

PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS EMISORES DE POSITRONES PARA PET

J. M^a MARTÍ-CLIMENT - I. PEÑUELAS

En Medicina Nuclear se utilizan radionúclidos de origen artificial emisores de radiaciones ionizantes. Los dispositivos y métodos usados para producir radionúclidos incluyen: reactores nucleares, aceleradores de partículas (lineales, ciclotrones...) y generadores.

En la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) los radionúclidos se desintegran emitiendo positrones. Los más utilizados son los que se obtienen por medio de un ciclotrón (^{18}F , ^{15}O , ^{13}N y ^{11}C), aunque también se pueden obtener por medio de un generador padre/hijo. En este artículo se describe el funcionamiento del ciclotrón así como los parámetros que lo caracterizan.

In Nuclear Medicine artificial radionuclides that produce ionizing radiation are used. Machines and methods employed to produce these radionuclides include: nuclear reactors, particle accelerators (linear, cyclotrons...) and generators.

Positron Emission Tomography (PET) requires positron-emitting radionuclides. The most used (^{18}F , ^{15}O , ^{13}N y ^{11}C) are produced by means of a cyclotron, although others can be obtained by a generator. The principle of operation of the cyclotron is described.

INTRODUCCIÓN

En Medicina Nuclear se utilizan radionúclidos de origen artificial emisores de radiaciones ionizantes. Los radionúclidos se obtienen bombardeando núcleos de átomos estables con partículas subatómicas (neutrones, protones, etc.) causando reacciones nucleares y convirtiendo núcleos estables en inestables (radiactivos). Los dispositivos y métodos usados para producir radionúclidos incluyen: reactores nucleares, aceleradores de partículas (lineales, ciclotrones...) y generadores.

En la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) los radionúclidos se desintegran emitiendo positrones. Los radionúclidos más utilizados son los que se obtienen por medio de un ciclotrón (^{18}F , ^{15}O , ^{13}N y ^{11}C), aunque también se pueden obtener por medio de un generador padre/hijo ($^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ y $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$). Todos ellos están

caracterizados por un período de semi-desintegración ultracorto, que oscila entre los 1,2 minutos del ^{82}Rb y los 109,6 minutos del ^{18}F . Este hecho determina la proximidad entre el tomógrafo y el centro productor de isótopos (ciclotrón y/o generador). En este artículo se describe el funcionamiento del ciclotrón así como los parámetros que lo caracterizan.

DISEÑO DEL CICLOTRÓN

El primer ciclotrón fue concebido por el físico Ernest O. Lawrence en 1930 (1). El ciclotrón es un acelerador cíclico, en el cual una partícula cargada puede recibir una serie de aceleraciones pasando muchas veces a través de una diferencia de potencial relativamente pequeña, manteniéndose circular la trayectoria de la partícula al aplicar un campo magnético adecuado.

La fuerza que actúa sobre una partícula de masa m y carga q que está sometida a un campo eléctrico (E) y a otro magnético (B) viene dada por la fórmula de Lorentz:

$$\vec{F} = q (\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B})$$

Siendo la fuerza centrípeta igual a la debida al campo magnético

$$m v^2 / r = q v B$$

donde r es el radio de curvatura de la órbita.

La velocidad angular ($\omega = v/r$) será:

$$\omega = (q/m) \cdot B$$

independiente de la velocidad lineal (v) y del radio de rotación. Así, el tiempo que tardará la partícula en dar una vuelta sólo dependerá del campo magnético y de las características de la partícula (carga y masa). En estas condiciones, seguirá una trayectoria circular con un radio determinado por su velocidad lineal, pero la velocidad angular será independiente de la velocidad o energía cinética que tenga. Por ello, los ciclotrones utilizarán los campos magnéticos para girar las partículas y mantenerlas en su interior.

Un ciclotrón es una cavidad cilíndrica dividida en dos mitades en forma de "D" aisladas eléctricamente una de otra y situadas en un campo magnético uniforme paralelo a su eje y perpendicular al campo eléctrico. En el espacio entre las "des" se aplica una diferencia de potencial alterna, por estar conectadas a un oscilador de radiofrecuencia (RF). En el centro de dicho espacio se encuentra una fuente de iones (figura 1). En un ciclotrón de iones negativos, éstos son generados al aplicar un arco de corriente en una chimenea que ioniza el gas de partículas que formarán el haz (protones o deuterones).

El campo eléctrico (diferencia de potencial) acelera a las partículas cargadas en el espacio "inter-D", pero no en el interior de las "des" debido a que en ellas no hay campo eléctrico (las paredes metálicas son conductoras y protegen a las partículas de las fuerzas eléctricas). El campo magnético hace que los iones describan órbitas circulares con un radio que depende de la velocidad lineal, pero con una velocidad angular constante ($\omega = qB/m$). Será preciso que cuando los iones salgan de la

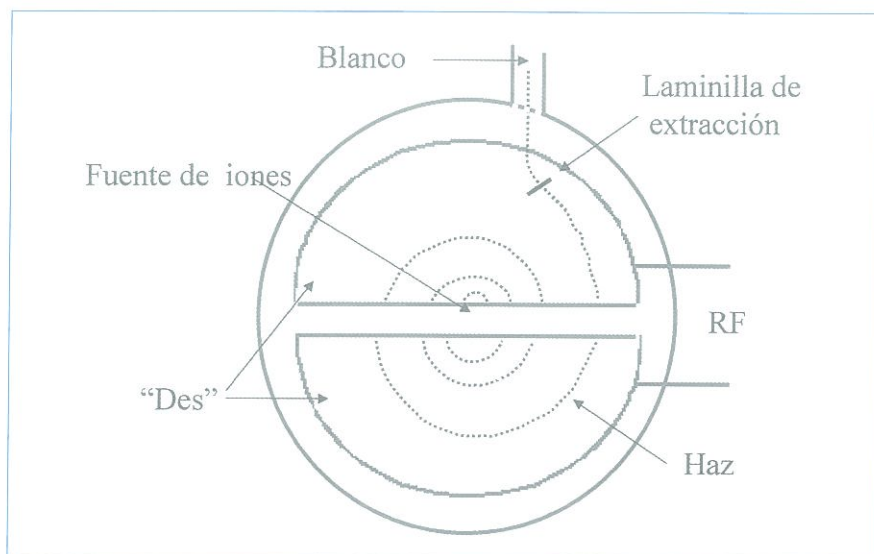


Figura 1. Diagrama del funcionamiento de un ciclotrón.

"D" se encuentren el campo eléctrico con la polaridad invertida; es decir, en resonancia con el propio movimiento circular de los iones. La diferencia de potencial entre las "des" deberá oscilar con una frecuencia igual a la frecuencia de giro de los iones (ω). La partícula volverá a recibir una pequeña aceleración en el espacio "inter-de". La semicircunferencia que describirá a continuación será de radio mayor (al tener más velocidad o energía cinética), pero con la misma velocidad angular. El proceso se repite sucesivas veces hasta alcanzar un radio máximo y una energía cinética máxima. La condición de resonancia (frecuencia de giro igual a la frecuencia de oscilación del campo) hace que la energía de la partícula aumente. Por otro lado, el campo magnético disminuye abruptamente en el borde de las "des", permitiendo que las partículas escapen a través de una abertura y de un deflector eléctrico.

La relación entre la frecuencia de la RF y la frecuencia de rotación de la partícula es lo que se llama el armónico. Para la aceleración de deuterones suele emplearse el armónico 4 (cuatro ciclos completos de radiofrecuencia por cada 360° de rotación de la partícula en el ciclotrón), mientras que los protones suelen acelerarse en el armónico 2.

Antiguamente los ciclotrones aceleraban iones positivos; sin embargo, actualmente aceleran iones negativos, siendo más simple el procedimiento de extracción del haz para hacerlo incidir en el blanco. En éstos únicamente se requiere una fina lámina de carbono (laminilla de extracción o *stripper foil*)

que arranca los electrones a los iones negativos acelerados. En ese momento, la fuerza del campo magnético será en sentido contrario, al tener los iones carga positiva, dirigiéndolos hacia fuera de la cavidad. La utilización de ciclotrones de ion negativo posibilita además el bombardeo simultáneo de dos blancos, permitiendo producir dos radionúclidos a la vez.

La energía cinética del ión acelerado vendrá dada por

$$E = \frac{1}{2} m v^2 = \frac{r^2 q^2 B^2}{2 m}$$

La radiofrecuencia y el campo magnético requeridos para acelerar las partículas dependen de la masa de éstas. Al aumentar la velocidad de la partícula se produce un aumento de su masa relativista, precisándose una variación del campo magnético o de la frecuencia; por ello, y con el propósito de simplificar el diseño de los ciclotrones de aplicación hospitalaria, los protones no se aceleran normalmente a más de 20

MeV (2). Estos ciclotrones emplean como partículas aceleradas a protones o deuterones (cuyo núcleo está constituido por un protón y un neutrón). Si el acelerador permite generar tanto haces de protones como haces de deuterones, la energía de los deuterones será la mitad que de los protones para un mismo radio de extracción del haz.

CARACTERÍSTICAS DE LOS CICLOTRONES

Las partículas utilizadas en el ciclotrón serán básicamente protones o deuterones, acelerados a distinta energía para bombardear un blanco de un isótopo estable de distintos elementos, produciéndose la reacción nuclear deseada. La elección del ciclotrón determinará la partícula acelerada, así como su energía máxima. Al incrementar ésta, el número de reacciones nucleares posibles aumenta, abriéndose nuevas vías (tabla 1), siendo además mayor la producción del radionúclido.

El ciclotrón, constituido por la cavidad, el sistema de electroimanes que generan el campo magnético y el sistema de radiofrecuencia, dispone de una serie de subsistemas como: la fuente de iones, el dispositivo de extracción del haz, el sistema de vacío, los sistemas de refrigeración (por agua y por helio), los sistemas de medida de la intensidad del haz, el sistema de funcionamiento de los blancos (que permiten su carga y descarga), el sistema hidráulico y el sistema control de funcionamiento entre otros (figura 2).

En el diseño de los ciclotrones destacan diversos aspectos técnicos de interés:

- El ciclotrón puede acelerar **iones positivos o negativos**. Los ciclotrones de ión negativo tienen un diseño, operación y mantenimiento más sencillo, siendo considerados "máquinas frías" al no precisar un campo magnético focalizador para la extracción del haz. Además, permiten obtener dos haces simultáneos e integrar módulos de radioquímica, aunque precisan de un

Tabla 1.
Reacciones de producción de radionúclidos emisores de positrones en función del nivel del ciclotrón (energía de aceleración de los protones y deuterones) (3)

Nivel I (8 MeV p)		Nivel II (16 MeV p, 8 MeV d)		
$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	$^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	$^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$	$^{10}\text{B}(d,n)^{11}\text{C}$
$^{13}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$		$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	$^{13}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$	$^{12}\text{C}(d,n)^{13}\text{N}$
$^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$		$^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	
$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$		$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	

vacío superior a los de ion positivo (4). Por otro lado, los ciclotrones de ion positivo son sistemas más antiguos, de elevado costo y manejo complicado.

- En los **aceleradores de partícula múltiple** es necesario que, al realizar el cambio de tipo de partícula acelerada, la interrupción de la producción sea la menor posible.

- La **disipación de calor** en las láminas o ventanas por las que se extrae el haz de la cavidad impone restricciones en su diseño, ya que también sirven para aislar el vacío. Además, el sistema de vacío debe estar protegido contra la rotura de dichas laminillas.

- El **sistema de vacío** suele estar formado por varias bombas que permiten obtener en la cavidad del ciclotrón un vacío de hasta $8-9 \times 10^{-7}$ mbar. Éste es uno de los subsistemas principales del ciclotrón puesto que de su buen funcionamiento depende el rendimiento general del equipo. Es por lo tanto muy importante que el sistema funcione adecuadamente y que las pequeñas fugas de vacío se puedan detectar y reparar lo más rápidamente posible. Por otro lado, debe observarse que el vacío para los ciclotrones de ion negativo debe ser superior a los ciclotrones de ion positivo.

- La **forma del haz** que emerge del ciclotrón (aproximadamente rectangular) debe ser optimizada. Así, las formas cilíndricas o cónicas serán más ventajosas, precisándose de focalizadores magnéticos cuya complejidad determina la calidad de la forma del haz. Por otro lado, el haz deberá ser de **sección uniforme**, ya que variaciones en el flujo de 10 a 10^4 pueden causar la rotura de las laminillas por no ser suficientemente rápida la disipación de calor. La medida del perfil del haz se suele realizar midiendo la activación de las laminillas.

- La forma del **blanco** se diseñará para maximizar el uso del haz. Además, el haz debe estar centrado en el volumen del blanco.

- Un parámetro que caracteriza los ciclotrones es la **intensidad o corriente del haz** (μA); su aumento permite una mayor capacidad de producción.

- La optimización del **rendimiento de un blanco** depende de su química, siendo ésta sensible a la dosis por unidad de volumen y a la tasa de dosis por unidad de volumen durante la irradiación. Por otro lado, para optimizar el rendimiento sería deseable una variación del tamaño de la sección del haz.

- La **multiplicidad de blancos** puede requerir un campo magnético que dirija el haz entre las distintas puer-

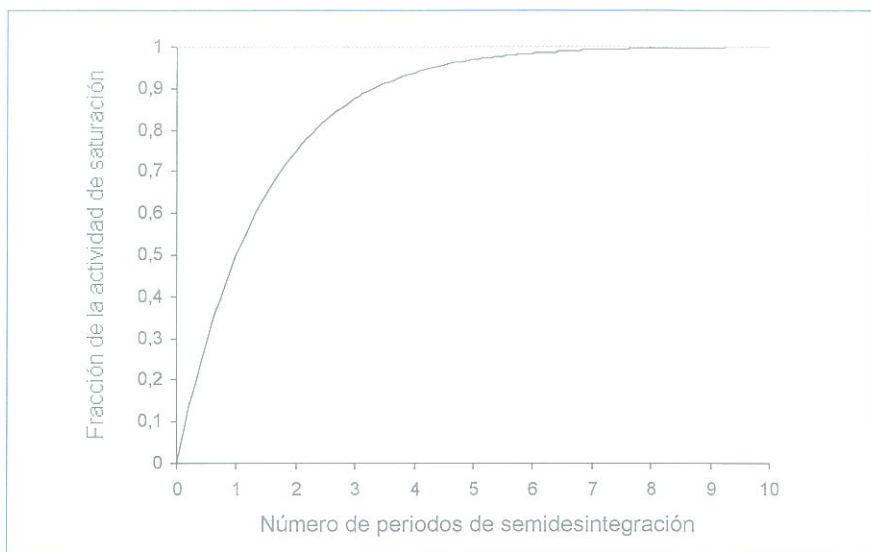


Figura 2. Equilibrio secular. La actividad de saturación se alcanza cuando el ritmo de producción es igual al ritmo de desintegración.

tas. La disponibilidad de blancos que permitan el bombardeo simultáneo aporta una mayor flexibilidad en la producción, pudiéndose producir dos radionúclidos a la vez.

- La **dosis de radiación** recibida en operaciones de mantenimiento puede ser más importante que las dosis recibidas en operación normal.

- El **blindaje del ciclotrón** puede condicionar el local donde éste se sitúe, existiendo ciclotrones con blindajes incorporados. En el diseño del ciclotrón se tiene en cuenta la posibilidad de incorporar blindajes, escogiéndose una energía intermedia (unos 13 MeV para el protón) que permita una producción adecuada de los radionúclidos emisores de positrones, y para la cual el autoblandaje sea práctico. Si éste no es el caso, se precisará la construcción de un búnker (con paredes de hormigón de entre 160 y 200 cm de espesor). Un autoblandaje típico es el del ciclotrón el RDS-112, que lleva incorporados 20 cm de plomo y 80 de hormigón con polietileno carburo (5). Otra posibilidad es incorporar alrededor de los blancos un blindaje cuando éstos están dispuestos en un carrusel fuera de la cámara del ciclotrón, básicamente para la radiación neutrónica, que reduce las necesidades de blindaje de las paredes del búnker del ciclotrón. Cuando el espacio es el factor determinante, los ciclotrones con autoblandaje son ventajosos; sin embargo, cuando se precisa mayor flexibilidad y comodidad, y se dispone de espacio, es preferible un ciclotrón sin autoblandaje.

- **Automatización** de la operación debida a la complejidad de los ciclo-

trones y a la estandarización de los procesos, requiriéndose que la puesta en marcha y funcionamiento del ciclotrón se realice por medio de ordenador.

CAPACIDAD DE PRODUCCIÓN

La preparación de un radiofármaco depende de diversos factores, tanto teóricos como prácticos, siendo el principal la demanda del propio radionúclido o compuesto marcado. Las limitaciones del propio proceso nuclear establecen la cantidad máxima teórica (actividad de saturación) que se puede obtener. Cuando se precisa el radionúclido en una forma química específica entran en juego otros factores de producción.

La actividad de saturación (tabla 2) es aquella para la cual el ritmo de producción (en el ciclotrón) es igual al ritmo de desintegración del isótopo considerado, estableciéndose un equilibrio secular, de tal forma que la actividad producida en el blanco va a depender de la actividad de saturación, la corriente y el tiempo de bombardeo, según la fórmula

$$A = A_s (1 - e^{-\ln 2 \cdot t/T}) \cdot \mu\text{A}$$

siendo t el tiempo de bombardeo, μA la corriente al que éste se lleva a cabo y T el periodo de semidesintegración del radionucleido considerado.

En la práctica sólo se trabaja a la actividad de saturación en la producción de ^{15}O , mientras que para obtener los otros tres isótopos (^{11}C , ^{13}N y ^{18}F) es más práctico trabajar en la zona inicial de

Tabla 2.
Actividades de saturación (mCi/ μ A) de los emisores de positrones mediante diferentes reacciones nucleares (6)

Radionúclido	Reacción nuclear	Protones		Deuterones	
		8 MeV	16 MeV	8 MeV	10 MeV
Carbono-11	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	40	171	--	--
	$^{10}\text{B}(d,n)^{11}\text{C}$	--	--	43	53
	$^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$	79	302	--	--
Nitrógeno-13	$^{13}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$	76	160	--	--
	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	<1	45	--	--
	$^{12}\text{C}(d,n)^{13}\text{N}$	--	--	45	65
Oxígeno-15	$^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$	47	93	--	--
	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	--	--	50	72
Fluor-18	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	110	232	--	--
	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	--	--	51	69

la curva de saturación en la que la pendiente es mayor (figura 3), lo que indica que pequeños incrementos en el tiempo de bombardeo van a producir aumentos muy notables en la actividad obtenida. Sin embargo, la diferencia entre bombardear durante un tiempo equivalente a cinco o seis periodos no es rentable, porque supone un incremento muy notable del tiempo de bombardeo y muy pequeño de la actividad producida. En la tabla 2 se recogen las actividades de saturación para la producción de ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F mediante diferentes reacciones nucleares. Cuanto mayor es la actividad de satura-

ción, mayor será la capacidad de producción. De los datos de esta tabla se puede deducir por ejemplo que no es posible obtener ^{13}N por bombardeo de ^{16}O con protones de 8 MeV ($As < 1$).

CLASIFICACIÓN DE CICLOTRONES

Para caracterizar a los ciclotrones existen distintos términos. Una clasificación debiera estar en relación a su utilidad, coste y capacidad de producción. La clasificación en función de la energía máxima de los protones (3, 7)

parece la más lógica si se considera que:

- la partícula incidente colisiona con el núcleo del blanco depositándose en él toda su energía,
- cada reacción nuclear que produce un isótopo concreto tiene un umbral de energía que debe ser aportada por la partícula incidente,
- el núcleo excitado emite protones y neutrones hasta que la energía de excitación es emitida, produciéndose así distintos radionúclidos.

El campo de aplicación de los ciclotrones determinará la demanda de radionúclidos, y en definitiva la elección de un modelo determinado de ciclotrón. Las aplicaciones abarcan desde la producción de radionúclidos emisores de positrones (energía entre 3 y 20 MeV) u otros radionúclidos (entre 30 y 40 MeV) y la terapia de neutrones (a partir de 40 MeV) o de protones (60 MeV).

La mayoría de los ciclotrones comerciales para la producción de radionúclidos emisores de positrones son de ión negativo, lo cual permite la opción de bombardear simultáneamente dos blancos. Además están diseñados modularmente, siendo posible adaptarlos a las particularidades y necesidades de cada centro (8).

El seguimiento de los parámetros durante el bombardeo y las verificaciones periódicas permiten prevenir problemas de funcionamiento, aumentando el tiempo medio entre paradas y disminuyendo la inactividad del equipo por reparación (9).

La mayoría de los ciclotrones dedicados a la producción de radionúclidos emisores de positrones tienen una energía del protón entre 10 y 20 MeV (tabla 3, figura 4) soportando mejor, que los ciclotrones de menor energía, tanto un programa clínico como de investigación. La disponibilidad tanto de protones como de deuterones permite una mayor flexibilidad en la utilización de distintos blancos y en la radioquímica asociada:

- Al incrementar la energía de aceleración, el número de reacciones nucleares aumenta (tabla 1), así como su capacidad de producción (tabla 2).

- La corriente del haz acelerado está en el rango de los 50 - 100 μA .

- El tiempo requerido para cambiar las fuentes de H_2 a D_2 y reajustar el haz suele ser de 1 a 10 minutos, realizándose desde la consola de control.

- Es posible que el ciclotrón disponga de múltiples blancos, facilitando la producción de distintos radionúclidos y el bombardeo simultáneo de dos blancos.

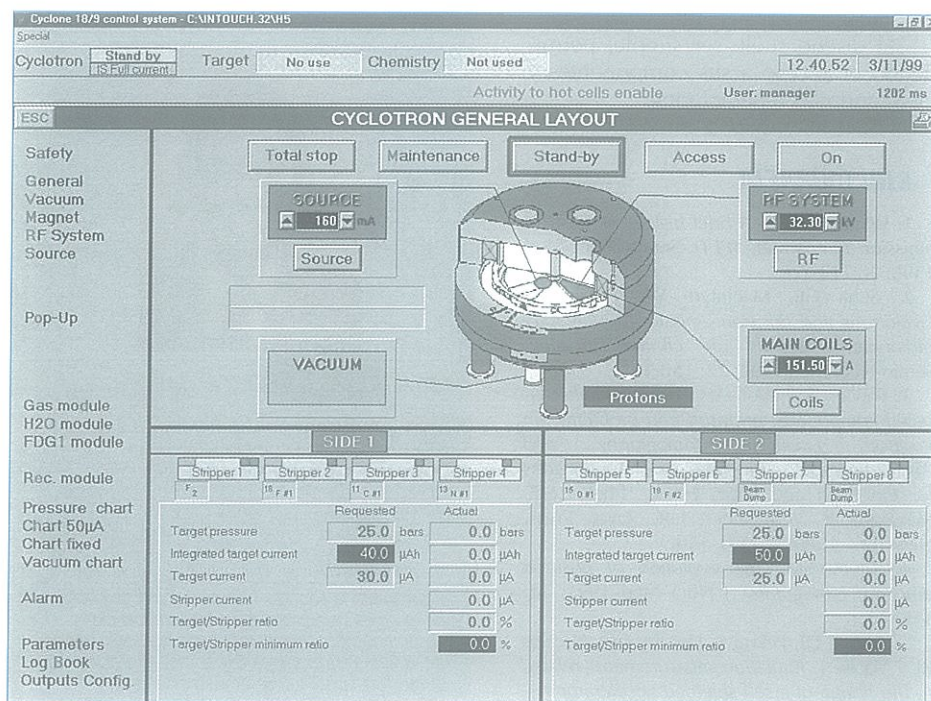


Figura 3. Pantalla principal para el control del ciclotrón Cyclone 18/9. Se observa el acceso a los distintos subsistemas (campo magnético, radiofrecuencia, fuente de iones, sistema de vacío, y corriente del haz en el blanco y en las laminillas de extracción).

Tabla 3.
Características de distintos ciclotrones de uso médico para la producción de emisores de positrones

	Modelo	Partícula Acelerada	Energía (MeV)	Blancos	Bombardeo Simultáneo
CTI	RDS-111	H-	11	2 x 8	Si
IBA	Cyclone 3	H-	3	1	No
	Cyclone 10/5	H-	10	8	Si
		D-	5		
	Cyclone 18/9	H-	18	8	Si
		D-	9		
GEMS	PET-trace 200	H-	16.5	6	Si
		D-	8.4		
Oxford Ebco	MINItrace	H-	10	6	Si
	Cyclotron ¹²	H-	12	1 x 7	No
		TR-13	H-	13	8
	D-		8		
JSW	BC-168N	H-	12	8	Si
		D-	8		
	BC-1710	H+	17	6	No
		D+	10		
	BC-1710N	H-	17	8	Si
		D-	10		

JSW: The Japan Steel Works, TDL

GEMS: General Electric Medical Systems

IBA: Ion Beam Applications

Oxford: Oxford Instruments Accelerator Technology Group

Ebco: Ebco Technologies Inc

- La elección entre energía fija o variable no repercutirá en las prestaciones finales, aumentando sin embargo la complejidad en el diseño, siendo

normal la energía fija para cada tipo de partícula.

- El diseño suele ser simple, permitiendo el acceso a sus componentes y facilitando las reparaciones.

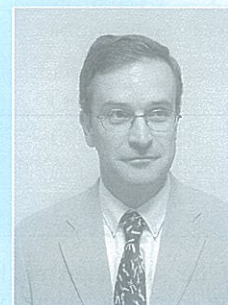
BIBLIOGRAFÍA

1. Wagner HN Jr. A brief history of positron emission tomography (PET). *Semin Nucl Med* 1998; 28:213-220.
2. Saha GB, MacIntyre WJ y Go RT. Cyclotrons and positron emission tomography radiopharmaceuticals for clinical imaging. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 150-161
3. Fowler JS y Wolf AP. Positron emitter-labeled compounds: priorities and problems. En *Positron Emission Tomography and Autoradiography. Principles and applications for the brain and heart*. Editor: Phelps ME, Mazziotta JC y Schelbert HR. Raven Press, New York. 1986. Pg. 391-450.
4. Tilyou SM. The evolution of positron emission tomography. *J Nucl Med* 1991; 32: 15N-26N.
5. Carroll LR, Pekrul E, Hendry GO, Nickles RJ y Votaw J. Radiation measurements related to the design of a self-shielded accelerator system. Siemens.
6. Wolf AP. Cyclotrons, radionuclides, precursors and demands for routine versus research compounds. *Ann Neurol* 1984; 15: S19-S24.

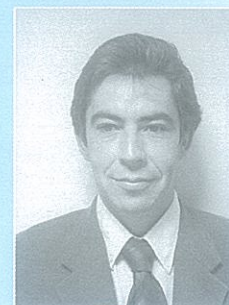
7. Ruth TJ, Pate BD, Robertson R y Porter JK. Radionuclide production for the biosciences. *Nucl Med Biol* 1989; 16: 323-336.

8. McCarthy TJ y Welch MJ. The state of positron emitting radionuclide production in 1997. *Semin Nucl Med* 1998; 28:235-246.

9. Martí-Climent JM, Peñuelas I, Calvo R y cols. Utilización de un ciclotrón para la producción de radionúclidos emisores de positrones. *Rev Esp Med Nuclear* 1999; 18:261-267.



Josep M. MARTÍ CLIMENT es doctor en Ciencias Físicas por la Universidad Autónoma de Barcelona, especialista universitario en Protección Radiológica en Instalaciones Médicas por la Universidad Complutense y especialista en Radiofísica Hospitalaria. Desde 1989 trabaja en el Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Universitaria de Navarra, donde actualmente es consultor, jefe de Servicio de Protección Radiológica y profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Entre sus diversas publicaciones nacionales e internacionales destaca el primer libro sobre Tomografía por Emisión de Positrones en español, campo en el que trabaja desde 1995.



Iván PEÑUELAS SÁNCHEZ es doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad de Navarra, licenciado en Farmacia y en Ciencias, y Especialista en Radiofarmacia. Tras dedicarse a la investigación en biología molecular, desde 1995 trabaja en el Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Universitaria de Navarra, donde actualmente es consultor Radiofarmacéutico, responsable de la Unidad de Radiofarmacia y profesor adjunto de la Facultad de Medicina. Experto de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos y del Grupo de Radiofármacos de la Real Farmacopea Española, su trabajo se dirige fundamentalmente a la aplicación clínica de la PET y a la investigación mediante imagen molecular en los campos de la neurología, la oncología y la regulación de la expresión génica.

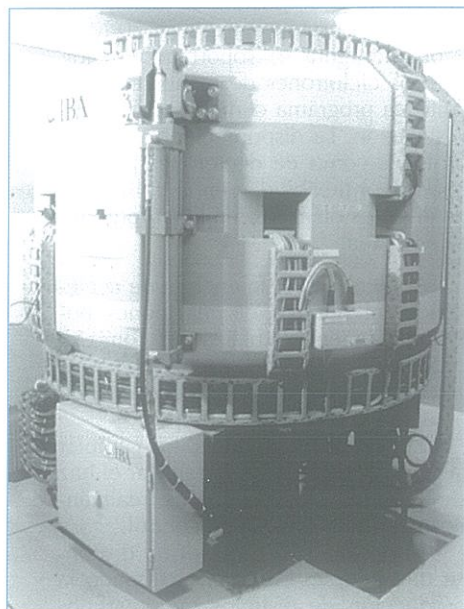


Figura 4. Ciclotrón Cyclone 18/9 de la Clínica Universitaria de Navarra.