

Condiciones de uso armonizadas y actualizadas de la ^{18}F -fluodesoxiglucosa en Europa

Anabel Cortés-Blanco¹, Raúl Martínez-Lázaro¹.

1 - División de Farmacología y Evaluación Clínica. Departamento de Medicamentos de uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España.

Resumen

Se ha publicado recientemente el resumen básico de las características del producto (llamado "core SmPC") para la fluodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) con el fin de armonizar las condiciones autorizadas de uso de este radiofármaco en Europa, y actualizarlas con nueva información evaluada por las autoridades competentes. En dicho "core SmPC" aparecen nuevas indicaciones de la ^{18}F -FDG para ciertas patologías infecciosas e inflamatorias, que se añaden a sus múltiples indicaciones oncológicas ya aprobadas para este tipo de radiofármacos. Además, se ha actualizado la posología para la población pediátrica. El presente artículo detalla aquellas condiciones armonizadas de uso de la ^{18}F -FDG que pueden ser de interés para el clínico que solicita una exploración PET con dicho radiofármaco. Así, se detallan las indicaciones diagnósticas, posología, contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo, interacciones y reacciones adversas.

Palabras clave:

Fluodesoxiglucosa (^{18}F), condiciones de uso, armonización, Europa.

Abstract

Recently, it has been published the basic summary of product characteristics (called "core SmPC") for fluodeoxyglucose (^{18}F -FDG) in order to harmonize the conditions for authorized use of this radiopharmaceutical in Europe, updated with new information evaluated by competent authorities. In the "core SmPC" are new indications of ^{18}F -FDG for certain infectious and inflammatory diseases, which are added to the multiple oncology indications already approved for this type of radiopharmaceutical. In addition, the dosage has been updated for the pediatric population. This article details those harmonized conditions of use of ^{18}F -FDG that may be of interest for the referring clinician who requests a PET scan with this radiopharmaceutical. Details on diagnostic indications, dosage, contraindications, warnings and special precautions for use, interactions and adverse reactions can be found in the article.

Key words:

Fluodeoxyglucose (^{18}F), conditions of use, harmonization, Europe.

Introducción

Existe un número creciente de radiofármacos compuestos de fluodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) que cuentan con autorización sanitaria de comercialización en Europa. Dicha autorización ha sido concedida por las agencias nacionales de evaluación de medicamentos tras la evaluación científica y reguladora de su calidad farmacéutica y de su seguridad y eficacia clínicas. Tal autorización incluye, en un documento conocido como ficha técnica (o "SmPC" en inglés), sus condiciones aprobadas de uso sintetizando la información científica esencial para los médicos y otros profesionales sanitarios (indicaciones, posología, etc.).

Aunque todos están compuestos de ^{18}F -FDG y han avalado su eficacia y seguridad clínicas generalmente con datos bibliográficos, es posible que tengan diferentes indicaciones autorizadas debido al tipo de procedimiento o al momento en que solicitaron autorización. Para evitar confusión en los prescriptores y agravio para los pacientes, el Grupo de Trabajo de radiofármacos y medicamentos diagnósticos del Committee for Medicinal Products for Human Use de la Agencia Europea de Medicamentos⁽¹⁾ ha elaborado y publicado el resumen básico de las características del producto (llamado "core SmPC") para la ^{18}F -FDG⁽²⁾, en un intento por armonizar los radiofármacos compuestos de ^{18}F -FDG en Europa y actualizarlos con nueva información previamente evaluada por las autoridades competentes.

El reciente core SmPC de la ^{18}F -FDG se ha preparado basándose en la literatura científica disponible y publicada al menos en los últimos 10 años. Como resultado, se han añadido nuevas indicaciones para la ^{18}F -FDG en patologías infecciosas e inflamatorias, a sus múltiples indicaciones mayoritariamente oncológicas que estaban autorizadas hasta ahora para todos los radiofármacos compuestos de dicho principio activo en Europa. Además, se ha actualizado la posología para la población pediátrica⁽³⁾.

No obstante, el uso de un radiofármaco comercial concreto debe ajustarse a lo autorizado en su ficha técnica vigente, que para los medicamentos autorizados en España está disponible en el Centro de Información Online de Medicamentos en la página web

de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esto es algo importante a tener en cuenta si la ficha técnica no está actualizada con el core SmPC, lo que podría deberse a que el titular del radiofármaco comercializado no ha solicitado todavía a las autoridades sanitarias la variación correspondiente de la autorización de comercialización.

El presente artículo detalla las condiciones de uso recogidas en el core SmPC de la ¹⁸F-FDG, que pueden ser de interés para el clínico que solicita una exploración PET con dicho radiofármaco. El contenido e información del presente artículo tiene una finalidad exclusivamente informativa y carece de validez a efectos legales.

Desarrollo

Indicaciones

La ¹⁸F-FDG está indicada en adultos y población pediátrica para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) para las indicaciones diagnósticas expresadas en la tabla 1.

Tabla 1. Actuales indicaciones de uso de la ¹⁸F-FDG recogidas en el resumen básico europeo de características del producto.

Oncología	En pacientes sometidos a procedimientos de diagnóstico oncológico en las que el objetivo sea comprobar el aumento del consumo de glucosa en órganos o tejidos específicos, las siguientes indicaciones están suficientemente documentadas:	
	Diagnóstico:	<ul style="list-style-type: none">• Caracterización de nódulo pulmonar solitario.• Detección de tumor primario de origen desconocido, evidenciado, por ejemplo por adenopatía cervical, metástasis hepáticas u óseas.• Caracterización de una masa pancreática.
	Estadificación:	<ul style="list-style-type: none">• Tumores de cabeza y cuello, incluyendo biopsia guiada asistida.• Cáncer de pulmón primario.• Cáncer de mama localmente avanzado.• Cáncer de esófago.• Carcinoma de páncreas.• Cáncer colorrectal, especialmente en las recurrencias.• Linfoma maligno.• Melanoma Breslow >1,5 mm o metástasis en nódulos linfáticos en el diagnóstico inicial.
	Monitorización de la respuesta al tratamiento:	<ul style="list-style-type: none">• Linfoma maligno.• Tumores de cabeza y cuello.
Cardiología	Detección en caso de sospecha razonable de recidiva:	<ul style="list-style-type: none">• Gliomas con alto grado de malignidad (III o IV).• Tumores de cabeza y cuello.• Cáncer de tiroides (no medular): pacientes con incremento de los niveles séricos de tiroglobulina y rastreo corporal con yodo radiactivo negativo.• Cáncer primario de pulmón.• Cáncer de mama.• Carcinoma de páncreas.• Cáncer colorrectal.• Cáncer de ovario.• Linfoma maligno.• Melanoma.
	El objetivo diagnóstico es detectar el tejido miocárdico viable que capta glucosa pero está hipoperfundido, aunque debe valorarse previamente utilizando técnicas de imagen de flujo sanguíneo apropiadas (con agentes de perfusión). La ¹⁸ F-FDG está indicada para: <ul style="list-style-type: none">• Evaluación de la viabilidad miocárdica en pacientes con insuficiencia grave del ventrículo izquierdo y que son potenciales candidatos a revascularización, sólo cuando las técnicas de imagen convencionales no son concluyentes.	
Neurología	El objetivo diagnóstico es identificar áreas de hipometabolismo glucídico interictal. La ¹⁸ F-FDG está indicada para: <ul style="list-style-type: none">• Localización de focos epileptógenos en la valoración prequirúrgica de la epilepsia temporal parcial.	
Enfermedades inflamatorias e infecciosas	El objetivo diagnóstico es la identificación de tejido o estructuras con un contenido anormal de leucocitos activos. Las siguientes indicaciones están suficientemente documentadas: <ul style="list-style-type: none">• Localización de focos anormales para guiar el diagnóstico etiológico en caso de fiebre de origen desconocido.	
	Diagnóstico de infección en caso de:	<ul style="list-style-type: none">• Sospecha de infección crónica ósea o de estructuras adyacentes: osteomielitis, espondilitis, discitis u osteítis incluyendo aquellos casos con implantes metálicos.• Paciente diabético con pie sospechoso de neuroartropatía de Charcot, osteomielitis y/o infección de tejidos blandos.• Prótesis dolorosa de cadera.• Prótesis vascular.• Fiebre en pacientes con SIDA.• Detección de focos sépticos metastásicos en caso de bacteriemia o endocarditis.
	Detección de la extensión de la inflamación en caso de:	<ul style="list-style-type: none">• Sarcoidosis.• Enfermedad inflamatoria intestinal.• Vasculitis que afecta a los grandes vasos.
	Seguimiento del tratamiento:	<ul style="list-style-type: none">• En la búsqueda de la localización activa del parásito en la equinocosis alveolar irrecable durante el tratamiento médico y tras discontinuar el mismo.

Posología y forma de administración.

La inyección de ¹⁸F-FDG debe ser intravenosa para evitar la irradiación debida a la extravasación local, así como los artefactos en la imagen. No se han realizado estudios amplios de rango de dosis o de ajuste de dosis con radiofármacos compuestos de ¹⁸F-FDG en población normal o en poblaciones especiales. La posología recomendada varía según la edad del paciente de la siguiente forma:

- Adultos y población mayor de 65 años: La actividad recomendada para adultos de 70 kg de peso es de 100 a 400 MBq, que debe ajustarse conforme al peso corporal del paciente, tipo de cámara utilizada y modo de adquisición de las imágenes.
- Pacientes con insuficiencia renal y hepática: La actividad a administrar debe considerarse cuidadosamente ya que es posible que exista mayor exposición a la radiación en estos pacientes.
- Población menor de 18 años: El uso de ^{18}F -FDG debe considerarse cuidadosamente en base a la necesidad clínica y valorando la relación riesgo/beneficio en este grupo de pacientes. La actividad a administrar puede calcularse conforme a las recomendaciones de la Paediatric Dosage Card de la Asociación Europea de Medicina Nuclear⁽³⁾, multiplicando la actividad basal por los coeficientes dependientes de la masa corporal que aparecen en la tabla 2. La actividad basal para la imagen 2D es 25,9 MBq, y para imagen 3D es 14,0 MBq (recomendada en niños).

Tabla 2: Coeficientes multiplicadores para el cálculo de la actividad de ^{18}F -FDG a administrar a la población menor de 18 años conforme al resumen básico europeo de características del producto.

Peso (kg)	Coeficiente	Peso (kg)	Coeficiente	Peso (kg)	Coeficiente
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo.

- Está contraindicado el uso de radiofármacos compuestos de ^{18}F -FDG en pacientes con hipersensibilidad a la ^{18}F -FDG o a alguno de los excipientes del radiofármaco.
- Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas: Si ocurren, la administración del radiofármaco debe suspenderse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, deben estar disponibles los medicamentos y equipo necesarios tales como tubo endotraqueal y ventilador.
- Justificación del riesgo/beneficio individual: Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada de ^{18}F -FDG en cada paciente debe ser la mínima posible para obtener la información diagnóstica requerida.
- Pacientes con insuficiencia renal: Se requiere una consideración cuidadosa de la relación riesgo/beneficio, ya que en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación debido a que la principal vía de excreción de la ^{18}F -FDG es el riñón.

Preparación del paciente.

- Condiciones generales: Los radiofármacos compuestos de ^{18}F -FDG deben administrarse a pacientes suficientemente hidratados y que mantengan un mínimo de 4 horas de ayuno, para obtener una concentración óptima de la actividad ya que la captación de glucosa por las células es limitada ("cinética saturable"). Se debe determinar el nivel sérico de glucosa antes de la administración, ya que la hiperglucemia puede disminuir la sensibilidad del radiofármaco, especialmente cuando la glucemia es superior a 8 mmol/l. Por la misma razón, debe evitarse la realización de una exploración PET con ^{18}F -FDG en pacientes con diabetes no controlada.
- No debe restringirse la ingesta de líquido (sólo deben evitarse las bebidas que contienen glucosa). Para obtener imágenes de mejor calidad y reducir la exposición de la vejiga a la radiación, se debe solicitar al paciente que ingiera suficiente cantidad de líquido y que vacíe la vejiga antes y después de la exploración PET.
- Oncología y enfermedades infecciosas: Para evitar la hiperfijación del trazador en los músculos es recomendable que los pacientes eviten cualquier actividad física intensa antes de la exploración y que permanezcan en reposo durante el periodo entre la inyección y la exploración, así como durante la adquisición de las imágenes (los pacientes deben estar en decúbito cómodamente sin leer ni hablar).
- Neuropsiquiatría: El metabolismo cerebral de la glucosa depende de la actividad cerebral. Por lo tanto, las exploraciones neurológicas deben realizarse tras un periodo de relajación en una habitación oscura y con bajo nivel de ruido.
- Cardiología: Dado que la captación de glucosa en el miocardio es insulino-dependiente, se recomienda

administrar 50 g de glucosa vía oral aproximadamente una hora antes de la inyección del radiofármaco. Como alternativa, concretamente para pacientes con diabetes mellitus, puede ajustarse el nivel sérico de glucosa mediante una infusión combinada de insulina y glucosa (insulina-glucosa-clamp) si fuese necesario.

Interpretación de las imágenes PET con ^{18}F -FDG.

- En la evaluación de la enfermedad inflamatoria intestinal, la rentabilidad diagnóstica de la ^{18}F -FDG no ha sido directamente comparada con la de la gammagrafía con leucocitos marcados, la cual podría estar indicada bien antes o después del PET cuando el resultado no sea concluyente.
- Las enfermedades infecciosas y/o inflamatorias, así como los procesos regenerativos postquirúrgicos, pueden originar una captación significativa de ^{18}F -FDG y, por lo tanto, causar resultados falsos positivos cuando la búsqueda de lesiones inflamatorias o infecciosas no es el objetivo de la exploración. En casos donde la acumulación de ^{18}F -FDG puede ser causada tanto por cáncer como por infección o inflamación, pueden ser necesarias técnicas diagnósticas adicionales que determinen la causa para complementar la información obtenida por el PET.
- En algunas situaciones clínicas, por ejemplo en el estadiaje del mieloma, se buscan tanto focos malignos como infecciosos y pueden distinguirse con gran fiabilidad en base al criterio topográfico (por ejemplo, la captación extramedular y/o en lesiones óseas y articulares sería atípica en lesiones de mieloma múltiple e identificarían sitios de infección). No hay actualmente otros criterios para distinguir infección e inflamación mediante imágenes de ^{18}F -FDG.
- Debido a la elevada captación fisiológica de ^{18}F -FDG en el cerebro, corazón y riñones, no se ha evaluado la PET/TAC con ^{18}F -FDG para la detección de focos sépticos metastásicos en estos órganos si el paciente es derivado por bacteriemia o endocarditis.
- Los resultados falsos positivos o falsos negativos del PET con ^{18}F -FDG no pueden excluirse en los primeros 2-4 meses después de la radioterapia. Si la indicación clínica requiere obtener un diagnóstico más precoz mediante PET, debe documentarse de forma razonada el motivo para realizar dicha exploración más precozmente.
- Es óptimo esperar al menos 4-6 semanas después del último ciclo de quimioterapia especialmente para evitar resultados falsos negativos. Si la indicación clínica requiere obtener un diagnóstico más precoz mediante PET con ^{18}F -FDG, debe documentarse de forma razonada el motivo para realizar dicha exploración más precozmente. Si el régimen de quimioterapia consiste en ciclos menores de 4 semanas, el PET con ^{18}F -FDG debe realizarse justamente antes de comenzar un nuevo ciclo.
- En linfomas de bajo grado, cáncer de esófago inferior y en casos de sospecha de recurrencia de cáncer de ovario, sólo debe tenerse en cuenta el valor predictivo positivo debido a que la sensibilidad del PET con ^{18}F -FDG es limitada.
- La ^{18}F -FDG no es eficaz en la detección de metástasis cerebrales.
- La fiabilidad del estudio PET con ^{18}F -FDG es mejor utilizando equipos híbridos PET/CT que cámaras PET dedicadas.
- Cuando se utiliza una cámara híbrida PET/CT, con o sin administración de medio de contraste para el CT, pueden producirse artefactos en las imágenes PET corregidas por atenuación.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

- Todos los medicamentos que modifiquen las concentraciones séricas de glucosa pueden afectar a la sensibilidad de la exploración (por ejemplo, corticosteroides, valproato, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, catecolaminas).
- La administración de factores estimulantes de colonias produce un incremento de la captación de ^{18}F -FDG en la médula ósea y el bazo durante varios días; esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten las imágenes PET. Esta interferencia puede disminuirse separando el tratamiento con factores estimulantes de colonias al menos 5 días de la exploración PET.
- La administración de glucosa e insulina influye en el flujo de ^{18}F -FDG hacia el interior de las células. Si los niveles séricos de glucosa son elevados y los niveles plasmáticos de insulina son bajos, el flujo de ^{18}F -FDG hacia los tejidos normales o patológicos se reduce.
- No se han realizado estudios formales de interacción entre la ^{18}F -FDG y cualquier medio de contraste utilizado para CT.
- En algunos radiofármacos compuestos de ^{18}F -FDG y según el tiempo de preparación de la inyección para el paciente, el contenido de sodio puede ser en algunos casos mayor de 1 mmol (23 mg), lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

- Mujeres en edad fértil: Cuando sea necesario administrarles ^{18}F -FDG, es importante determinar si está embarazada antes de la administración del radiofármaco. Toda mujer que presente un retraso en la

menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo, deben ofrecerse técnicas alternativas de imagen que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes (si existiesen).

- Embarazo: Los procedimientos con radionucleidos suponen además dosis de radiación para el feto. Durante el embarazo, únicamente se realizarán las exploraciones estrictamente necesarias y sólo cuando el beneficio supere el riesgo para la madre y el feto.
- Lactancia: Antes de administrar ^{18}F -FDG a una madre que está amamantando, debe considerarse la posibilidad de retrasar la administración del radiofármaco hasta que haya suspendido la lactancia y considerar el radiofármaco más apropiado teniendo en cuenta la secreción de actividad en la leche materna. Si la administración durante la lactancia se considera necesaria, la misma debe suspenderse durante 12 horas y desecharse la leche extraída durante ese periodo. Debe restringirse el contacto directo con niños pequeños durante las primeras 12 horas después de la inyección.
- Fertilidad: No se han realizado estudios sobre la fertilidad vinculada a la aplicación de ^{18}F -FDG.

Reacciones adversas.

- La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios en la descendencia. Dado que la dosis efectiva resultante de la administración de la máxima actividad recomendada de ^{18}F -FDG (400 MBq a un adulto) es de 7,6 mSv, la probabilidad de aparición de estos efectos adversos es baja.
- Después de la exploración, se recomienda evitar cualquier contacto directo entre el paciente y los niños pequeños durante las 12 horas siguientes a la inyección de ^{18}F -FDG.

Referencias

01. Radiopharmaceuticals Drafting Group [consultado 27/11/2012]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000081.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac05802327cc&jsenabled=true.
02. 2. Core Summary of Product Characteristics for Fludeoxyglucose (^{18}F) [consultado 27/11/2012].
Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130928.pdf.
03. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C. The new EANM paediatric dosage card: additional notes with respect to F-18. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1666-8.