]; (56): 27-30. Disponible en: https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:46062956
15. Duatti A. Radioisotopes and radiopharmaceuticals series No. 1 [Internet]. Viena: International Atomic Energy Agency; 2009 [citado 09/11/2023]. Disponible en: <http://www.iaea.org/Publications/index.html>
16. S, Blumgart H. From the Thorndike Memorial Laboratory. J Clin Invest [Internet]. 1927 [citado 09/11/2023]; 4(1): 1-13. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.58.1507.392.b>
17. Varela J. El primer acelerador de partículas; el ciclotrón de Lawrence. Revista Física [Internet]. [citado 09/11/2023]. Disponible en: <https://ahombrosdegigantescienciaytecnologia.wordpress.com>
18. Pilar T, Talavera Paloma G. Evolución del tratamiento radioyodo en el carcinoma diferenciado de tiroides. Revista ORL [Internet]. 2022 Abr [citado 09/11/2023]; 13(2): 97-109. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S2444-79862022000300001&script=sci_arttext
19. Fredeic H. "Celebrating Eighty Years of Radionuclide Therapy and the Work of Saul Hertz," J Appl Clin Med Phys [Internet]. 2021 [citado 09/11/2023]; 22(1): 4-10. Disponible en: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acm2.13175>
20. Pérez Artacho B, Martínez Soler G. Teragnosis: un nuevo concepto en el tratamiento del cáncer. Ars Pharm [Internet]. 2010 [citado 09/11/2023]; 51(supl3): 177-81. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/26418>
21. Jowel Joel D. Una historia de la Sociedad Estadounidense de Investigación Clínica. La revista de investigación clínica [Internet]. 2009 [citado 09/11/2023]; 119(4): 682-97. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/acerca-de-nosotros/acerca-de-la-american-society-clinical-oncology-sociedad-estadounidense-de-oncolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica>
22. Gaspar M. Los radiofármacos para tratar el cáncer ganan terreno en Asia gracias al OIEA. Boletín del OIEA [Internet]. 2019 [citado 09/11/2023]; 60(3). Disponible en: https://www.iaea.org/sites/default/files/publications/magazines/bulletin/bull60-3/6030607_es.pdf
23. Velázquez A. Una revisión de la Medicina Nuclear convencional [Internet]. Honduras: Escuela Física; 2020 [citado 08/11/2023]. Disponible en: <https://fisica.unah.edu.hn/dmsdocument/9291-una-revision-a-la-medicina-nuclear-convencional-2020-pdf>
24. Chain Y, illanes L. Radiofármacos en Medicina Nuclear Fundamentos y aplicación clínica. Editorial Universidad de la Plata; 2015.

25. Bosch E. Sir Godfrey Newbold Hounsfield y la tomografía computada, su contribución a la medicina moderna. Rev Chil Radiol [Internet]. 2004 [citado 08/11/2023];10(4): 183-5. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082004000400007
26. Rodríguez Carmiña G, Martínez Ivon M. Ventajas del método de quimioluminiscencia frente al de radioinmunoanálisis. Visión Científica [Internet]. 2009 [citado 08/11/2023]; 1(2):60-8. Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/pdf/vc/v1n2/v01n2a10.pdf>
27. Yalow, la biofísica testaruda que descubrió cómo medir la insulina en la sangre y ganó un Nobel por ello. Vidas Científicas [Internet]. Mujeres con Ciencia; 2019 [citado 08/11/2023]. Disponible en: <https://mujeresconciencia.com/2019/09/19/rosalyn-yalow-la-biofisica-testaruda-que-descubrio-como-medir-la-insulina-en-la-sangre-y-gano-un-nobel-por-ello/>
28. Díaz Balar FC. La física nuclear en Cuba: apuntes para una historia. Revista Nucleus (Habana) [Internet]. 2015 [citado 08/11/2023]; 5(1): 1-16. Disponible en: <http://nucleus.cubaenergia.cu/index.php/nucleus/article/view/595/462>
29. Pijuan SP. Isotopes Center: continuity, presence and projections in its 15 Anniversary. Nucleus (Habana) [Internet]. 2012 Jul-Dic [citado 08/11/2023]; (52). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-084X2012000200002
30. Primer caso de PET-CT en Cuba [Internet]. La Habana: Agencia de Energía Nuclear y Tecnología de Avanzada; 2016 [citado 08/11/2023]. Disponible en: <https://aenta.cu/primer-caso-de-pet-ct-en-cuba/>
31. Oliva González JP, Martínez Ramírez A. Somatostatin receptor scintigraphy with ⁶⁸Ga -DOTATATE PET/CT: initial experience in Cuba. Nucleus [Internet]. 2017 Jul-Dic [citado 08/11/2023]; (62). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-084X2017000200004
32. Reyes Leonardo G, Zorrilla José M. Selección de un ciclotrón para la producción de radionúclidos de uso en Medicina Nuclear. Experiencia cubana. Nucleus [Internet]. 2017 Jul-Dic [citado 08/11/2023]; (62). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-084X2017000200006&script=sci_arttext
33. AENTA. Otorgan licencia de operación del ciclotrón instalado en el CIMEQ [Internet]. La Habana, Cuba: AENTA; 2021 [citado 09/11/2023]. Disponible en: <https://aenta.cu/otorgan-licencia-de-operacion-del-ciclotron-instalado-en-el-cimeq/>