



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO
FLUDESOXIGLUCOSA (^{18}F -FDG) COMO RADIOFÁRMACO
PARA DIAGNÓSTICO

AUTOR: María del Pilar Blanco Martín

TUTOR: Juan Peña López

CONVOCATORIA: Febrero 2020

ÍNDICE:

1. Resumen/Abstract	2
2. Introducción	3
2.1. Radioisótopos: Generalidades	3
2.2. Radiofármacos para Terapia	6
2.3. Radiofármacos para Diagnóstico	6
2.4. Flúor como Radiofármaco	7
3. Fludesoxiglucosa	9
3.1. Estructura, mecanismo de acción y distribución.....	9
3.2. Obtención y síntesis	11
3.3. Uso clínico y Patologías	13
3.4. Procedimiento de administración	14
4. Conclusiones	18
5. Bibliografía	19

1. RESUMEN:

La Fludesoxiglucosa (^{18}F -FDG) constituye uno de los radiofármacos de diagnóstico de mayor aplicación diaria en los servicios de Medicina Nuclear y Radiofarmacia.

Destaca debido a sus características análogas a la glucosa, lo cual le permite acceder a todas las células como si de la glucosa se tratase y obtener así una imagen metabólica de los diferentes órganos y tejidos del organismo. Es utilizado conjuntamente con la técnica PET que permite la detección de la radiación emitida. Supone una técnica poco invasiva con un bajo riesgo y una mínima radiación al paciente, destacando por la nitidez y fiabilidad de las imágenes obtenidas.

Se utiliza fundamentalmente en oncología debido a las características metabólicas que presentan los tumores, también presenta aplicaciones en la detección de procesos inflamatorios e infecciosos, pruebas neurológicas y cardiológicas. La Fludesoxiglucosa junto con la técnica PET suponen un gran avance en el análisis bioquímico, seguimiento de respuestas al tratamiento y establecimiento de pronósticos de una enfermedad de tal relevancia como es el cáncer, establecida como la segunda causa de muerte mundial según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El Farmacéutico Especialista en Radiofarmacia es el profesional sanitario encargado de la preparación del radiofármaco, ajuste de actividad radiológica y seguimiento del paciente durante la prueba.

ABSTRACT:

Fludeoxyglucose (^{18}F -FDG) is the highest daily application diagnostic radiopharmaceutical in Nuclear Medicine and Radiopharmacy. As a glucose analogue, the glucose transporters transfer the glucose and the Fludeoxyglucose into normal and abnormal tissue and get a metabolic imaging by using a Positron Emission Tomography (PET) which detects emitted radiation by ^{18}F Fluorine. It relies on many clinical advantages as low risk, non-invasive imaging procedure and minimal radiation exposure for the patient.

^{18}F -FDG-PET imaging is commonly used in the evaluation, diagnosis and management of many types of cancer, also showing promise in the evaluation of non-neoplastic conditions, such as active inflammation and infection, in addition to cardiology and neurology studies. ^{18}F -FDG-PET imaging has been validated for tumor diagnosis, staging, restaging treatment monitoring and therapy planning for such a relevance disease as cancer, established by World Health Organization (WHO) as the second cause of death worldwide.

The Pharmacist is the healthcare personnel responsible for the manufacture of the radiotracers, radiology activity adjustments and patient follow-up.

2. INTRODUCCIÓN:

Los radiofármacos vienen definidos en el *Real Decreto Legislativo 1/2015, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, como aquellos que cuando estén preparados para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contengan uno o más radionucleidos⁽¹⁾. Los radiofármacos son en su gran mayoría compuestos marcados, estos en su estructura se encuentran formados por dos elementos:

Molécula o principio activo: denominado trazador, se biodistribuye o actúa en un determinado compartimento del organismo.

Radioisótopo: denominado radionúclido, emite partículas radiactivas que posteriormente serán detectadas por un equipo. El proceso de unión de ambos compuestos se denomina marcaje.

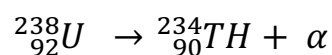
Desde un punto de vista diagnóstico, la radiación emitida, se usa para medir la distribución de un radiofármaco determinado órgano, tejido o compartimento biológico, como indicador de una función fisiológica o morfológica o bien para obtener una imagen gammagráfica de la acumulación del radiofármaco en un órgano diana. Se entiende por imagen gammagráfica o gammagrafía, toda imagen obtenida mediante isótopos radiactivos independientemente de cual sea su radiación emitida

2.1 Generalidades de los radioisótopos:

Los Radioisótopos son átomos de elementos que se encuentran en un estado de inestabilidad. En cada elemento, el número de protones en el núcleo (Z) determina las propiedades químicas del átomo, el número de neutrones en el núcleo del átomo puede variar, de ahí que cada uno de estos átomos, con variación de neutrones en el núcleo, sea un isótopo diferente de ese mismo elemento. Todos los elementos presentan isótopos, estos pueden ser estables o inestables⁽²⁾.

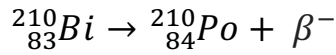
En el caso de los isótopos inestables, estos tienen un exceso de protones o neutrones en su núcleo, o bien tienen un exceso de energía (poseen un núcleo excitado). Para alcanzar la estabilidad, se desintegran en otros nucleídos emitiendo partículas y energía. Mediante este mecanismo los elementos radiactivos sufren una trasmutación, decaimiento o transformación, por desintegración nuclear pasando a convertirse en otros elementos. Dicha transformación puede traducirse en la emisión de radiación de varios tipos:

Radiación Alfa: Es emitida por núcleos de elementos pesados, aquellos situados en el final de la tabla periódica. Son inestables debido a la elevada cantidad de protones. Al producirse la emisión de partículas alfa, se produce una reducción del nº atómico en 2 unidades y el nº másico en 4. Se trata de partículas muy ionizantes. Es la menos penetrante.

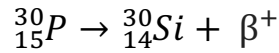


Radiación Beta: Puede ser de dos tipos, positrón y negatrón.

La radiación β^- se produce por la emisión espontánea de electrones que se originan en el núcleo del átomo. Da lugar a otro núcleo distinto nuevo con un protón más.



La radiación β^+ se produce en núcleos con exceso de protones, consiste en la emisión espontánea de positrones. Da lugar a otro núcleo distinto con un protón menos. Tiene mayor poder de penetración. Presenta una menor ionización que la radiación alfa.



Radiación Gamma: Se produce un cambio de energía a un estado más bajo, sin que el núcleo pierda su naturaleza. Se trata de la más penetrante.

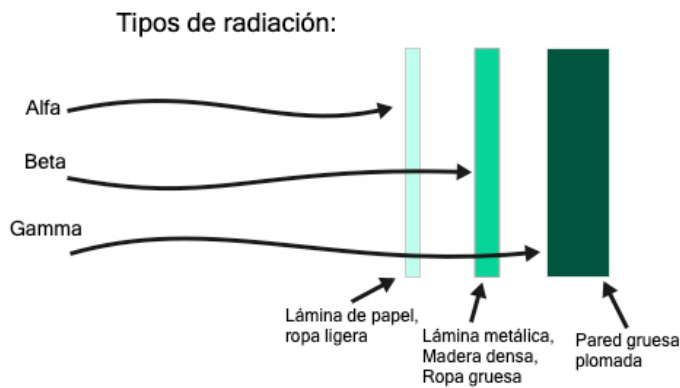


Figura 1: Penetración de los diferentes tipos de radiación

Vida media y decaimiento

Se conoce como vida media⁽²⁾ al tiempo de vida de un núcleo atómico de un elemento radiactivo. Es el tiempo estadístico que un núcleo radiactivo de un elemento puede permanecer sin transformarse en otro. Se diferencia del periodo de semidesintegración ($T^{1/2}$) en que este último corresponde al tiempo que debe transcurrir para que el número de núcleos se reduzca a la mitad.

El decaimiento radiactivo es un proceso en el que un núcleo inestable se transforma en otro más estable, emitiendo partículas, liberando así energía durante el proceso, es característico de todos los elementos radiactivos.

Características ideales: Las características ideales de un radioisótopo⁽³⁾ para poder ser utilizados como marcador en un radiofármaco deben ser las siguientes:

- Fácil disponibilidad: el fármaco debe ser de fácil producción, de bajo coste y fácil disponibilidad en el Servicio de Medicina Nuclear donde se procederá a su administración. Es importante la distancia física entre el usuario y el proveedor para aquellos fármacos de vida media corta.
- Semiperiodo efectivo de desintegración corto: Consiste en el tiempo que debe transcurrir para que la mitad del radiofármaco desaparezca del organismo. En este periodo influyen el decaimiento físico del radionucleido y la eliminación del radiofármaco del organismo por diferentes vías. Para un radiofármaco de diagnóstico, el periodo de semidesintegración efectivo debe ser relativamente corto y no superior al tiempo necesario para realizar el estudio. El $(T^{1/2})$ efectivo ideal debería ser 1.5 veces el tiempo necesario para la realización del estudio completo.
- Tipo de emisión radiactiva: las radiaciones alfa y β^- provocan daño al interactuar con el organismo y por norma general no son detectadas por los equipos, por ello son utilizadas en el desarrollo de radiofármacos terapéuticos. La radiación gamma es utilizada como uso diagnóstico en conjunto con la Cámara Gamma y el SPECT. Aquellos elementos que emiten radionúclidos β^+ son utilizados en diagnóstico mediante la técnica PET.
- Alta relación de actividad lesión/fondo: Una vez administrado el radiofármaco, éste ocupa espacio de distribución, que corresponde al volumen necesario para que acceda a todos los compartimentos corporales en la misma concentración. En el proceso de diagnóstico por imagen se detecta esa distribución y se establecen datos sobre un órgano o tejido determinado. Las imágenes aparecen como focos activos o inactivos de radiación.
- Fácil preparación del paciente para la prueba.
- Reducidas interacciones entre el radiofármaco administrado y los posibles tratamientos concomitantes en el paciente. Pese a administrarse cantidades traza, su distribución en el organismo puede verse condicionada por fármacos, especialmente aquellos para el tratamiento de la Diabetes Mellitus.

2.2 Radiofármacos para terapia:

Son utilizados valiéndose de la afinidad del radiofármaco por un órgano o tejido diana, para localizar en él la suficiente radiactividad como para ejercer dosis terapéuticas de radiación sobre la diana y procurando minimizar la exposición radiológica del resto de órganos y tejidos. En el caso terapéutico, el radiofármaco emite radiación β^+ y gamma, lo que permite realizar un seguimiento en imágenes que facilita la correcta biodistribución del radiofármaco. Algunos de los isótopos empleados son el ^{90}Y y el ^{223}Ra .

2.3 Radiofármacos para diagnóstico:

Exploración diagnóstica por imagen, con el objetivo de obtener gammagrafías valiéndose de la afinidad del radiofármaco por un determinado órgano o tejido diana donde tiende a acumularse el trazador. De esta manera se capta desde el exterior la radiación emitida mediante equipos adecuados en los que se transforma en imágenes que aportan información morfológica y funcional del órgano o tejido del estudio.

Tabla 1: Radiofármacos autorizados en España para uso diagnóstico AEMPS⁽⁴⁾

Productos radiofármacos para diagnóstico Grupo V		Código ATC
Compuestos con Tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Nervioso Central • Sistema Renal • Hígado y Sistema retículo endotelial • Sistema respiratorio • Tiroides • Sistema cardiovascular • Detección de inflamación e infecciones • Detección de tumores 	V09A V09C V09D V09E V09F V09G V09H V09I
Compuestos con Yodo (^{131}I y ^{123}I)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Nervioso central • Sistema Renal • Tiroides • Detección de tumores 	V09A V09C V09F V09I
Compuestos con Flúor (^{18}F)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Nervioso central • Detección de tumores 	V09A V09I
Compuestos con Cromo (^{51}Cr)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Renal • Sistema Cardiovascular 	V09G
Compuestos con Selenio (^{75}Se)	<ul style="list-style-type: none"> • Hígado y Sistema retículo endotelial 	V09D
Compuestos con Galio (^{67}Ga)	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de inflamación e infecciones 	V09H
Compuestos con Indio (^{111}In)	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de inflamación e infecciones • Detección de tumores 	V09H V09I
Compuestos con Talio (^{201}Tl)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Cardiovascular 	V09G

*AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

*Código ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química.

2.4 Flúor como radioisótopo:

El radioisótopo del flúor (^{18}F) presenta en su núcleo 9 protones y 9 neutrones. Su periodo de semidesintegración de 1.989,68 minutos.

En su proceso de decaimiento lo hace transformándose en Oxígeno estable (^{18}O) con un periodo de semidesintegración de 110 minutos emitiendo positrones (Radiación β^+)⁽⁵⁾ con una energía máxima de 634KeV, seguido de una radiación de aniquilación de positrones de 511 KeV de energía⁽⁶⁾. Es el elemento que presenta menor energía de emisión de todos radionúclidos emisores de positrones, lo que conlleva una menor dosis de radiación para el paciente y una mayor resolución de la imagen obtenida⁽⁷⁾.

Las características que presenta el Flúor para ser de elección en la elaboración de radiofármacos son las siguientes:

- Fácil penetración en el tejido
- Baja absorción inespecífica
- Elevada afinidad por su diana
- Metabolización escasa

Tabla 2: Radiofármacos autorizados en España que contienen Flúor como radioisótopo, AEMPS

Radiofármacos compuestos por Flúor (^{18}F)	Utilidad Diagnóstica	Código ATC
Flobetapir (^{18}F)	Sistema Nervioso Central	V09AX
Flobetaben (^{18}F)	Sistema Nervioso Central	V09AX06
Fludesoxiglucosa FDG (^{18}F)	Detección de tumores y procesos inflamatorios	V09IX04
Fluorodopa (^{18}F)	Detección de tumores	V09IX05
Fluorometilcolina (^{18}F)	Detección de tumores: Estadificación y recidiva en pacientes con cáncer de próstata	V09IX07
Flucicovina (^{18}F)	Detección de tumores: Estadificación y recidiva en pacientes con cáncer de próstata	V09IX12
Fluoruro de sodio (^{18}F)	Metabolismo óseo	

Técnica PET: Sus siglas hacen referencia a Tomografía de Emisión de Positrones, se usa de forma conjunta con aquellos elementos cuya emisión radiactiva se produce en forma de radiación β^+ , como es el caso del ^{18}F Flúor. Permite la obtención de imágenes de la distribución de isótopos emisores de positrones dentro de un tejido o compartimento corporal. A partir de la emisión de energía del proceso de desintegración del radionúclido, se obtienen imágenes que muestran procesos fisiológicos o metabólicos.

Finalmente se obtiene una imagen tridimensional, donde cada volumen representa la actividad del radiofármaco en un punto del tejido. Los volúmenes se obtienen con imágenes de cortes transversales en escala de grises o escala a color, en donde cada matiz del color corresponde a una determinada actividad del radiofármaco.

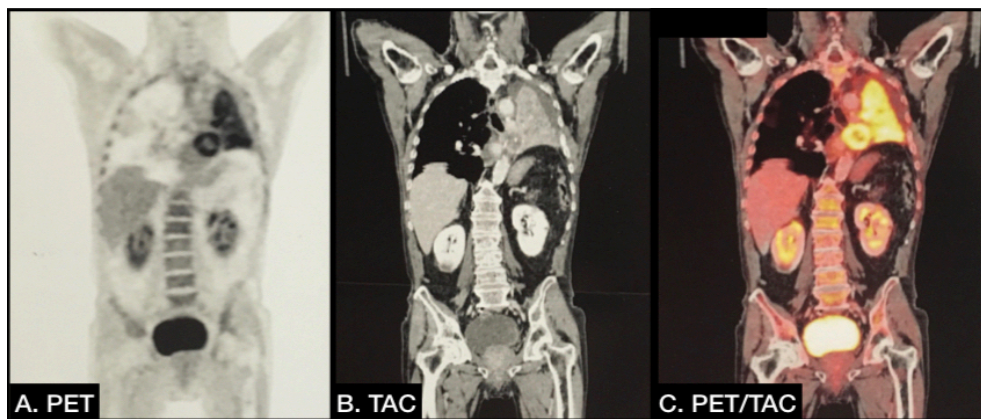


Figura 2: A) Imagen PET con ^{18}F -FDG B) Imagen TAC con contraste Yodado C) Fusión ambas técnicas



Figura 3: Tomógrafo PET/TAC

La fiabilidad de las imágenes obtenidas en la cámara PET con la ^{18}F -FDG aumenta si se utiliza una cámara PET/TAC, donde se solapan ambas técnicas; Tomografía de Emisión de positrones y Tomografía Axial Computarizada, con el objetivo de obtener una imagen mucho más representativa del órgano o tejido en cuestión. En el caso de estas cámaras, pueden producirse algunos artefactos en la imagen PET debido a los contrastes utilizados para el TAC⁽⁶⁾.

Ambas técnicas permiten una mayor resolución espacial y un aumento de sensibilidad comparado con otras técnicas de Medicina Nuclear.

Supone procedimiento de imagen seguro y menos invasivo, con una buena relación riesgo beneficio en el paciente. Permite obtener en una sesión imágenes de todos los compartimentos corporales que no pueden ser obtenidas con otras técnicas de imagen convencionales

3. FLUDESOXIGLUCOSA

3.1 Estructura, mecanismo de acción y distribución.

En España existen ocho radiofármacos autorizados compuestos de Fludesoxiglucosa (^{18}F -FDG), pertenece al grupo farmacoterapéutico de radiofármacos para diagnóstico. Su denominación química es 2- ^{18}F -fluoro-2-desoxi-D-glucosa, se trata de un análogo de la glucosa en el que se sustituye el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de Flúor marcado radiactivamente.

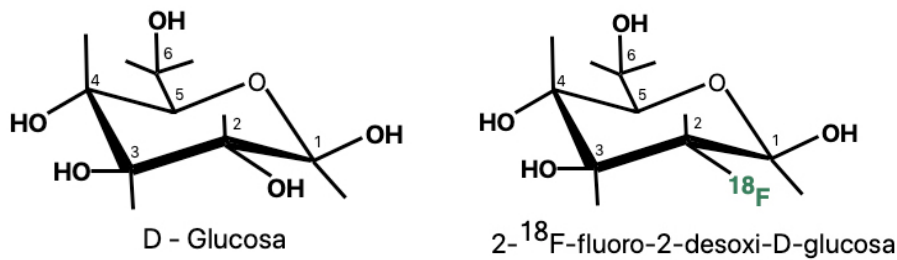


Figura 4: Esquemas estructurales de la Glucosa y de la Fludesoxiglucosa.

Debido a su naturaleza análoga a la glucosa, la ^{18}F -FDG entra a la célula utilizando los mismos mecanismos que usaría la glucosa propiamente dicha, acumulándose en todas aquellas células que utilizan la glucosa como principal fuente de energía. La ^{18}F -FDG por tanto accede al interior celular mediante proteínas transportadoras en la membrana celular⁽⁸⁾. Una vez en el interior celular, sufre la primera reacción de la vía glucolítica que consiste en la fosforilación en el carbono 6 llevada a cabo por la enzima Hexoquinasa, dando lugar a la ^{18}F -FDG-6-Fosfato. El siguiente paso de la ruta glucolítica es la isomerización por la enzima fosfoglucosa isomerasa formando la fructosa-6-fosfato. Llegados a este punto, no es posible continuar con el proceso puesto que la segunda enzima de la vía glucolítica no puede actuar sobre la ^{18}F -FDG-6-Fosfato ya que no dispone de un grupo -OH en el carbono 2 de la molécula. La interacción con este grupo es fundamental para que se produzca la apertura y cierre del anillo que conforma el azúcar, de esta manera la ^{18}F -FDG sufre un atrapamiento metabólico. Existe una enzima fosfatasa que podría revertir la fosforilación, pero al ser tan escasa en la mayoría de tejidos, la ^{18}F -FDG-6-Fosfato queda atrapada en el citoplasma de la célula. La ^{18}F -FDG actúa como un sustrato metabólico y su captación por un órgano o tejido dependerá del grado de glucólisis que presente⁽³⁾.

El metabolismo hepático de la glucosa presenta diferencias debido a que la enzima que cataliza el paso de glucosa a glucosa-6-fosfato, se lleva a cabo por la glucoquinasa hepática que presenta una menor afinidad por la glucosa que la hexoquinasa, por lo tanto, no es posible asegurar el atrapamiento que sufre la ^{18}F -FDG en el hígado en comparación con el resto de tejidos.

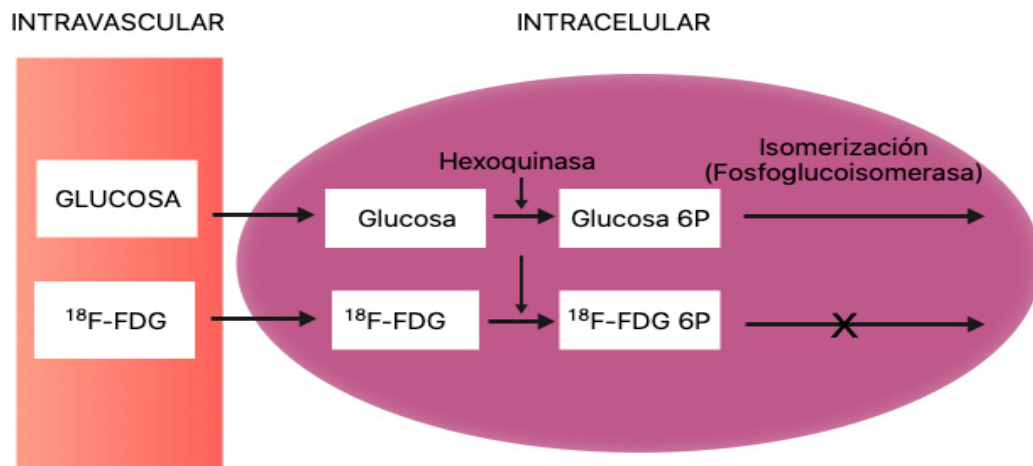


Figura 5: Esquema de distribución Glucosa Vs. ¹⁸F-FDG

La ¹⁸F-FDG constituye un sustrato inadecuado para los transportadores Na⁺-Glucosa renales, lo que conlleva una menor filtración glomerular y por lo tanto una mayor excreción en orina. Este fenómeno es beneficioso ya que, si aumenta la excreción urinaria, disminuyen los niveles de ¹⁸F-FDG en plasma favoreciendo así las imágenes del estudio PET, se establece una buena relación lesión/fondo en la imagen obtenida ya que solo aparecen marcados los tejidos y no aparece radiofármaco en plasma que pudiese interferir en la nitidez de la imagen posterior

La extensa utilización de la ¹⁸F-FDG en oncología es debida a múltiples y diversos factores; las células neoplásicas presentan un metabolismo alterado en comparación con las células normales. La elevada síntesis de proteínas, DNA y la elevada tasa de proliferación celular, requieren un aumento del intercambio celular de glucosa y su metabolismo, que se traduce en una mayor captación de glucosa⁽⁶⁾. Todo ello es mediado por una sobreexpresión de transportadores celulares y de las enzimas de la vía.

La ¹⁸F-FDG al comportarse como un análogo de Glucosa será captada en mayor proporción por células tumorales y al no continuar las sucesivas reacciones de la vía glucolítica, quedará atrapada en el citoplasma de aquellas células neoplásicas. De acuerdo con todo esto podríamos establecer la que ¹⁸F-FDG actúa como un indicador directo de la proliferación celular⁽³⁾.

Debido a que la distribución del fármaco es Insulino-dependiente puede estar influenciado por la ingesta, las condiciones nutricionales y las condiciones glucémicas basales, sobre todo en pacientes con Diabetes Mellitus, en los que la captación de glucosa por parte de los tejidos se ve reducida pudiendo dar lugar a resultados que no se ajusten a la realidad. En el apartado 3.4 comentaremos los aspectos más condicionantes de la preparación del paciente.

Distribución: El radiofármaco se distribuye a todas las células del organismo debido a su analogía con la glucosa, existen algunas particularidades en su distribución dependiendo del tejido. Una vez inyectada la ^{18}F -FDG atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), aproximadamente el 7% de la dosis inyectada es acumulada en el cerebro durante 80-100'. Un 3% de la dosis administrada es captada por el miocardio en los primeros 40', en un corazón sano se distribuye de manera homogénea; se contemplan diferencias de distribución en casos de isquemias miocárdicas reversibles, produciéndose un incremento de captación de glucosa y por tanto del fármaco. El páncreas acumula un 0,3% de la dosis inyectada y hasta un 2,4% es acumulado en los pulmones⁽⁶⁾. Se observa una mayor fijación al músculo si se ha realizado ejercicio de forma reciente o se ejecutan esfuerzos durante la duración de la prueba como desarrollaremos en el apartado (3.4).

Se debe tener en cuenta que el cerebro depende casi en exclusiva del metabolismo de la glucosa y que células inflamatorias y macrófagos presentan una tasa metabólica glucídica mayor y acumularán una mayor cantidad de ^{18}F -FDG que las células tumorales.

3.2 Obtención y síntesis: La síntesis de la ^{18}F -FDG se realiza mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) de un ion $^{18}\text{F}^-$ sobre el triflato de manosa, se trata de un azúcar precursor de la manosa. En la reacción llevada a cabo, un nucleófilo, reemplaza en una posición electrófila de la molécula de azúcar, a un átomo o grupo saliente. La reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ tiene lugar en una única etapa en la que la adición y eliminación se llevan a cabo de forma simultánea. El ataque nucleofílico se lleva a cabo solo en el carbono 2 del azúcar precursor, sobre el grupo triflato, ya que los grupos que se encuentran en el resto de carbonos están protegidos por grupos acetilo. La eliminación de los grupos acetilo se realiza mediante una hidrólisis posterior ya sea ácida con HCl o básica con NaOH.

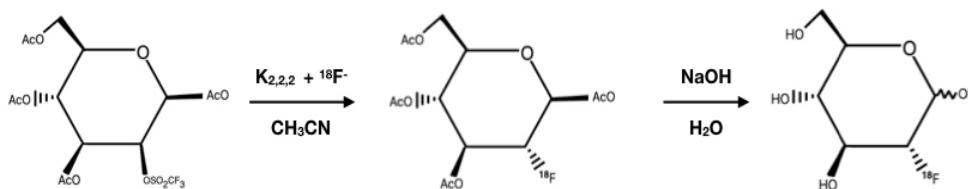


Figura 6: Esquema de síntesis de la ^{18}F -FDG

La obtención del ion $^{18}\text{F}^-$ se realiza en un ciclotrón, utilizando como precursor el H_2^{18}O . El $^{18}\text{F}^-$ se separa del H_2^{18}O mediante una resina de intercambio iónico. Es necesario que la reacción se lleve a cabo en un medio anhidro con acetonitrilo para evitar que el $^{18}\text{F}^-$ pierda su carácter nucleófilo. Para poder disolverse en este medio se utiliza *Kryptofix2.2.2*® como catalizador ya que no compite en la reacción $\text{S}_\text{N}2$ con el Fluoruro⁽⁷⁾.



Figura 7: A) Contenedor recubierto de tungsteno que contiene la ^{18}F -FDG B) Equipo de infusión de dosis C) Gráfica de dosificación y administración.

Control de calidad: Posteriormente a su preparación, se debe realizar un control de calidad del fármaco⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Se deben cumplir los siguientes aspectos:

- Identidad y pureza del radionúclido: Se lleva a cabo con un activímetro con sistema de detección de ^{18}F . La pureza es determinada con un espectrómetro de rayos gamma.
- Identidad y pureza radioquímica: Se realiza una cromatografía de capa fina que detecta la existencia de ^{18}F libre y manosa libre tras la síntesis, estos compuestos no deben estar presentes en su forma libre durante el estudio ya que pueden interferir en las imágenes obtenidas en el PET
- pH: La verificación del pH se realiza para asegurar que el fármaco es compatible con el organismo en su administración.
- Disolventes residuales: Se detecta mediante cromatografía de capa fina si existe *Kryptofix2.2.2*® en el producto final. También se detectan residuos de etanol y acetonitrilo mediante cromatografía de gases.
- Valoración de la radioactividad: Debe ser valorado y ajustado mediante un activímetro antes de su administración para ajustar la dosis del radiofármaco a la actividad que presenta el radionúclido en el momento de realizar la prueba diagnóstica.
- Endotoxinas bacterianas: Como en todos los productos inyectables es imprescindible el cumplimiento para asegurar su seguridad, existen varias técnicas llevadas a cabo para la determinación de éste parámetro.

3.3 Uso clínico y Patologías; Aplicaciones e importancia:

La ^{18}F -FDG se trata de un fármaco únicamente para uso diagnóstico y por lo tanto de uso exclusivo hospitalario. Está indicada tanto en adultos como en población pediátrica para la obtención de imágenes mediante Tomografía de Emisión de Positrones (PET). Es usada en el ámbito de la oncología, para el diagnóstico y descripción de órganos o tejidos concretos donde el aporte de glucosa esté aumentado. También es usado en la monitorización de respuestas a tratamientos oncológicos y detección de recidivas.

Tabla 3: Uso clínico de la ^{18}F -FDG en oncología

Diagnóstico	Caracterización de un nódulo pulmonar solitario Detección de cáncer de origen desconocido Caracterización de una masa pancreática
Estadificación	Tumor de cabeza y cuello Cánceres de pulmón primario, de mama localmente avanzado, de esófago y colorrectal Carcinoma de páncreas Linfoma maligno Melanoma maligno con índice de Breslow superior a 1,5mm
Monitorización de la respuesta al tratamiento	Linfoma maligno Tumor de cabeza y cuello
Detección en caso de sospecha de recidiva	Glioma con alto grado de malignidad Tumor de cabeza y cuello Cáncer de tiroides no medular, de pulmón primario, de mama, colorrectal y de ovario Carcinoma de páncreas Linfoma maligno Melanoma maligno

*Datos obtenidos a partir de la ficha técnica⁽⁶⁾ (CIMA, AEMPS).

Tabla 4: Uso clínico de la ^{18}F -FDG en otras patologías

Pruebas Cardiológicas	Evaluación de viabilidad miocárdica en pacientes que presentan una insuficiencia ventricular izquierda severa, cuando otras técnicas de imagen no son concluyentes
Neurología	Localización de focos epileptogénicos Imágenes neurológicas en pediatría
Enfermedades infecciosas	Localización de focos en casos de fiebre de origen desconocido Sospecha de infección ósea crónica Detección de focos sépticos metastásicos en caso de bacteriemia o endocarditis Fiebre en pacientes con SIDA
Enfermedades inflamatorias	Sarcoidosis Enfermedad inflamatoria intestinal Vasculitis con afectación de grandes vasos Evaluación del dolor articular ⁽¹¹⁾

*Datos obtenidos a partir de la ficha técnica⁽⁶⁾ (CIMA, AEMPS).

Las imágenes obtenidas mediante ^{18}F -FDG-PET son la mejor representación actual de imágenes metabólicas, esto permite un análisis de los cambios bioquímicos que se producen en un tumor y suponen un avance en el seguimiento de la respuesta tumoral a las diferentes terapias. Además supone un valor añadido a la hora de establecer un pronóstico en el paciente⁽¹²⁾.

No obstante, no debemos olvidar que no supone un marcador específico tumoral, ya que su sensibilidad no permite la diferenciación metabólica de procesos fisiológicos de aquellos patológicos; como tampoco diferencia de aquellos inflamatorios e infecciosos puesto que las células que median la respuesta inmune del organismo, presentan un metabolismo glucídico elevado, que elevaría los niveles de ^{18}F -FDG en la imagen. También puede presentarse una baja captación del radiofármaco en aquellos procesos tumorales iniciales, ya que presentan una menor actividad metabólica. Por todo ello es necesario que el paciente adopte una serie de pautas que reduzcan al máximo las posibles limitaciones de la prueba.

3.4 Procedimiento de administración: Preparación de la prueba, administración y distribución de la ^{18}F -FDG:

Condiciones basales: Se deben medir las concentraciones plasmáticas de glucosa antes de la realización de la prueba, ya que de ello depende la correcta visualización e interpretación de las imágenes obtenidas por el PET. En situaciones de glucemias elevadas, la ^{18}F -FDG compite con la glucosa por aquellos sitios con demanda glucídica y por tanto la distribución no sería la deseable para el estudio⁽³⁾. Es necesaria una situación de ayuno de aproximadamente 4-6 horas que permita unos valores de glucemias que se

encuentren entre 1,30-2g/L. Glucemias elevadas pueden derivar en resultados falsos negativos debido a la inhibición competitiva de la captación de ^{18}F -FDG provocada por la alta disponibilidad de glucosa.

En caso de realizar la prueba en pacientes que presenten Diabetes Mellitus es necesario medir el nivel de glucemia, así como valorar la posibilidad de administrar previamente insulina que promueva la captación celular tanto de glucosa como de la ^{18}F -FDG en todas las células del organismo. Aquellos pacientes en tratamiento con metformina pueden presentar imágenes anómalas debido al aumento de captación de glucosa causado por la mediación.

Además del ayuno es necesario acudir al estudio evitando la realización de ejercicio físico previo, estrés y padecer frío antes y durante la prueba⁽¹³⁾. Todas estas situaciones pueden provocar la renovación de depósitos de glucógeno, así como movilización de la glucosa que interferirá con las imágenes obtenidas de la ^{18}F -FDG. La actividad muscular debido al ejercicio ligero o estrés provocará el marcaje de los músculos implicados. Por todo ello es necesario que el paciente acuda relajado, en ayunas y correctamente hidratado. Podría resultar beneficioso que en las 24 horas anteriores se mantenga una dieta baja en carbohidratos para asegurar así una glucemia adecuada⁽¹⁴⁾.

Para evitar un exceso de metabolismo cerebral asociado a un alto consumo de glucosa y por tanto un acúmulo de Fludesoxiglucosa en esta zona, se recomienda la administración en un entorno tranquilo, libre de ruidos y con luz muy tenue para evitar una elevada actividad cerebral.

La preparación del paciente varía si se va a someter a un estudio cardiaco, en donde el objetivo es incrementar la captación cardiaca de la ^{18}F -FDG, para ello sería beneficioso aumentar los niveles de insulina sérica; en ese caso si administramos una sobrecarga oral de glucosa, pasado una hora, la glucemia se encontrará normalizada y la insulina aún alta, este sería el momento idóneo para administrar a ^{18}F -FDG. En pacientes diabéticos no se puede realizar esta metodología y sería necesario administrar glucosa e insulina de forma simultánea.

Dosis y procedimiento de administración: Se administran entre 300-390 MBq vía intravenosa en función del peso del paciente, no se debe superar los 400 MBq pese a que el paciente presente un peso elevado, con el objetivo de no superar la tasa de radiación de órganos críticos como pueden ser corazón, vejiga y cerebro⁽¹⁵⁾. La administración se realiza mediante una vía previa cogida en el paciente, se puede proceder a la administración de forma remota con un equipo de infusión de dosis, que automáticamente calcule la actividad en el momento de la administración teniendo en cuenta el decaimiento propio del ^{18}F Flúor. La distribución total a los tejidos y el atrapamiento de la Fludesoxiglucosa en el interior celular se alcanza aproximadamente a los 45 minutos. Durante este periodo el paciente debe encontrarse en situación de reposo absoluto, en un entorno de temperatura agradable, libre de ruidos y con luz tenue. Posteriormente es trasladado a la sala donde se encuentra el PET o PET-TAC.

Es recomendable que el paciente acuda al baño antes de la toma de las imágenes para eliminar el fármaco acumulado en la vejiga y mejorar la calidad del estudio disminuyendo el número de artefactos en las imágenes. Las imágenes de cuerpo entero se obtienen en 40-60'. En cuanto a la dosis absorbida por unidad de actividad administrada en los diferentes órganos, es mayor para el paciente pediátrico que el adulto, por lo que en niños se deben ajustar las dosis como indica la ficha técnica⁽⁶⁾.

El farmacéutico es el encargado de la preparación, control de calidad, conservación y documentación de radiofármacos y que todo ello cumpla con la normativa y legislación vigente. Elabora los radiofármacos siguiendo los protocolos normalizados de trabajo (PNT) propios de cada elaboración y se rige por las Normas de Buena Preparación de Radiofármacos (BPR)⁽¹⁶⁾.

También es responsable del mantenimiento de salas y equipo necesario para la elaboración. Todas las administraciones están notificadas en un registro de dosis y paciente que posteriormente se envía al Consejo de Seguridad Nuclear.

Una vez administrado y distribuido el radiofármaco. En la cámara PET se toman las imágenes corporales. Una vez obtenidas las imágenes se procede a la interpretación de las mismas, para ello en Medicina Nuclear se establecen métodos semicuantitativos de cálculo con el objetivo de poder realizar una comparación estadística con imágenes intra- e inter- paciente a lo largo del tiempo. Para medir de forma semicuantitativa el área de tejido captante en una imagen se utiliza el SUV (Standardized Uptake Value). El SUV se cuantifica a partir de la imagen de concentración del radiofármaco, actividad por dosis inyectada y el peso del paciente⁽⁷⁾.

$$SUV = \frac{\text{Concentración tisular } \left(\frac{MBq}{mL} \right)}{\text{Dosis Administrada (Mq)} / \text{Peso del Paciente (Kg)}}$$

Limitaciones de la ¹⁸F-FDG: La cuantificación del parámetro SUV presenta limitaciones a tener en cuenta durante la preparación de la prueba, todas ellas relacionadas con los niveles de glucosa en sangre, puesto que son determinantes en la captación celular de la Fludesoxiglucosa:

El periodo de captación: La obtención de imágenes se realiza pasados aproximadamente 60 minutos desde la administración, en ese periodo de tiempo la actividad de la fludesoxiglucosa comienza a ser constante en los tejidos normales y se ve en aumento en aquellos tejidos malignos. A partir de ese periodo de tiempo puede considerarse representativa la obtención de imágenes. Cuanto más tiempo se espacie la administración de la toma de imágenes, el SUV obtenido será mayor.

Influencia del estado de hidratación del paciente y el efecto de fármacos diuréticos: Un buen estado de hidratación y la administración de una pequeña cantidad de solución salina mejora la excreción del fármaco y la relación lesión/fondo en las imágenes obtenidas. Cuando la zona de interés se encuentra en la zona de la pelvis y riñones, se puede considerar forzar la diuresis con fármacos diuréticos como la furosemida, aunque en la visualización de otros órganos o tejidos puede disminuir la precisión de la imagen.

Pautas a seguir tras la prueba:

Las pruebas diagnósticas con ^{18}F -FDG deben realizarse pasados los 2-4 meses posteriores a un tratamiento radioterápico y con un periodo mínimo de 4-6 semanas posteriores a un tratamiento quimioterápico para así excluir resultados falsos positivos o falsos negativos⁽¹⁷⁾.

En el caso de pacientes diabéticos, se debe tener en cuenta dicha condición para ajustar la prueba como hemos mencionado anteriormente y evitar imágenes poco fiables. Una vez terminado el estudio, en caso de haber recibido una dosis de contraste para mejorar la calidad de la imagen PET/TAC, el paciente diabético retomará su medicación transcurridas 48h de la realización de la prueba. Durante este periodo controlará la glucemia únicamente con dieta alimenticia.

Una exploración PET, no interfiere posteriormente en un examen de rayos X o una prueba TAC.

Los procedimientos con radionúclidos están desaconsejados durante el embarazo puesto que suponen la administración de una dosis de radiación para el feto. Solo se deben considerar en caso de que sean estrictamente necesarios. Durante la lactancia se recomienda no dar el pecho durante las 24h posteriores a la administración de la ^{18}F -FDG y desechar la leche materna producida durante ese intervalo puesto que pequeñas cantidades del radiofármaco pueden ser excretadas en la leche materna.

Posteriormente a un examen PET o PET-TAC radiodiagnóstico con ^{18}F -FDG, el paciente está sometido a cantidades traza de radiación ionizante y durante un breve periodo de tiempo. Tras el procedimiento, el paciente puede llevar a cabo sus actividades cotidianas sin riesgos, aunque se debe evitar el contacto con niños y embarazadas durante un periodo mínimo de 12h, puesto que el paciente continúa emitiendo radiación pese a ser muy baja.

Tampoco supone un riesgo la radiación emitida para el personal sanitario que atienda al paciente tras una prueba con ^{18}F -FDG. Las precauciones necesarias serían reducir el tiempo de contacto con el paciente.

4. CONCLUSIONES:

- El ^{18}F Flúor es uno de los radioisótopos más empleados en Técnicas de radiodiagnóstico debido a las características de afinidad, absorción y metabolización que presenta.
- Entre los radiofármacos basados en este isótopo destaca la ^{18}F -FDG por su extensa utilización en los servicios de Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear en España y a nivel Mundial.
- El mecanismo de acción de la ^{18}F -FDG se basa en su analogía con la glucosa, lo que le confiere características como marcador del metabolismo celular.
- Teniendo en cuenta su mecanismo de acción puede ser empleado para el diagnóstico de patologías muy diversas, lo que convierte a la ^{18}F -FDG en una herramienta de diagnóstico muy versátil
 - **Ámbito oncológico:** Diagnóstico, estadificación, detección en sospecha de recidivas y monitorización de la respuesta de tratamientos.
 - **Otras patologías:** Cardiología, Neurología, detección de enfermedades infecciosas e inflamatorias.
- Por todo ello la ^{18}F -FDG constituye una importante herramienta diagnóstica que además facilita la posibilidad de obtener imágenes metabólicas de procesos celulares tan importantes como la proliferación celular.

5. BIBLIOGRAFÍA:

1. Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España. Cortés-Blanco A. Esteban Gómez J. *Seguridad nuclear* 2003;26.
2. Física (2009). F. José Ruiz Santiago, F. Tarín Martínez. 12:282-289 ISBN: 978-84-481-69-541.
3. Radiofármacos en medicina nuclear Fundamentos y aplicación clínica. (2015) Y. Chain L. Illanes. Universidad Nacional de la Plata. (pp.124-158).
4. Listado de principios activos e incorporación del pictograma de la conducción. Fármacos del grupo V subgrupo: Productos radiofármacos para diagnóstico. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, CIMA. AEMPS. (2014). (pp. 1-4).
5. Radiofármacos PET de uso humano en España: pasado y presente. Cortés-Blanco A. *Seguridad nuclear* 2007; 44:28-35
6. Ficha técnica gluscan 500 MBq/ml Solución inyectable (2014). Último acceso 20 diciembre 2019, Centro de información del medicamento, AEMPS https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71880/FT_71880.html
7. *Radiofarmacia* (2018). Dr. Jesús Luis Gómez Perales. ISBN: 978-84-694-4632-4 (pp. 303-310).
8. Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular. D.P.Díaz Hernández, L.C. Burgos Herrera. *ATREIA* (2002) Vol15/Nº3/Septiembre.
9. Producción de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET) y su aplicación en el diagnóstico de diversas enfermedades. (2016). A. Obaya, J. López, Y. Vargas-Rodríguez. *Educación Química*, 27, 292 - 299.
10. Importancia del control de calidad en la Producción de Radiofármacos. (2019). Último acceso 3 enero 2020. <https://www.ciclolab.com.do/post/importancia-del-control-de-calidad>.
11. Imaging techniques for evaluation of the painful joint. Steven J Baccei, Stacy E Smith (2019) <https://www.uptodate.com>.
12. F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in oncology: Advantages and limitations (2008) *Cancer imaging: instrumentation and applications* T.Belhocine, A. Driedger ISBN: 978-0-12-374183-7 (pp193-199)
13. Oncologic 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: What All Physicians Need to Know Jaime L. Montilla-Soler, Rikesh J.Makanji, Bruce J. Barron. *The American Journal of Medicine*, Vol 131, No 4, April 2018
14. ¹⁸F-FDG-PET and PET/CT patient preparation: A review of the literature (2014) D.Shilpa Surasi, P.Bhambhani. *Journal of Nuclear Medicine Technology*.2014;42:5-13
15. Especificaciones actuales de la ficha técnica de los radiofármacos compuestos de Fludesoxiglucosa. Cortés-Blanco A. *Seguridad nuclear* 2006;40:21-28.
16. Real Decreto 497/1993, por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano. *BOE* nº109 (pp 13687-13697) Ministerio de sanidad y consumo.
17. Sociedad Española de Protección Radiológica. (2018). Aplicaciones médicas (Medicina Nuclear) [Ebook] (pp. 3-5) <http://www.sepr.es>