

ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Reacciones adversas a radiofármacos

Adverse reactions to radiopharmaceuticals

Juan Antonio Pérez-Iruela¹, Purificación Pastor-Fructuoso²,
Carla de Gracia-Rodríguez³, Marta Soler-Vigil², María del Val Gómez-Martínez⁴

¹Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España. ²Unidad de Calidad, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España.

³Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid. España. ⁴Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Juan Antonio Pérez Iruela
Unidad de Radiofarmacia
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100
28034 Madrid. España.

Correo electrónico:
japiruela@yahoo.es

: DOI: 10.7399/fh.11669

Resumen

El Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, consideró los radiofármacos como medicamentos sometidos a la legislación vigente en esta materia. Los radiofármacos, una vez preparados en las unidades de radiofarmacia, son administrados a un paciente para observar las alteraciones o su distribución anormal. A diferencia de los fármacos convencionales, los radiofármacos raramente provocan reacciones adversas; sin embargo, cuando ocurren, suelen causar alarma tanto al paciente como al personal sanitario, además son administrados a los pacientes una sola vez o un número limitado de veces. La mayoría de las reacciones adversas a radiofármacos son leves y requieren tratamiento mínimo o no lo requieren. Dichas reacciones, aunque raras, pueden ocurrir, e incluyen reacciones de sensibilidad con síntomas sistémicos. En general, las reacciones adversas a radiofármacos más comunes son: náusea, disnea, broncoespasmo, disminución de la tensión arterial, picor, rubor, urticaria, resfriado, tos, bradicardia, calambres musculares y mareo. La incidencia de reacciones adversas a radiofármacos comunicadas es baja. El objetivo de esta revisión es describir las reacciones adversas a radiofármacos publicadas más comunes y sus características, administrados con fines diagnósticos o terapéuticos.

Abstract

Spanish Royal Legislative Decree 1/2015 of July 24 considered radiopharmaceuticals to be drugs subject to current legislation on this matter. After Radiopharmaceuticals are prepared in Radiopharmacy Departments, they are administered to patients to observe alterations or their abnormal distribution in the body depending on the pathology. Unlike conventional drugs, radiopharmaceuticals rarely cause adverse reactions: however, when they do occur, they often cause alarm both to the patient and health care staff. They are typically administered to patients only once or a limited number of times. Most adverse reactions to radiopharmaceuticals are mild and require minimal or no treatment. Such reactions, although rare, can occur, and include sensitivity reactions with systemic symptoms. In general, the most common adverse reactions to radiopharmaceuticals are the following: nausea, dyspnea, bronchospasm, decrease in blood pressure, itching, flushing, hives, chills, cough, bradycardia, muscle cramps, and dizziness. The incidence of reported adverse reactions to radiopharmaceuticals is low. The objective of this review is to describe the most common published adverse reactions to diagnostic or therapeutic radiopharmaceuticals and their characteristics.

PALABRAS CLAVE

Radiofármacos; Reacciones adversas; Farmacovigilancia.

KEYWORDS

Radiopharmaceuticals; Adverse effects; Pharmacovigilance.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

El Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios¹, en su artículo 48 hace referencia a los radiofármacos, y los define como cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos).

Los radiofármacos se pueden emplear con dos propósitos: como agentes de diagnóstico (aquellos que conllevan un isótopo que emite fotones o radiación γ) o como agentes terapéuticos (cuyo isótopo emite partículas β o α)². La producción de radiofármacos tiene algunas peculiaridades e incluye dos aspectos básicos: la protección radiológica y las condiciones de preparación asépticas². El trabajo con radiofármacos es potencialmente peligroso, el nivel de riesgo depende del tipo de radiación emitida y del periodo de semidesintegración del isótopo empleado. En la práctica médica se diagnostican una gran cantidad de enfermedades y se realizan muchos tratamientos utilizando estos agentes. Las aplicaciones más habituales de los radiofármacos son en oncología, cardiología y neurología².

Los radiofármacos se preparan por una reacción de un radionúclido con un precursor o ligante, cumpliendo las normas de preparación extemporánea de radiofármacos³. Debido al corto periodo de semidesintegración de la mayoría de los radionúclidos empleados, la preparación es realizada *in situ* antes de la administración al paciente. Los radiofármacos, una vez preparados en las unidades de radiofarmacia, son administrados a un paciente para observar o cuantificar los procesos bioquímicos o fisiológicos y, por tanto, las alteraciones o su distribución anormal en el organismo en función de la patología⁴.

La mayoría de los radiofármacos se utilizan en muy pequeñas cantidades⁵ y además no tienen un efecto farmacológico, aunque pueden ocurrir reacciones adversas (RA). Las RA a radiofármacos (RAR) se consideran raras^{6,7}.

Por otra parte, los eventos adversos provocados por la radiactividad pueden llevar años en desarrollarse y ocurrir no solo en el paciente, sino también en los trabajadores expuestos².

La Orden SCO/2733/2007⁸ establece que, entre los objetivos del especialista en radiofarmacia se encuentra participar en los programas de farmacovigilancia.

El objetivo de esta revisión es describir las RA más significativas publicadas en la literatura científica y sus características, de los radiofármacos administrados con fines diagnósticos o terapéuticos.

Reacciones adversas a radiofármacos

A diferencia de los fármacos convencionales, los radiofármacos raramente provocan RA^{9,11}; sin embargo, cuando ocurren suelen causar alarma tanto al paciente como al personal sanitario¹¹. La explicación de la seguridad de los radiofármacos radica no solo en la pequeña cantidad de fármaco inyectado o ingerido, normalmente del orden de microgramos o inferior^{9,11}, sino también porque los radiofármacos se administran normalmente una sola vez o un número limitado de veces al paciente^{9,10}; así, el 88% de los pacientes que se dirigen a un servicio de medicina nuclear (SMN) reciben habitualmente una única dosis de radiofármaco¹¹.

Una RA a un fármaco es una respuesta no intencionada, que ocurre a las dosis prescritas a los humanos^{12,13}. Puede predecir riesgos para futuras administraciones o garantizar la prevención o el tratamiento específico, la alteración de la posología o la retirada del fármaco. Aronson *et al.*¹⁴ clasifican las RA en dos tipos: dosis dependientes o predecibles, basándose en la farmacología del fármaco (tipo A o aumentada), y aquellas que no son predecibles, dosis independientes, no relacionadas con la farmacología del fármaco y a menudo mediadas inmunológicamente (tipo B o extrañas). También se tienen en cuenta el tiempo que tarda en aparecer la reacción y su severidad, así como el género y la patología del individuo, que le confieren susceptibilidad¹². Las RA a fármacos son una causa importante de enfermedades iatrogénicas¹², pudiéndose presentar clínicamente de muchas formas diferentes. Aunque se estima que la incidencia de RA varía, ocasionan morbilidad, mortalidad y un gasto económico importante para el sistema¹². La mayoría de las RAR son leves y requieren tratamiento mínimo o no lo requieren^{7,15}.

Hay autores¹⁶ que indican que los radiofármacos terapéuticos podrían, teóricamente, producir reacciones de hipersensibilidad tipo I (anafiláctico), reacción que sigue a la exposición de un antígeno. En humanos, las reacciones tipo I son mediadas por anticuerpos inmunoglobulinas (Ig) E y son influenciadas por células T *helper* y T supresoras¹⁷. Durante la reacción tipo I ocurre un descenso de la adenosina monofosfato cíclica (cAMP) que inicia la liberación de histamina y otras sustancias. En el paciente, estos cambios se manifiestan como picor, urticaria, eritema cutáneo, asma y broncoespasmo. Además, la musculatura del tracto gastrointestinal puede estar afectada, ocasionando vómitos y diarrea¹⁶.

Los radiofármacos también pueden producir el resto de reacciones de hipersensibilidad, como la tipo II, dependientes de anticuerpo (citotóxicas), donde los antígenos diana son compuestos de la superficie, tanto de células normales como alteradas¹⁶. También, las reacciones de hipersensibilidad tipo III, mediadas por inmunocomplejos que son depositados en los tejidos donde se inicia la reacción inflamatoria aguda. En este tipo de reacciones se produce la activación del complemento y la acumulación de leucocitos polimorfonucleares¹⁷. Por último, las reacciones de hipersensibilidad tipo IV, mediadas por células más que por anticuerpos, y donde están involucrados dos tipos de reacciones: hipersensibilidad retrasada y citotoxicidad mediada por células¹⁷.

Las reacciones no están normalmente relacionadas con la dosis, a no ser que sean debidas a una sobredosificación o un error de medicación del radiofármaco, como ocurre con la necrosis producida en el brazo debido a la extravasación de [²⁰¹Tl]ClI o de [⁹⁰Y] durante la administración intravenosa¹⁵. Los efectos debidos a la radiación por sí misma han sido excluidos de algunas definiciones de RAR¹⁵.

Descripción de las RAR publicadas

A continuación se describen las RAR publicadas más significativas con los radiofármacos más empleados en la actualidad en medicina nuclear, y para ello clasificamos los radiofármacos en función del código ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*), donde los radiofármacos se engloban en el grupo V09 (productos radiofarmacéuticos para diagnóstico) y V10 (productos radiofarmacéuticos terapéuticos).

Radiofármacos para diagnóstico (Grupo ATC V09)

1. Sistema nervioso central (V09A)

[¹²³I]loflupano: Hay descritas varias reacciones asociadas a la administración de este medicamento. El efecto más común es la erupción, dolor en el lugar de inyección, prurito, y eritema cutáneo⁶. Grosset *et al.*¹⁸, en un análisis de seguridad, destaca que se comunicaron 643 RA de entre 1.180 pacientes evaluables. El número de pacientes con al menos 1 RAR fue de 261 (22%). El número de pacientes con al menos 1 RAR que condujera a la discontinuación del estudio fue de 14 (1%), que condujera a la muerte 5 (< 1%), y consideradas como serias 44 (4%). Las RAR que tuvieron relación causal con el radiofármaco fueron: cefalea (1%), náusea (< 1%), vértigo, boca seca, disminución del apetito, hematoma en el lugar de inyección, mareo, parestesia, trastorno del equilibrio y disgeusia. El [¹²³I]loflupano es un radiofármaco bien tolerado que no tiene relación causal con RA serias^{6,18}.

2. Sistema esquelético (Grupo ATC V09B)

Este grupo está formado por una serie de compuestos agrupados bajo el nombre de "difosfonatos" debido a su estructura química básica, marcados todos ellos con tecnecio⁶. Entre ellos se encuentran: el [^{99m}Tc]Tc-oxidronato ([^{99m}Tc]Tc-HDP), el [^{99m}Tc]Tc-medronato ([^{99m}Tc]Tc-MDP), [^{99m}Tc]Tc-DPD (diisopropil difosfonato). Estos compuestos se caracterizan por desarrollar más RA que otros radiofármacos¹⁵. Una de las razones puede ser el hecho de que son los radiofármacos más empleados en medicina nuclear desde hace años¹⁵. Las RA más frecuentes son: erupciones eritematosas maculopapulares, dermatografía, vértigo, náusea, prurito, hipotensión, fiebre, congestión^{6,15,19,20}.

Las RA más comunes notificadas de [^{99m}Tc]Tc-HDP son erupción, edema y prurito. También se han descrito: paro respiratorio, pérdida de conciencia tras la inyección, angioedema y *shock* anafiláctico⁶, dermatitis alérgica, pustulosis aguda generalizada y desórdenes gastrointestinales¹⁹.

Pérez Iruela *et al.*²¹ publicaron una RAR tras reexposición con [^{99m}Tc]Tc-HDP en una paciente de 43 años que acudió al SMN para la realización

de una gammagrafía ósea, donde se le administró una dosis de 740 MBq de [^{99m}Tc]-HDP. La paciente carecía de historia previa de alergia farmacológica o alimentaria. Siete meses más tarde se le realizó nuevamente un estudio gammagráfico para el seguimiento de su enfermedad. Se le administró una nueva dosis de 740 MBq de [^{99m}Tc]-HDP, lo que motivó la RAR, desarrollando un exantema en el cuello acompañado de prurito, cefalea y sensación de hormigueo en el cuero cabelludo, nariz y labio superior, sintomatología que comunicó rápidamente al personal facultativo del servicio.

Santos-Oliveira *et al.*⁹ publicaron una RAR ocurrida cuando una paciente fue sometida a una gammagrafía ósea con [^{99m}Tc]-MDP. Transcurridas 48 horas desde la administración apareció un dolor de garganta irritante, prurito intenso y erupción eritematosa, que persistió durante 3 o 4 días. Tras 10 meses, se le realizó otra exploración ósea con el mismo radiofármaco, desarrollando a las 48 horas una irritación de garganta y una erupción maculopapular con prurito y eritema. Con el paso de las horas aparecieron otros síntomas como conjuntivitis y faringe ulcerada hiperrémica. Finalmente, el diagnóstico realizado fue de eritema multiforme por exposición al radiofármaco.

El desarrollo de una erupción cutánea con [^{99m}Tc]MDP es la reacción alérgica más común comunicada para este radiofármaco^{6,9}. Se trata del difosfonato más empleado en medicina nuclear, y contabiliza la mayoría de las RAR^{6,7,9,19,22}. Los síntomas más habituales que aparecen tras una RA con [^{99m}Tc]MDP suele ser: dermatografismo, náusea, malestar, vértigo y prurito.

3. Sistema renal (Grupo ATC V09C)

Ac. [^{99m}Tc]-Tc-Pentetato (ácido dietilentriaminopentaacético, [^{99m}Tc]-DTPA): Las RA comunicadas con mayor frecuencia son presíncope, náuseas, erupción y vómitos^{6,20}. Se han descrito casos de parálisis después de la inyección intratecal, y por ello el Comité de radiofármacos de la Asociación Europea de Medicina Nuclear emitió un comunicado a los fabricantes para que especificaran la prohibición de uso por vía intratecal¹⁶. De hecho, está descrita dicha reacción severa ocurrida en Europa^{15,16} asociada a la administración de [^{99m}Tc]-DTPA debido a una errónea formulación del medicamento. Casi todas sus formulaciones que son empleadas para los estudios renales contienen una mezcla de la sal cálcica y sódica del DTPA, y se deben administrar por vía intravenosa. Sin embargo, un laboratorio productor utilizó una sal trisódica, provocando parestesia severa en dos pacientes, junto con una doble incontinencia, cuando este radiofármaco fue administrado por vía intratecal¹⁶. Estudios en animales²³ revelaron que la sal trisódica era capaz de quelar el calcio y el magnesio del fluido cerebroespinal cuando es administrado por vía intratecal, agotando así los iones del líquido cefalorraquídeo, siendo ésta la causa de la parálisis en estos dos pacientes^{15,16}. Este radiofármaco no está autorizado para su administración intratecal, únicamente para la administración intravenosa, oral e inhalatoria²⁴, y por tanto los dos pacientes indicados sufrieron un error de medicación que conllevó una RAR severa.

4. Sistema hepático y reticuloendotelial (Grupo ATC V09D)

[^{99m}Tc]-nanocoloide de albúmina: Uso en linfogammagrafía para la identificación del ganglio centinela en las exploraciones previas a cirugía de determinados tumores²⁵. Se ha descrito urticaria como RA más común a los coloides de albúmina^{6,16,20,24}.

Cotrina-Monroy *et al.*²⁵, en una paciente sometida a una exéresis quirúrgica de ganglio centinela, le administraron 74 MBq de [^{99m}Tc]-nanocoloide de albúmina en la región periareolar por vía intradérmica. A los 10 minutos la paciente desarrolló una reacción alérgica con lesiones maculares e intenso prurito en las palmas de las manos, antebrazos, brazos y región anterior del tórax, cediendo espontáneamente a los pocos minutos. La paciente no presentaba historia previa de sensibilidad a la albúmina humana. Las lesiones maculares y el intenso prurito cedieron espontáneamente sin la administración de esteroides o antihistamínicos.

Este radiofármaco es también empleado para estudios gammagráficos del hígado, bazo y médula ósea¹⁶, habiéndose notificado RAR a raíz de estas exploraciones como palidez, rubor, hipotensión, broncoespasmo y disnea¹⁶.

5. Sistema respiratorio (Grupo ATC V09E)

[^{99m}Tc]-Tc-MAA (macroagregados de albúmina): Las RA más frecuentemente descritas^{6,16,20} son: hipersensibilidad, disnea, mareo, erupción y vómitos. También se han descrito casos de angioedema, paro cardíaco,

bradicardia, paro respiratorio y tres casos de muerte⁶. De estos tres pacientes fallecidos, dos presentaban una historia de hipertensión pulmonar, y uno sufría previamente enfermedad vascular pulmonar avanzada. Las RA fueron probablemente provocadas por el tamaño y número de partículas⁶.

En un paciente con un lecho vascular pulmonar normal, la dosis administrada de [^{99m}Tc]-Tc-MAA sería de 0,1 mg a 4 mg con un tamaño de partícula de 10 mm a 50 mm, que produciría una oclusión del 0,1% del área de sección del lecho vascular pulmonar²⁶. Cuando un paciente sufre una enfermedad en la que el número de capilares pulmonares se ve seriamente disminuido, bloquear una parte de los que quedan puede conducir a un estrés respiratorio. Debido a la diferencia de tamaño entre partículas, las más grandes ocluirán vasos más grandes, que en pacientes con hipertensión pulmonar u otras patologías pulmonares difusas requerirán de una precaución particular. En estos casos, la dosis a administrar debe ser adecuadamente calculada en función del número de partículas y administrada por vía intravenosa de forma lenta⁷.

6. Detección tumoral (Grupo ATC V09I)

[¹⁸F]Flúor-deoxi-glucosa ([¹⁸F]FDG): En los últimos años las exploraciones de tomografía por emisión de positrones (PET) con [¹⁸F]-FDG están jugando un importante papel en la evaluación de la respuesta quimioterápica, así como en la detección de tumores primarios y lesiones metastásicas de muchos tumores⁹. Las RA más habitualmente descritas son: erupción, prurito y eritema⁶, reacción anafiláctica, angioedema, dermatitis exfoliativa, convulsiones, sudoración, náusea, vómitos y diarrea²⁷, y dos casos de paro cardíaco con el resultado de muerte⁶.

La primera RA comunicada fue realizada por Silberstein²⁸. Describió como sintomatología rubor en la cara y el tronco que apareció minutos después de la administración y que duró menos de dos horas.

Otros autores¹⁹, además de las RA cutáneas antes indicadas, han descrito para este radiofármaco: angioedema, dermatitis exfoliativa, hiperhidrosis, reacciones locales, disgeusia y convulsiones. También se han comunicado dos muertes asociadas a su uso¹⁹. Rocha *et al.*²² presentaron una RAR a [¹⁸F]FDG en un paciente sometido a la realización de una PET que demostró una acumulación del trazador en el tumor y un nódulo mediastínico. La biopsia de dicho nódulo demostró una reacción sarcoide y no se encontraron células tumorales patológicas. La biodistribución alterada del radiofármaco fue comunicada como una RAR.

7. Otros radiofármacos de diagnóstico (Grupo ATC V09X)

[¹³¹I]Norcolestrol: Es un radiofármaco que lleva en el mercado más de 30 años²⁹, por lo que su manejo es bien conocido. Es un análogo de la norepinefrina usado para los estudios gammagráficos de imagen adrenal en el aldosteronismo primario, y en el feocromocitoma. Los eventos publicados sugieren la implicación del sistema nervioso adrenérgico, ya que algunos de los eventos adversos se asemejan a los síntomas del feocromocitoma³⁰ (aumento de la presión arterial, taquicardia, disnea, sudoración, etc.). Con frecuencia puede producir RA leves, siendo las más habituales náuseas, dolor lumbar y rubor⁶. Pero, además, se han descrito casos de shock anafiláctico 15 minutos después de la inyección, taquicardia ventricular, y uno con una reacción anafiláctica atípica^{6,20}.

Kazerooni *et al.*³¹, refieren el caso de una paciente 21 años con una historia de RA a múltiples procedimientos que experimentó una RAR que requirió tratamiento. La paciente desarrolló náusea y mareo al finalizar la administración en perfusión de 74 MBq de [¹³¹I]Norcolestrol. Esto fue acompañado de rubor, cefalea, dificultad respiratoria, dolor torácico y de espalda, pérdida de conciencia durante 10-20 segundos, taquicardia e hipertensión. Tras recibir difenhidramina por vía oral, sus síntomas fueron desapareciendo a lo largo de una hora y sus signos vitales se estabilizaron. Según indican los autores³¹, hubo otros pacientes que recibieron inyecciones del mismo número de lote sin sufrir RA.

Spyridonidis *et al.*²⁹ publicaron un estudio realizado para evaluar la eficacia del [¹³¹I]Norcolestrol, donde incluyeron dos casos de RA. El primer caso, una mujer de 73 años, sometida a una prueba con [¹³¹I]Norcolestrol para diagnosticar un incidentaloma. La paciente había recibido premedicación para la exploración con IK por vía oral 24 horas antes de la inyección del radiofármaco, tal y como refiere la ficha técnica³². Tan pronto como comenzó la infusión del trazador, desarrolló rubor, opresión en el pecho, aumento de la tensión arterial (160/90 mmHg), aunque la

paciente no tenía historia de hipertensión, y un intenso dolor en la zona lumbar a la altura de los riñones. Se interrumpió la infusión del radiofármaco, administrándose hidrocortisona y antihistamínico. La paciente fue trasladada al servicio de urgencias, el examen clínico no reveló hallazgos significativos. Tras unas horas en observación, fue dada de alta en buenas condiciones clínicas.

El segundo caso²⁹ se produjo tras su administración a una paciente de 57 años que presentaba un incidentaloma. También había recibido premedicación con IK oral. A los 3-5 minutos después de la administración lenta del radiofármaco, desarrolló una molestia en el pecho y dolor en la zona lumbar. Los síntomas no fueron tan intensos como en el caso anterior. La molestia lumbar duró unos 20 minutos. No necesitó administración de ningún fármaco de rescate. La paciente fue dada de alta del servicio de urgencias media hora más tarde. Los autores afirmaron que no parecía una reacción anafiláctica pura²⁹. Indicaron que en el primer caso se produjo un aumento de la presión arterial, que no es muy común en la anafilaxis, y un dolor de espalda inexplicable; en la segunda RAR su característica fue la opresión en el pecho (no asociada con broncoespasmo). La opresión en el pecho, el dolor en la zona lumbar y el rubor comunicados están descritos en la ficha técnica del medicamento³². Estos síntomas específicos entre otros, como náusea, vómito, eritema, reacción respiratoria, disnea, taquicardia, mareo, cefalea, diaforesis, sudor facial, dolor abdominal, sabor metálico, insensibilidad de la lengua, se han atribuido al [¹³¹I]Norcolestero³².

Según algunos autores²⁹, el [¹³¹I]Norcolestero tiene una incidencia de RAR significativamente mayor comparado con otros radiofármacos empleados en medicina nuclear de forma más habitual.

Radiofármacos para tratamiento (Grupo ATC V10)

1. Agentes antiinflamatorios (Grupo ATC V10A)

La radiosinovectomía en la artritis y la sinovitis con [⁹⁰Y]citrate de ytrio, [¹⁸⁶Re]sulfuro de renio están asociados a RA muy moderadas, disminuyendo el dolor en estos pacientes, y de forma muy rara, produciendo radionecrosis³³. Hung *et al.*³⁰ publicaron un caso de una ulceración severa de la piel debido a una terapia [⁹⁰Y]Cloruro de ytrio, el cual tras una hora de su administración se depositó accidentalmente en el tejido perivascular del antebrazo, lo que conllevó realizar una escisión quirúrgica de 2 cm del área ulcerada.

2. Compuestos con yodo (¹³¹I) (Grupo ATC V10XA)

[¹³¹I]Iobenguan (MIBG): A bajas dosis se utiliza para diagnóstico, mientras que a altas dosis se administra como terapéutica. Se han publicado varios casos de RA^{6,20,34}. En Japón se realizó una encuesta entre 2000 y 2001 para conocer las RAR notificadas³⁴. De ellas destacaron la notificación de una RAR ocurrida a un hombre de 35 años que mostró hipertensión en un chequeo médico rutinario con aumento de adrenalina. No tenía historia de reacciones alérgicas, y se le administró una dosis diagnóstica de 20 MBq de [¹³¹I]-MIBG para detectar la presencia de un posible feocromocitoma. Transcurridas 18 horas desde la administración, el paciente presentó una erupción eritematosa maculopapular, simétrica en ambos lados del pecho y ambos codos, en cuello y cara, sugestiva de eritema multiforme debido a una RAR. Después de la inyección intravenosa y la administración oral de hidrocortisona y olopatadina, el exantema se redujo de forma drástica en un día, y después de la administración oral de loratadina se resolvió completamente el día 13 después de la aparición de los síntomas. La interpretación de la sintomatología indica una reacción alérgica al [¹³¹I]-MIBG, basado en la secuencia de eventos.

Los inyectables intravenosos de [¹³¹I]-MIBG contienen excipientes como el ácido acético, acetato sódico y cloruro sódico. Se ha notificado hipersensibilidad al metabolito del etanol, el ácido acético, al acetato sódico y al cloruro sódico, aunque es extremadamente raro. Estos provocan reacciones alérgicas si el paciente tiene historia de este tipo de reacciones a estas sustancias³⁴.

[¹³¹I]INa: Se trata de un radiofármaco que no suele producir por sí mismo RA al ser una sal yodada, pero en cuya formulación como cápsula de gelatina dura puede contener algún excipiente (tiosulfato de sodio pentahidrato, fosfato de disodio dihidrato, hidróxido de sodio) que sí pueda producir alguna reacción³⁵, así como la propia radiación beta del isótopo a altas dosis que provoca la mayoría de las RA a este radiofármaco³⁶.

Jané Soler *et al.*³⁶ publicaron una RA a este radiofármaco tras el tratamiento ablativo con una dosis terapéutica de [¹³¹I]INa (5.550 MBq) a una mujer intervenida de un carcinoma papilar de tiroides tras la administración de TSH recombinante. Seis días después de la administración, la paciente comenzó con un cuadro de dificultad para la deglución, dolor orofaríngeo y esofágico, acompañados de eritema y lesiones ulcerosas a dichos niveles, sugerente de mucositis orofaríngea y esofágica. Requirió tratamiento con corticoides y antifúngicos, resolviéndose a los tres meses del inicio de los síntomas. Los autores concluyeron indicando la posibilidad de que se tratara de una respuesta de la mucosa a la alta radiación recibida, debido a que el [¹³¹I]INa tiene tendencia a acumularse en las glándulas salivales y ser posteriormente secretado a la cavidad oral y faringe, y por tanto llegar al esófago por deglución.

En la tabla 1 se recogen de forma resumida otras RAR publicadas en la literatura científica.

Incidencia y prevalencia de las reacciones adversas a radiofármacos

Cordova *et al.*³⁷ publicaron que las RAR observadas entre los años 1976 a 1979 estaban en el rango de 1 a 6 por 100.000 administraciones. Por su parte, Keeling *et al.*³⁸ estimaron que aproximadamente sólo el 10% de las reacciones posibles con radiofármacos son comunicadas, pero que esas incluirían los eventos más significativos. Además, existe aún más incertidumbre debido a la dificultad de demostrar un efecto causal entre la administración del radiofármaco y el efecto observado³⁹. En Estados Unidos la incidencia de las RAR es alrededor de 2,3 por cada 100.000 radiofármacos administrados⁷. El número de RA ha ido disminuyendo fundamentalmente debido a una mejor formulación y fabricación de los radiofármacos⁷.

En 1997, Hesslewood junto con el Comité de Radiofarmacia de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear³⁹ desarrollaron un estudio de prevalencia siguiendo el algoritmo establecido por Silberstein *et al.*¹⁰. De un total de 71.046 administraciones de radiofármacos, se comunicaron 18 RAR, 5 de las cuales se consideraron como de naturaleza vasovagal. De las 13 restantes, 8 fueron categorizadas como posibles o probables. Así pues, la prevalencia de los 18 casos incluidos fue de 25 (intervalo de confianza [IC] 95%; 13-27) eventos por cada 100.000 administraciones. Según los autores, cuando se excluyeron los 5 casos descritos como reacción vasovagal, la prevalencia era de 18,2 (IC 95%; 8-28) por 100.000 administraciones, y si sólo eran categorizadas las posibles o probables, la prevalencia descendía a 11 (IC 95%; 3,3-19,2) por 100.000 administraciones. Según los autores³⁹, existe una controversia por parte de muchos profesionales en la notificación de las RA, en parte debido a la falta de tiempo a la hora de completar los formularios, no reconocer el tipo de RA por parte de personal sanitario presente en los SMN, así como asociar su causalidad a la administración del radiofármaco^{9,15}, a la aparición de la sintomatología cuando el paciente se encuentra fuera del hospital o centro clínico⁴⁰, y en ocasiones el conocimiento de que el radiofármaco pueda ser el causante de la RA⁹. Esta última razón es probablemente la más significativa, y es posible que muchas reacciones transitorias que no tengan secuelas o no requieran intervención médica no sean consideradas como notificaciones a valorar¹⁵.

En este estudio³⁹ se producía una prevalencia algo mayor que la obtenida en Estados Unidos. El valor de 25 eventos por 100.000 administraciones obtenido en este estudio es cercano al valor superior de 33/100.000 administraciones que Silberstein indicó¹⁰. Si se restringen las reacciones a las clasificadas como posibles o probables, es inevitable obtener una prevalencia más baja³⁹.

Silberstein publicó un estudio²⁸ de prevalencia de RA a radiofármacos entre los años 2007 y 2011, como continuación del estudio anterior¹⁰. Participaron 11 instituciones, recogiendo datos de cinco años desde 2007 a 2011. De los 1.010.977 estudios diagnósticos realizados, el 20,5% lo eran por PET y el 79,5% por tomografía computarizada de emisión de fotón simple (SPECT). Se realizaron 13.200 procedimientos terapéuticos, sólo el 1,3% del total. El porcentaje de procesos terapéuticos por año están en un rango de 1,2% a 1,5% del total. Este estudio mostró una incidencia de RA igual al anterior, de 2,3/100.000 administraciones.

Recientemente, Schreuder *et al.*⁶ han publicado una revisión de 2.447 RAR. El 84,4% de los eventos adversos publicados fueron desarro-

Tabla 1. Reacciones adversas de los radiofármacos más habitualmente empleados en radiofarmacia

Radiofármaco	Reacción adversa	Uso diagnóstico	Referencia bibliográfica
RADIOFÁRMACOS EN DIAGNÓSTICO			
RADIOFÁRMACOS PET			
[¹⁸ F]FDG	Eritema, rubor, hipertensión, taquicardia, diaforesis, náusea, sudoración, vómito, diarrea, angioedema, dermatitis exfoliativa, convulsiones, hiperhidrosis, disgeusia	Diagnóstico, valoración y estadificación de diversos tumores	6, 9, 10, 19, 27
[⁶⁸ Ga]Ga-DOTANOC	Erupción maculopapular	Diagnóstico de tumores neuroendocrinos	27
RADIOFÁRMACOS LISTOS PARA SU USO			
[⁶⁷ Ga]Ga-citrato	Náusea, vómito, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, urticaria, reacción respiratoria, taquicardia, síncope, mareo, edema facial, sabor metálico, sabor salado	Procesos infecciosos o inflamatorios óseos, linfoma no-Hodgkin, sarcoidosis	6, 10, 20
[¹¹¹ In]In-oxina	Fiebre, erupción difusa, prurito, urticaria	Marcaje de células (leucocitos y plaquetas)	10
[¹¹¹ In]In-DTPA (Ac. dietilentriaminopentaacético)	Fiebre, náusea, vómitos, eritema, rubor, prurito, urticaria, paro cardíaco, hipertensión, cefalea, meningitis aséptica, rigidez nuchal, signos de Kernig, signos de Brudzinski, una muerte a los 20 minutos postinyección	Cisternografía isotópica	6, 10
[¹¹¹ In]pentetreótida	Fiebre, náusea, eritema, rubor, hipotensión, bradicardia, mareo, vértigo, cefalea, diaforesis, artralgia y astenia, anemia	Tumores neuroendocrinos	10
[¹²³ I]Iobengano (MIBG; metayodobencilguanidina)	Náusea, eritema, rubor, hipertensión, reacción respiratoria, síncope, debilidad, mareo, vértigo, taquipnea, dolor torácico, dolor abdominal, demencia, cefalea, depresión, dolor facial, epistaxis, sudoración	Feocromocitoma y neuroblastoma	6, 10, 18
[¹²³ I]INa	Náusea, vómitos, erupción cutánea, prurito, urticaria, hipotensión	Patologías tiroideas	6, 10
[¹³¹ I]I-norcolesterol (6-beta-yodometil-18-norcolesterol)	Náusea, vómitos, eritema, rubor, dolor torácico, opresión y pesadez en tórax, hipertensión, reacción respiratoria, taquicardia, mareo, cefalea, diaforesis, edema facial, dolor abdominal, sabor metálico, lengua adormilada, disnea, reacción anafiláctica, dolor lumbar, opresión en pecho, insensibilidad en lengua	Patologías de las glándulas suprarrenales, aldosteronismo primario, diagnóstico del feocromocitoma	6, 10, 20, 29, 30, 31
[⁷⁵ Se]Ácido tauroselcólico	Reacciones anafiláticas, náusea, indigestión, mareo, dolor, sensación de calor	Evaluación de la malabsorción de ácidos biliares y la determinación de la pérdida de ácidos biliares	6, 27
[¹²³ I]Ioflupano	Erupción, dolor en lugar de inyección, prurito, eritema cutáneo, cefalea, náusea, vértigo, xerostomía, apetito, parestesia, disgeusia	Estudio diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson y los síndromes de parkinsonismo	6, 18
[²⁰¹ Tl]TlCl ₂	Erupción cutánea, eritema, anafilaxis suave, bradicardia	Gammagrafía miocárdica para estudio de la perfusión coronaria, estudio gammagráfico de la perfusión muscular, gammagrafía paratiroidea, visualización de tumores que captan talio	6, 20
RADIOFÁRMACOS TECNECIADOS			
[^{99m} Tc]Tc-HMPAO (hexametilen-propilen-aminoxima)	Fiebre, eritema, rubor, erupción difusa, hipertensión, hipotensión, reacción respiratoria, convulsiones, diaforesis, cianosis, anafilaxis, edema facial, dolor abdominal	Gammagrafía cerebral, uso en marcaje de leucocitos	10
[^{99m} Tc]Tc-coloides de albúmina humana	Resfriado, náusea, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, hipertensión, hipotensión, reacción respiratoria, taquicardia, mareo, vértigo, diaforesis, anafilaxis, dolor abdominal, mielosupresión, disnea, broncoespasmo, palidez	Linfogammagrafía, gammagrafía detección ganglio centinela (administración subcutánea), gammagrafía hepatoesplénica, venogammagrafía	6, 10, 16, 20, 25
[^{99m} Tc]Tc-arcitumomab	Eosinofilia transitoria, náusea, bursitis, urticaria, prurito, cefalea, náusea, fiebre, convulsión, producción de HAMA por el paciente en reinyecciones	Gammagrafía de procesos inflamatorios/infecciosos osteoarticulares, por unión al receptor CD20 de linfocitos.	10

Tabla 1 (cont.). Reacciones adversas de los radiofármacos más habitualmente empleados en radiofarmacia

Radiofármaco	Reacción adversa	Uso diagnóstico	Referencia bibliográfica
RADIOFÁRMACOS EN DIAGNÓSTICO			
RADIOFÁRMACOS TECNECIADOS			
[^{99m} Tc]Tc-MAA (macroagregados de albúmina humana)	Resfriado, náusea, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, urticaria, paro cardíaco, dolor torácico, pesadez en tórax, hipertensión, hipotensión, reacción respiratoria con paro, taquicardia, síncope o debilidad, diaforesis, cianosis, anafilaxia, sabor metálico, disnea, opresión en garganta, entumecimiento del brazo, parosmia	Gammagrafía de perfusión pulmonar	6, 10, 16, 20
[^{99m} Tc]Tc-Mebrofenina	Urticaria, erupción maculopapular	Gammagrafía de vías biliares	10, 41
[^{99m} Tc]Tc-MDP (medronato)	Resfriado, fiebre, náusea, vómito, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, urticaria, paro cardíaco, dolor torácico, pesadez en tórax, hipertensión, hipotensión, reacción respiratoria, taquicardia, convulsiones, síncope, mareo, vértigo, cefalea, diaforesis, anafilaxis, dolor abdominal, sabor metálico, astenia, dolor o sensación de quemazón en lugar de inyección, fotofobia, una muerte secundaria a la arritmia cardíaca	Gammagrafía ósea	6, 7, 9, 10, 15, 16, 19, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-HDP (oxidronato)	Náusea, vómito, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, dolor torácico, pesadez, acidez, convulsiones, diaforesis, edema facial, paro respiratorio, pérdida de conciencia, angioedema, <i>shock</i> anafiláctico	Gammagrafía ósea	6, 10, 15, 19, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-DTPA (Ác. dietilentriaminopentaacético)	Resfriado, náusea, vómito, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, urticaria, hipertensión, hipotensión, reacción respiratoria, taquicardia, síncope, cefalea, cianosis, anafilaxis, artralgia, dolor, quemazón en lugar de inyección, tos, jadeo	Renograma isotópico, estudios de la tasa de filtración glomerular, gammagrafía de vaciamiento gástrico, gammagrafía de reflujo gastroesofágico	6, 10, 20
[^{99m} Tc]Tc-MIBI (metoxiisobutilisonitrilo)	Náusea, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, convulsiones, cefalea, sabor metálico (disgeusia), hormigueo, vómitos	Gammagrafía de perfusión miocárdica, gammagrafía de paratiroides	6, 10, 20, 42
[^{99m} Tc]NaTcO ₄	Resfriado, náusea, vómito, erupción difusa, prurito, urticaria, dolor torácico, pesadez de tórax, hipertensión, mareo, vértigo, cefalea, diaforesis, anafilaxia, arritmias, vasodilatación, edema facial	Gammagrafía tiroidea, gammagrafía de glándulas salivares, gammagrafía de localización de divertículo de Meckel, localización gammagráfica de hemorragias gastrointestinales ocultas, estudios de ventriculografía isotópica	6, 22, 42
[^{99m} Tc]Tc-Succímero (DMSA: Ác. dimercaptosuccínico)	Náusea, eritema, rubor, síncope, dolor abdominal, cefalea, mareo	Gammagrafía renal	6, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-sulfuro coloidal	Resfriado, fiebre, náusea, vómito, eritema, rubor, erupción cutánea, prurito, urticaria, paro cardíaco, dolor torácico, opresión en tórax, hipertensión, hipotensión, estrés respiratorio, taquicardia, bradicardia, convulsiones, síncope, mareo, vértigo, cefalea, diaforesis, cianosis, anafilaxis, artralgia, dolor y sensación de quemazón en lugar de inyección, jadeo, disnea, asfixia, estornudos, picor de garganta, parestesia, debilidad	Gammagrafía de localización del ganglio centinela, gammagrafía hepatoesplénica, venogammagrafía	6, 22
[^{99m} Tc]Tc-tetrofosmina	Angina, hipertensión, aumento QT, vómito, dolor abdominal, hipotensión, disnea, sabor metálico, sensación de quemazón en boca, olor inusual, leucocitosis suave	Gammagrafía de perfusión miocárdica	6, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-mercatida (MAG3: mercaptoacetil triglicina)	Náusea, mareo, vómitos, erupción	Renograma isotópico	6, 22
RADIOFÁRMACOS EN TRATAMIENTO			
[¹³¹ I]Iobengano (MIBG; metaiodobencilguanidina)	Eritema, rubor, diaforesis, sabor metálico, hormigueo en brazos y cara, erupción eritematosa maculopapular, eritema	Tratamiento del neuroblastoma y feocromocitoma	6, 20, 22, 34
[¹³¹ I]INa	Resfriado, náusea, vómito, prurito, urticaria, dolor torácico, opresión y pesadez en tórax, taquicardia, cefalea, mareo, mucositis, úlceras	Cáncer de tiroides, hipertiroidismo (en función de la dosis)	22, 36

Tabla 1 (cont.). Reacciones adversas de los radiofármacos más habitualmente empleados en radiofarmacia

Radiofármaco	Reacción adversa	Uso diagnóstico	Referencia bibliográfica
RADIOFÁRMACOS EN TRATAMIENTO			
[¹⁵³ Sm]Lexidronam (Quadramet®)	Mielosupresión, dolor óseo por el fenómeno de llamarada	Tratamiento del dolor óseo metastásico del cáncer de próstata	22, 33
[⁸⁹ Sr]SrCl ₂ (Metastron®)	Resfriado, fiebre, mielosupresión, dolor óseo por el fenómeno de llamarada	Tratamiento del dolor óseo metastásico del cáncer de próstata	22, 33
[²⁰¹ Tl]TlCl ₂	Fiebre, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, hipotensión	Gammagrafía de viabilidad miocárdica, localización gammagráfica de tumores cerebrales	22
[⁹⁰ Y]YCl ₃	Ulceración severa	Marcaje isotópico de radiofármacos	30, 33
[¹⁷⁷ Lu]PSMA	Fatiga, rigidez muscular, xerostomía, reacción anafiláctica	En ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	43, 44
[⁹⁰ Y]Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)	Toxicidad hematológica, infecciones	Tratamiento del linfoma no Hodgkin folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab	33, 44
RADIOFÁRMACOS AUTÓLOGOS			
[^{99m} Tc]Tc-exametazina-Leucocitos	Disnea con mioclonía	Gammagrafía de procesos infecciosos/inflamatorios	6, 22

llados por radiofármacos diagnósticos. Las RAR más comunes fueron las "reacciones cutáneas" (26,6%) y las "reacciones generales debidas al lugar de la administración" (24,4%). Otros eventos adversos estaban relacionados con "problemas gastrointestinales" (9,8 %), "reacciones del sistema nervioso" (8,5%) y "reacciones del sistema inmunitario" (7,2%).

Conclusiones

Aunque la prevalencia de las RAR a radiofármacos es muy baja, en ocasiones pueden ser severas. Estas reacciones deberían estar mejor

documentadas y comunicadas para conocimiento de todos los profesionales.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Real Decreto legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, n.º 177 (25 de julio de 2015); pag. 62935-3030.
- Santos-Oliveira R, Weiss Smith S, de Souza Albernaz M, Bordim JA, Antunes UJ. Surveillance of radiopharmaceuticals in Latin American: an alert. Rev Esp Med Nucl. 2011;30(2):134-6.
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado n.º 267 (7 de noviembre de 2007); pag. 45652-98.
- Santos-Oliveira R, Smith SW, Carneiro-Leao AMA. Radiopharmaceuticals drug interactions: a critical review. Ann Acad Bras Cienc. 2008;80(4):665-75.
- Galbraith W, DePietro AL. Radiopharmaceuticals used in nuclear medicine imaging. En: Smith BT, Watherman KD (eds.). Diagnostic Imaging for Pharmacists. Washington DC: American Pharmacists Association; 2012; p. 85-132.
- Schreuder N, Koopman D, Jager PL, Kosterink JGW, Van Puijenbroek E. Adverse events of diagnostic radiopharmaceuticals: a systematic review. Semin Nucl Med. 2019;49:382-410.
- Saha GB. Adverse reactions to and altered biodistribution of radiopharmaceuticals. En: Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 5.ª ed. Springer; 2004.
- Orden SCO/2733/2007, de 4 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Radiofarmacia. Boletín Oficial del Estado n.º 228 (22 de septiembre de 2007); pag. 38526-33.
- Santos-Oliveira R. Undesirable events with radiopharmaceuticals. Tohoku J Exp Med. 2009;217:251-7.
- Silberstein EB, Ryan J. Prevalence of adverse reactions in nuclear medicine. J Nucl Med. 1996;37:185-92.
- Patient related aspects. En: International Atomic Energy Agency. Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy. A Safe and Effective Approach. IAEA. Vienna; 2008; p. 17-9.
- Pillans PI. Clinical perspectives in drug safety and adverse drug reactions. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008;1(5):695-705.
- Real Decreto 577/2003, de 26 de julio, por el que se aprueba la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado n.º 179 (27 de julio de 2013); pag. 55066-92.
- Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ. 2003;327:1222-5.
- Sampson CB, Hesselwood SR. Adverse reactions to and drug incompatibilities with radiopharmaceuticals. En: Theobald AE (ed.). Radiopharmaceuticals using radioactive compounds in pharmaceuticals and medicine. Ellis Horwood Limited; 1989.
- Sampson CB. Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals. Drug Safety. 1993;8(4):280-94.
- Ballesteros N, Luque I, Solana R. Hipersensibilidad. En: Peña Martínez J. Inmunología. Pirámide; 1998; p. 307.
- Grosset DG, Tatsch K, Oertel WH, Tolosa E, Bajaj N, Kupsch A, et al. Safety analysis of 10 clinical trials and for 13 years after first approval ioflupane 123I injection (Datscan). J Nucl Med. 2014;55:1281-7.

19. Laroche ML, Quelven I, Mazère J, Merle L. Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: analysis of the national pharmacovigilance database. *Ann Pharm.* 2015;49(1):39-47.
20. European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: Annual report 2000. *Eur J Nucl Med.* 2002;29:BP13-9.
21. Pérez Iruela J, Rioja Martín M, Díez Jiménez L, Rodríguez Gómez P, Sánchez Martínez G, Crespo Díez A. Reacción adversa al ^{99m}Tc-oxidronato tras reexposición al radiofármaco. *Alasbimn Journal* [Internet] [consultado 01/02/2021]. Disponible en: <http://www.alasbimnjournal.net/a/75>
22. Rocha Pinto SR, Cavalcanti Santos LF, Rezende dos Reis SR, Keuper Bastos M, da Silva Gomes V, de Oliveira Vieira T, *et al.* Adverse reactions to radiopharmaceuticals a survey based on clinical cases using criteria of systematic review. *Ther Innov Regul Sci.* 2018;52(1):109-13.
23. Verbruggen A. Complications after intrathecal administration of Tc-99m DTPA. En: Cox P (ed.). *Progress in radiopharmacology (Part III)*. The Hague: Martinus Nijhoff; 1982; p. 223-35.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica DTPA Technescan 20,8 mg equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Mallinckrodt Radiopharmaceuticals; 2015.
25. Cotrina-Monroy A, Pérez-Iruela JA, López-López A, De Juan R, Rodríguez-Torras ML, Gómez Embuena A. Notificación de una reacción adversa al ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29(6):308-9.
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Technescan® Lyomaa. Equipo reactivo para la preparación de una suspensión inyectable de macroagregados de albúmina humana y tecnecio. Covidien Spain; 2003.
27. Kennedy-Dixon TG, Gossell-Williams M, Cooper M, Trabelsi M, Vinjamuri S. Evaluation of radiopharmaceutical adverse reaction reports to the British Nuclear Medicine Society from 2007 to 2016. *J Nucl Med.* 2017;58:2010-2.
28. Silberstein EB. Prevalence of adverse events to radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. *J Nucl Med.* 2014;55:1308-10.
29. Spyridonidis T, Giannakenas C, Lakiotis V, Apostolopoulos DJ. Adverse reactions following NP-59 administration. *Nucl Med Commun.* 2008;29(8):749-50.
30. Hung JC, Ponto JA, Hammes RJ. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts. *Semin Nucl Med.* 1996;26(4):208-55.
31. Kazerooni EA, Sisson JC, Shapiro B, Gross MD, Driedger A, Hurwitz GA, *et al.* Diagnostic accuracy and pitfalls of [iodine-131]6-beta-iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59) imaging. *J Nucl Med.* 1990;31:526-34.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Norcolesterol iodado (¹³¹I) CIS bio internacional 7,5-15 MBq/ml solución inyectable. CIS Bio Internacional; 2009.
33. Hesse B, Vingerg N, Berthelsen AK, Ballinger JR. Adverse events in nuclear medicine – cause for concern? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:782-5.
34. Ishibashi N, Abe K, Furuhashi S, Fukushima S, Yoshinobu T, Takahashi M, *et al.* Adverse allergic reaction to ¹³¹I MIBG. *Ann Nucl Med.* 2009;23:697-9.
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ioduro de sodio GE Healthcare 3,7 MBq cápsulas duras. GE Healthcare Bio-Sciences; 2013.
36. Jané Soler P, Pérez Iruela JA, Gómez Martínez MV, Lorente Castro B. Mucositis orofaríngea y esofágica: una complicación infrecuente postratamiento ablativo con ¹³¹I. *Alasbimn Journal* [Internet]. 2018 [consultado 01/02/2021]. Disponible en: <http://www.alasbimnjournal.net/a/187>
37. Cordova MA, Rhodes BA, Atkins HL, Glenn HJ, Hoogland DR, Solomon AC. Adverse reactions to radiopharmaceuticals. *J Nucl Med.* 1982;23(6):550-1.
38. Keeling DH. Adverse reactions and untoward events associated with the use of radiopharmaceuticals. En: Sampson CB (ed.). *Textbook of radiopharmacy theory and practice*. Yverdon: Gordon and Breach Science Publishers; 1994; p. 285-98.
39. Hesslewood DH, Keeling DH; Radiodiopharmacy Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Frequency of adverse reactions to radiopharmaceuticals in Europe. *Eur J Nucl Med.* 1997;24:1179-82.
40. Salvatori M, Treglia G, Mores N. Further considerations on adverse reactions to radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1360-2.
41. Degirmenci B, Durak H, Ellidokuz E, Tankurt E. Adverse allergic reaction to technetium-99m-Mebrofenin. *J Nucl Med.* 1994;25(9):1569.
42. Abuhanoglu G, Özer AY. Adverse reactions to radiopharmaceuticals. *J Pharm Sci.* 2012;37:43-59.
43. Van kamthout L, Stam A, Gans R, Lam M. Visual deficit possibly caused by lutetium-177 PSMA treatment. *BMJ Case Rep Published Online First.* 2018;1-4.
44. Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, *et al.* German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2017;58:85-90.