

# Alteraciones en la biodistribución de los radiofármacos causadas por interacciones medicamentosas

---

Ana Agudo Martínez<sup>1</sup>, Jesús Luis Gómez Perales<sup>2</sup>, Juan Luis Tirado<sup>3</sup>.

1 - Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla, España)..

2 - Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Puerta del Mar (Cádiz, España)..

3 - Servicio de Medicina Nuclear, Universitario Virgen del Rocío (Sevilla, España)..

---

## Resumen / Abstract

### Resumen

Los fármacos pueden interferir en las pruebas de Medicina Nuclear por numerosos mecanismos. En algunas ocasiones alteran directamente la identidad química del radiofármaco, mientras que en otras afectan al estado fisiológico del órgano diana. En cualquier caso es importante conocer el efecto que la medicación del paciente tiene sobre la biodistribución del radiofármaco, así como el mecanismo por el cual interaccionan para identificar la posible causa de una captación atípica, que en algunas ocasiones incluso puede conducir a un resultado falso. El objetivo de este trabajo fue reunir las interacciones medicamentosas con radiofármacos documentadas en la literatura en una guía que sirva como instrumento de consulta útil y de fácil manejo para la práctica clínica diaria del especialista en Medicina Nuclear. La guía se ha estructurado en apartados según la prueba afectada y el radiofármaco empleado. Cada apartado incluye una tabla con los fármacos causantes de la interacción, el efecto sobre dicha prueba y el mecanismo de interacción, en caso de que sea conocido.

### Abstract

Drugs can interfere with nuclear medicine tests in several ways. Sometimes, they directly alter the chemical identity of the radiopharmaceuticals, while others they affect the physiological state of the target organ. In any case, it is important to know the effect that the patient's medication has on the biodistribution of radiopharmaceuticals, as well as the mechanism by which the drug and the radiopharmaceutical interact, in order to identify the possible cause of an atypical uptake, which sometimes may even cause a misdiagnosis. The aim of this work was to formulate a list of those drug interactions with radiopharmaceuticals that are documented in the literature, in order to develop a guide. This guide could serve as a reference tool, easy to use and useful for the daily clinical practice of the nuclear medicine specialist. The guide is divided into sections according to the test and the radiopharmaceutical used. Each section includes a table of drugs causing the interaction, the effect on the test and the mechanism of interaction - when known.

## Introducción

En el desarrollo de cualquier técnica de Medicina Nuclear, tanto diagnóstica como terapéutica, además del conocimiento de los mecanismos de acción de los radiofármacos empleados, es necesario tener presente las posibles interacciones medicamentosas que puedan dar lugar a alteraciones en la biodistribución. Normalmente, estas interferencias provocan un aumento o una disminución de la captación del radiofármaco por parte del órgano o tejido diana, pudiendo incluso dar lugar a falsos positivos o negativos. En cualquier caso, el desconocimiento por parte del especialista en Medicina Nuclear, de los efectos de la medicación del paciente sobre la biodistribución del radiofármaco, podría conducir a un diagnóstico erróneo.

Según el Real Decreto 1345/2007, por el que se regula en España el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, los radiofármacos deben someterse a un procedimiento de evaluación y registro por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se autorizan para las condiciones de uso especificadas en el resumen de las Características del Producto o Ficha Técnica, donde deben documentarse las interacciones con otros medicamentos.

Si el radiofármaco es de uso terapéutico, en general las posibles interacciones medicamentosas se encuentran más

ampliamente estudiadas, ya que en estos casos la alteración de la distribución *in vivo* del radiotrazador supone la irradiación no deseada con emisores beta de alta energía. Un ejemplo conocido es el empleo de  $^{131}\text{I}$ -yoduro sódico para el tratamiento de cáncer de tiroides o de hipertiroidismo, en el que está bien establecido los fármacos que el paciente debe suprimir e incluso el periodo de tiempo en el que debe hacerlo, antes del tratamiento con el radioisótopo.

Los fármacos pueden interferir en los procedimientos diagnósticos o terapéuticos por numerosos mecanismos. En algunas ocasiones, alteran directamente la identidad química del radiofármaco, mientras que en otras afectan al estado fisiológico del órgano diana. Aunque el efecto toxicológico causado por el fármaco no es una interacción propiamente dicha, es importante conocerlo para identificar la posible causa de una captación atípica. Si se conocen las interacciones medicamentosas con radiofármacos y las mismas se encuentran convenientemente categorizadas<sup>(1)</sup>, es posible distinguir si la biodistribución anormal de un trazador se debe a una alteración del órgano diana causada por la medicación, a una interacción *in vivo* genuina entre el radiofármaco y el fármaco, a un daño inducido por la medicación del paciente o simplemente a una interacción entre el radiofármaco y los catéteres o jeringas empleados en la inyección.

Existen muchas clasificaciones propuestas para estas interacciones; una de las más extendidas las agrupa en cuatro categorías: farmacológicas, toxicológicas, farmacocinéticas y físico-químicas. Aunque estas categorías no están claramente definidas y además una misma interacción puede estar determinada por más de un mecanismo, se pueden describir de la siguiente manera<sup>(2)</sup>:

01. **Interferencias farmacológicas.** El efecto farmacológico es tan acusado que interfiere en la vía de transporte del radiofármaco hacia el órgano diana. Es, por ejemplo, el caso de los analgésicos narcóticos en un estudio de vías biliares, que provocan un patrón semejante a una obstrucción del conducto biliar por un retraso en el tránsito del radiofármaco desde la vía biliar al intestino.
02. **Interferencias toxicológicas.** El fármaco ejerce un efecto tóxico en el órgano de interés, de forma que modifica la captación del radiotrazador. Uno de cada 10 pacientes en tratamiento farmacológico presenta toxicidad provocada por algún fármaco; un ejemplo de este tipo de interferencia es la nefrotoxicidad causada por algunos antibióticos que provoca un aumento inusual de la captación por parte de los riñones. Algunas de estas interferencias se han utilizado para determinar la nefrotoxicidad de algunos fármacos como la ciclosporina-A en estudios realizados en animales, que demuestran la alteración en la biodistribución del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mercaptoacetilglicina o MAG-3<sup>(3)</sup>.
03. **Interferencias farmacocinéticas.** El mecanismo específico del fármaco interfiere en la captación y la excreción del radiotrazador. Por ejemplo, la captación de galio-67 observado en las mamas de pacientes en tratamiento con fármacos que inducen la síntesis de prolactina, tales como la metoclopramida y clorpromacina.
04. **Interferencias físico-químicas.** e produce una interacción directa entre el trazador y el fármaco, creándose uno o más focos de actividad inesperados. A este grupo pertenece una de las interacciones de mayor incidencia: la quelación por sales de hierro (en tratamientos de larga duración) con radiofármacos tecneciados. Estos complejos son retirados por las células de Kupffer del hígado, visualizándose este órgano en la imagen.

Por la importancia del tema y su utilidad como herramienta de trabajo, es necesaria la difusión y el seguimiento de las interacciones detectadas en los distintos servicios de Medicina Nuclear. Para ello se requiere una estrecha colaboración entre el médico nuclear, que detecta una imagen anómala o inesperada, y el radiofarmacéutico, que investiga las posibles causas. Como no es posible que todas las interferencias se encuentren documentadas en la ficha técnica del producto, debería adquirirse la práctica de comunicarlás al laboratorio productor del radiofármaco y al Comité de Radiofarmacéuticos de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear, para la elaboración de una base de datos sobre potenciales interferencias y su difusión en el informe anual que se publica en el *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*.

El objetivo de este trabajo es reunir las interacciones medicamentosas con radiofármacos documentadas en la literatura en una guía, que sirva como instrumento de consulta útil y de fácil manejo para la práctica clínica diaria del especialista en Medicina Nuclear. La guía se ha estructurado en apartados según la prueba afectada y el radiofármaco empleado. Cada apartado incluye una tabla con los fármacos causantes de la interacción, el efecto sobre dicha prueba y el mecanismo de interacción, en caso de que el mismo sea conocido.

## **$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonatos: gammagrafía ósea**

Los difosfonatos marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  se acumulan en zonas osteogénicas activas permitiendo visualizar áreas o focos con osteogénesis alterada. Las interacciones más importantes descritas con estos trazadores son las causadas por fármacos de estructura similar, como son el etidronato y el pamidronato. Estos fármacos se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Paget, de la hipercalcemia tumoral y de la osteoporosis. Tanto el fármaco como el radiofármaco tienen el mismo mecanismo de acción, uniéndose estrechamente a la matriz ósea mediante un proceso de quimioadsorción a la superficie de los cristales de hidroxipatita, lo que provoca una competencia directa por los sitios de unión al hueso debido a la similitud en su estructura.

Este tipo de fármacos disminuye de forma drástica el metabolismo óseo con menor afectación en zonas metastásicas, aunque puede suceder que usando terapias de bajas dosis y larga duración esté disminuida la captación del radiofármaco en las metástasis, dando lugar a algún falso negativo<sup>(4)</sup>. La administración de etidronato es una contraindicación para la realización de la gammagrafía ósea, ya que disminuye la sensibilidad para la detección de la enfermedad; es necesario suspender el tratamiento entre 2 y 4 semanas antes de la realización de la prueba<sup>(5)</sup>. Otro difosfonato utilizado en el tratamiento de estas enfermedades es el clodronato, aunque existen evidencias de que no disminuye la sensibilidad de la imagen gammagráfica ósea para la detección de metástasis<sup>(6)</sup>. En la Tabla 1 se presentan los fármacos que interfieren con la captación de <sup>99m</sup>Tc-difosfonatos, con su efecto sobre la imagen y el mecanismo de acción.

**Tabla 1.** Fármacos que interfieren con la captación de difosfonatos.

Fármaco	Efecto sobre la imagen	Mecanismo de interacción
Hierro coloidal i/v.	Captación difusa en hígado.	Formación de complejos de hierro y <sup>99m</sup> Tc que son retirados por las células de Kupffer. <sup>(7,8)</sup>
Especialidades que contienen hierro: sulfato ferroso.	Disminución de la captación ósea, aumento de la actividad intravascular y renal.	Probablemente por disociación de <sup>99m</sup> Tc del ligante debido a la acción de iones metálicos: (hierro II). Se forma un complejo con hierro de captación renal <sup>(9)</sup> .
Fosfato sódico.	Disminución de la captación ósea y aumento de la actividad intravascular.	Saturación de los sitios de unión por el fármaco <sup>(10)</sup> .
Anfotericina B, Aminoglucósidos (gentamicina), Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina.	Incremento de la retención renal del radiofármaco.	Daño tubular renal. Nefrotoxicidad causada por el fármaco <sup>(11,12,13,14)</sup> .
Compuestos con aluminio: antiácidos.	Visualización de hígado y riñón (fig. 1).	Formación de complejos entre el radiofármaco y el aluminio con biodistribución hepática <sup>(15)</sup> .
Gluconato cálcico, Heparina cálcica.	Acumulación extra-ósea del radiofármaco (fig. 2).	Uniones del difosfonato con el calcio formando complejos de gran tamaño que se localizan en hígado, bazo y tejido muscular <sup>(16)</sup> .
Cimetidina, Espironolactona, Estrógenos, Fenotiacina.	Acumulación en tejido mamario.	Ginecomastia causada por los fármacos por aumento de los niveles de estrógenos <sup>(17,18)</sup> .
Glucocorticoides.	Disminución o ausencia de la captación del radiofármaco en huesos, especialmente en articulaciones y en casos de trauma óseo.	En terapia prolongada produce disminución mineral del hueso <sup>(19)</sup> .
Acido aminocaproico.	Incremento de la captación del radiofármaco en músculos.	Posible miopatía causada por el fármaco <sup>(20)</sup> .
Bifosfonatos: Etidronato, Pamidronato, Zoledronato.	Falta de visualización de la imagen ósea. Actividad circulante.	Saturación de los sitios de unión ósea por el fármaco <sup>(21)</sup> .
Dextranos.	Acumulación del radiofármaco en el sitio de inyección.	Formación de partículas de gran tamaño: dextrano-radiofármaco <sup>(22)</sup> .
Vitamina D3.	Disminución de la captación ósea.	Hipercalcemia e hiperfosfatemia producidas por el fármaco <sup>(23)</sup> .
Nifedipina.	Disminución de la captación ósea.	Inhibición de la proliferación osteoblástica causada por el fármaco <sup>(24)</sup> .
Factores estimulantes de colonias.	Marcado aumento de captación en rodillas, metáfisis femorales proximales, cabezas humerales, espina, pelvis y huesos largos.	Incremento de la actividad hematopoyética en médula de huesos periféricos <sup>(25)</sup> .
Metotrexato.	Captación difusa en hígado.	Hepatotoxicidad causada por el fármaco <sup>(26)</sup> .



**Figura 1.** Gammagrafía ósea realizada a las 2 horas de la administración de 740 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$  -hidroxietilendifosfonato (HDP). Paciente en tratamiento con almagato. Se observa captación renal con pobre captación ósea del radiofármaco.



**Figura 2.** Gammagrafía ósea realizada a las 2 horas de la administración de 740 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$  -hidroxietilendifosfonato (HDP). Paciente en tratamiento con carbonato cálcico. Se observa una disminución de la captación ósea y un aumento difuso de la captación en partes blandas.

## **$^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato: detección de infarto agudo de miocardio**

El pirofosfato marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ , al igual que los difosfonatos, se acumula en áreas de osteogénesis activa y en lesiones necróticas (especialmente del miocardio pero también en tumores) por la existencia de elevada concentración de precipitados fosfocálcicos a los que se fija el trazador. Los difosfonatos son más estables *in vivo* que el pirofosfato; esto se debe a que las características del enlace P-C-P propio de los difosfonatos que sustituye al enlace P-O-P del pirofosfato, le proporcionan mayor estabilidad química y dificulta la hidrólisis enzimática de las fosfatasa. Además, el pirofosfato presenta mayor tiempo de aclaramiento plasmático con mayor retención en tejidos blandos en comparación con los difosfonatos. Por esta razón, los complejos  $^{99m}\text{Tc}$ -difosfonatos han sustituido a los polifosfatos para la obtención de imágenes óseas, quedando el complejo  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato de utilidad en el diagnóstico del infarto de miocardio<sup>(27)</sup>.

En general, existe una gran variedad de fármacos que afectan la biodistribución de  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato (Tabla 2); muchos de los fármacos que interaccionan con los difosfonatos van a ejercer el mismo efecto sobre este radiofármaco (fig. 3), aunque debido a la mayor inestabilidad de los pirofosfatos, los efectos suelen ser más marcados. Así, ante una sobrecarga de hierro plasmático, la transformación del  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato en un agente de captación renal es mayor que en el caso de los difosfonatos. De especial relevancia son los citostáticos que poseen efecto iatrogénico cardiotoxico, como es el caso de la doxorubicina, pudiendo dar lugar a una captación difusa del radiofármaco en el miocardio.



**Figura 3.** Captación difusa en miocardio y aumento de actividad circulante en una gammagrafía con 740 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato (PyP) en un paciente en tratamiento con heparina cálcica.

**Tabla 2.** Fármacos que interfieren con la captación de pirofosfato.

Fármaco	Efecto sobre la imagen	Mecanismo de interacción
Antiácidos: Hidróxido de aluminio.	Disminución de captación en miocardio y aumento en hígado y bazo.	Formación de coloides del radiofármaco con aluminio (III) <sup>(28)</sup> .
Cimetidina, Dietilestilbestrol, Fenotiazina.	Captación en tejido mamario.	Ginecomastia por aumento de los niveles de estrógenos <sup>(17)</sup> .
Doxorrubicina.	Captación difusa en miocardio y disminución de eliminación renal.	Cardiotoxicidad <sup>(29)</sup> .
Glucocorticoides, Metilprednisolona, Desoxicortisona.	Aumento de la proporción de captación entre miocardio dañado/sano del radiofármaco.	Posible aumento del aclaramiento plasmático y renal, acelera excreción de PYP reduciendo captación en tejido normal <sup>(30,31)</sup> .
Verapamil.	Captación hepática.	Hepatotoxicidad.
Vitamina D3.	Captación aumentada del radiofármaco en miocardio necrótico.	Hipercalcemia e hiperfosfatemia que aumenta el calcio en la lesión <sup>(23)</sup> .

## **$^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin, $^{99m}\text{Tc}$ -metoxi-isobutil-isonitrilo y Talio-201: perfusión miocárdica**

Tanto los trazadores tecnecios como el talio-201 presentan una fracción de extracción miocárdica muy alta con captación proporcional al flujo sanguíneo regional, si bien los tecnecios poseen una menor tasa de extracción sobre todo con niveles de flujo elevado.

El talio-201 es un metal pesado análogo del potasio, con características químicas de catión monovalente. Tras su administración intravenosa su incorporación celular es inmediata, en parte por difusión pasiva, dado el tamaño del ión hidratado de talio (1,44 Å) y en parte por transporte activo mediante la bomba Na-K-ATPasa, de forma proporcional al flujo sanguíneo y al metabolismo celular existente.

En cuanto a los radiofármacos tecnecios utilizados para perfusión miocárdica, el  $^{99m}\text{Tc}$ -metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI) es un complejo catiónico lipofílico que penetra en las células por difusión dependiente del potencial negativo transmembrana, fijándose principalmente (>90%) en las mitocondrias. El  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin es también un complejo catiónico de naturaleza lipofílica que se incorpora a las células por un proceso metabólicamente activo sin implicación de los canales catiónicos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), con retención en las mitocondrias en condiciones de viabilidad celular, por transformación de la energía metabólica en potencial de membrana electronegativo<sup>(32)</sup>. A diferencia del talio-201, los trazadores tecnecios tienen en común la ausencia de redistribución clínicamente significativa y la excreción principalmente por vía biliar. El aclaramiento sanguíneo del tetrofosmin es algo más rápido que el del MIBI, alcanzando más precozmente un contraste corazón/pulmón adecuado para la obtención de imágenes.

Muchos de los pacientes a los que se les realiza una gammagrafía de perfusión miocárdica utilizando alguno de estos radiotrazadores están recibiendo medicación que afecta a la función miocárdica y/o el flujo sanguíneo, como  $\beta$ -bloqueantes, antagonistas del calcio, nitratos y otros (Tabla 3). La mayoría de los estudios sobre los efectos de estos fármacos en la detección de los defectos de perfusión informan de una disminución en la severidad de dichos defectos, es decir que el diagnóstico podría cambiar si al paciente se le suprime el tratamiento antes de la prueba. No obstante, siempre se debe tener en cuenta las posibles complicaciones isquémicas que el paciente corre el riesgo de sufrir si interrumpe la medicación.

**Tabla 3.** Fármacos que interfieren con la captación de agentes de perfusión miocárdica.

Fármaco	Efecto sobre la imagen	Mecanismo de interacción
Antagonistas del calcio, Betabloqueantes, Nitratos.	Defectos de perfusión menos evidentes durante el estrés: falsos negativos. Aumento de la captación hepática.	Influyen sobre flujo coronario o sobre la función cardíaca <sup>(33,34,35,36,37,38)</sup> .
Bicarbonato sódico.	Aumento de la captación de <sup>201</sup> Tl durante el ejercicio.	Alcalosis transitoria con alteración del transporte intracelular del K sérico. El <sup>201</sup> Tl utiliza la bomba Na/K aumentando su captación <sup>(39)</sup> .
Dexametasona.	Modificación de la captación del radiofármaco.	Disminución de la fracción de eyección calculada en primer paso <sup>(40)</sup> .
Digitálicos.	Disminuyen el cociente de captación corazón / fondo <sup>(41)</sup> .	Inhibición de la bomba Na/K <sup>(42)</sup> .
Doxorrubicina.	Disminución de la captación del radiofármaco en el miocardio.	Cardiotoxicidad <sup>(43)</sup> .
Lidocaína, Procainamida.	Disminución de la captación del radiofármaco en el miocardio y aumento de la captación hepática.	¿?
Vasopresina.	Defectos de perfusión en ausencia de enfermedad coronaria: falsos positivos <sup>(44)</sup> .	Disminución del gasto cardíaco <sup>(45)</sup> .

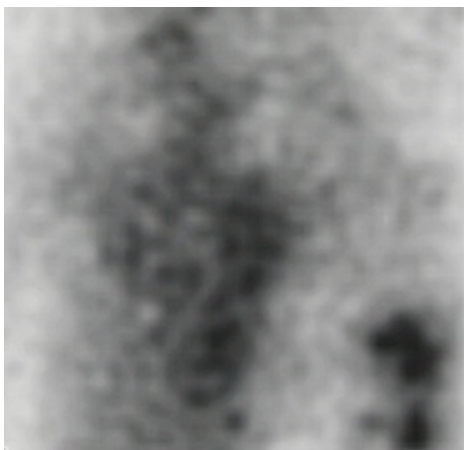
## <sup>99m</sup>Tc-hematíes: ventriculografía isotópica y detección de hemorragia digestiva

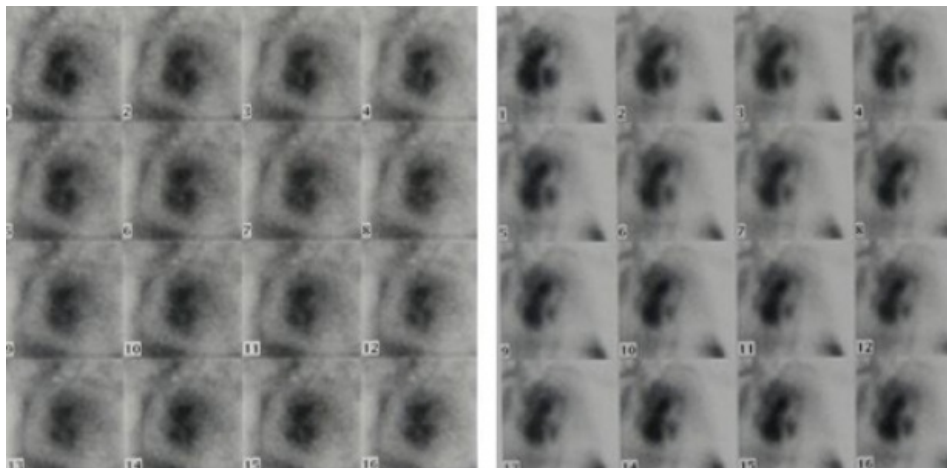
Cuando se utilizan como radiofármacos células autólogas del paciente marcadas, son muchos los factores que pueden afectar al rendimiento de marcaje, desde aquellos puramente técnicos - como la cantidad de estaño utilizada - hasta factores clínicos - como el valor del hematocrito. Sin embargo, la principal causa del bajo rendimiento de marcaje es la interacción con la medicación que recibe el paciente.

Hambye et al (1995) llevaron a cabo un estudio en 897 pacientes sobre la frecuencia y las posibles causas de una deficiente calidad de imagen en la ventriculografía isotópica en equilibrio con hematíes marcados utilizando la técnica *in vivo* modificada. De entre todos los factores estudiados, concluyeron que las interacciones medicamentosas eran la causa que más drásticamente disminuía la calidad de imagen y, concretamente, los fármacos que disminuían significativamente el rendimiento de marcaje, fueron la heparina y los citostáticos.

Hay interferencias descritas en el marcaje de hematíes *in vivo* con determinados fármacos como propanolol, ciclosporina, adriamicina y nifedipina que no se producen en estudios experimentales de marcaje *in vitro* a las mismas concentraciones terapéuticas. Esto indica que las interferencias observadas *in vivo* están relacionadas con concentraciones superiores a los niveles terapéuticos y, por otro lado, con los metabolitos activos de los diversos medicamentos, ausentes en el marcaje *in vitro*<sup>(46)</sup>. En definitiva, estas diferencias demuestran que, en el caso de células marcadas, no se pueden extrapolar los datos experimentales *in vitro* a situaciones clínicas.

Una deficiencia en el marcaje en el caso de la ventriculografía supone una imagen de baja calidad por la alteración del contraste señal/ruido (fig. 4) y, en el caso de la detección de hemorragia digestiva, el tecnecio libre implica la visualización de mucosa gástrica y/o intestino que puede enmascarar la existencia de la hemorragia. Si en la medicación del paciente se encuentra algún fármaco que pueda interferir de manera significativa en el rendimiento de marcación de los hematíes (Tabla 4), debería utilizarse para ello el procedimiento *in vitro* (fig. 5).





**Figura 5.** Ventriculografías con hematíes marcados con 740 MBq  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  in vivo (izquierda) e in vitro (derecha) de un paciente en tratamiento con ciclofosfamida.

**Tabla 4.** Fármacos que interfieren con estudios que usan hematíes marcados.

Fármaco	Efecto sobre la imagen	Mecanismo de interacción
Heparina.	Visualización de mucosa gástrica y tiroides.	Disminución de la eficiencia de marcaje <sup>(47)</sup> .
Metildopa, Hidralazina.	Pobre marcaje de los hematíes <i>in vitro</i> . Visualización de mucosa gástrica y tiroides.	Posible oxidación del ión estaño <sup>(48)</sup> .
Digitálicos, Prazosina.	Pobre marcaje de los hematíes <i>in vivo</i> .	Alteración de la membrana de los hematíes. Inhibición de la bomba Na/K <sup>(49)</sup> .
Doxorrubicina.	Disminución de la función ventricular izquierda.	Cardiotoxicidad. Disminuye la fracción de eyección <sup>(50)</sup> .
Furosemida, Clorotiazida, Verapamil, Propanolol.	Disminución del rendimiento de marcaje de hematíes <i>in vitro</i> <sup>(51)</sup> .	¿?
Contrastes yodados.	Disminución rendimiento de marcaje (entre 30 y 60%).	Interferencia con el potencial redox de membrana y transporte de estaño <sup>(52)</sup> .
Ciclosporina.	Disminución rendimiento de marcaje <i>in vivo</i> .	Medicamento lipofílico con gran afinidad por hematíes <sup>(53)</sup> .
Sulfasalacina.	Disminución del rendimiento de marcaje.	Hemólisis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal <sup>(54)</sup> .

## Coloides marcados con $^{99m}\text{Tc}$ : linfogammagrafía, gammagrafía hepatoesplénica, reflujo gastroesofágico, vaciamiento gástrico y gammagrafía de médula ósea

La biodistribución de los coloides marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  dependerá de la forma de administración y del tamaño de la partícula. Si se administran por vía intravenosa, es el sistema retículo endotelial el encargado de retirarlos de la circulación, mientras que si la administración es intradérmica, será el sistema linfático.

El diámetro de los radiocoloides se encuentra comprendido entre 0,1 y 2  $\mu\text{m}$  aproximadamente. En este rango, las partículas de mayor tamaño son fagocitadas mayoritariamente por las células de Kupffer hepáticas y las células sinusoidales del bazo. Los coloides de menor tamaño, con menos de 80 nm, se fijarán en el sistema retículo endotelial de la médula ósea. Por otra parte, la captación hepatoesplénica y de médula ósea es función del aporte sanguíneo y de la capacidad funcional relativa de las células fagocíticas, de manera que los fármacos que afecten al sistema retículo endotelial o al flujo plasmático de estos órganos, modificarán la captación de estos radiotrazadores.

Los coloides de mayor tamaño, administrados por vía oral, están indicados en estudios de reflujo gastroesofágico y de vaciamiento gástrico, ya que no se adhieren a las paredes esofágicas ni se absorben por la mucosa gastrointestinal. Si el radiocoloide es inyectado, se debe prestar especial atención a los medicamentos que contienen algún ión polivalente, como el  $\text{Al}^{3+}$ , ya que producen un aumento del tamaño de partícula por floculación y las mismas resultarán atrapadas por los capilares pulmonares. Para prevenir la formación de estos agregados, los kits reactivos para la preparación de coloides suelen contener EDTA en su formulación, a fin de retirar por quelación los iones de  $\text{Al}^{3+}$  presentes en el eluido. Además, siempre se debe realizar un test de pureza química antes del marcaje de este tipo de kits, desechando el eluido si contiene más de 10  $\mu\text{g/ml}$  de

Al<sup>3+</sup>. En la Tabla 5 se resumen las principales interacciones medicamentosas con los radiocoloides.

**Tabla 5.** Fármacos que interfieren con estudios que usan coloides radiomarcados.

Fármaco	Efecto sobre la imagen	Mecanismo de interacción
Andrógenos, Estrógenos.	1. Gammagrafía hepatoesplénica: acumulación pulmonar difusa. Zonas de hipocaptación hepática. 2. Gammagrafía médula ósea: acumulación pulmonar difusa <sup>(1)</sup>	Toxicidad hepática. Los andrógenos pueden inducir la formación de tumores hepáticos <sup>(55, 56)</sup> e hiperplasias nodulares focales <sup>(57)</sup> . Los estrógenos pueden inducir la formación de adenomas benignos hepáticos <sup>(58, 59)</sup> .
Compuestos con aluminio / magnesio.	1. Gammagrafía hepatoesplénica: acumulación pulmonar difusa. 2. Disminución del índice de reflujo gastroesofágico. 3. Retraso del vaciamiento gástrico con hidróxido de aluminio.	1. Floculación del coloide formándose macroagregados con aluminio y magnesio <sup>(60)</sup> . 2. Debido a las propiedades viscosas de los compuestos alginicos y aluminicos <sup>(61, 62)</sup> . 3. Los iones de aluminio podrían inhibir la motilidad por interferencia con el flujo de calcio celular que tiene lugar durante la contracción gastrointestinal <sup>(63)</sup> .
Citarabina, Metotrexato, Nitrosoureas.	Gammagrafía hepatoesplénica: distribución irregular en hígado. Paso del radiofármaco del hígado a bazo y/o médula ósea.	Hepatotoxicidad <sup>(64, 65)</sup> .
Halotano y otros anestésicos generales halogenados.	Gammagrafía hepatoesplénica: paso del radiofármaco del hígado a bazo. Aumento de captación esplénica <sup>(66)</sup> .	Reducción del flujo sanguíneo hepático y cierta hepatotoxicidad <sup>(67, 68)</sup> .
Glucocorticoides, Heparina, Vitamina 12.	Gammagrafía hepatoesplénica: acumulación pulmonar difusa.	Estímulo del sistema retículo endotelial. Favorecen migración de macrófagos a la microcirculación pulmonar <sup>(69)</sup> .
Inmunosupresores.	Gammagrafía de médula ósea: alteran la biodistribución del radiofármaco en la médula ósea.	¿?
Atropina, Betanecol, Analgésicos, Narcóticos, Nutrición parenteral total.	1. Retraso del vaciamiento gástrico. 2. Aumento del reflujo gastroesofágico (atropina) y disminución del reflujo (betanecol y morfina) <sup>(62)</sup> .	1. Ileo por toxicidad de atropina y acción de opiáceos en el sistema nervioso entérico <sup>(70, 71)</sup> 2. Actividad anticolinérgica (atropina) y actividad dopaminérgica (morfina) disminuyen relajación del esfínter esofágico inferior <sup>(72)</sup> .

## Derivados del ácido iminodiacético marcados con <sup>99m</sup>Tc: gammagrafía hepatobiliar

La introducción de los derivados del ácido iminodiacético (IDA) marcados con <sup>99m</sup>Tc ha supuesto una auténtica revolución en el estudio del sistema hepatobiliar. Diferentes compuestos se han ido presentando: desde el original dimetil-IDA (HIDA) pasando por el dietil-IDA (DEIDA), p-isopropil-IDA (PIPIDA), p-butil-IDA (BIDA) hasta llegar a los más utilizados actualmente, el diisopropil-IDA (DISIDA o Disofenín) y el metiltribromo-IDA (Mebrofenín). El IDA y sus derivados actúan como un quelato bifuncional uniéndose al <sup>99m</sup>Tc y a proteínas plasmáticas como la albúmina, siendo excretados por el hepatocito dentro del sistema biliar por un mecanismo similar al de eliminación de la bilirrubina. Antes de penetrar en el hepatocito, el radiofármaco se disocia de la proteína y se elimina a través del árbol biliar sin sufrir conjugación. La extracción hepática es muy elevada, el tiempo de tránsito hepático corto y la eliminación urinaria escasa, lo que permite obtener imágenes de alta calidad<sup>(73)</sup>. Este grupo de radiofármacos compite por el mismo sistema de transporte aniónico que utiliza la bilirrubina; por tanto, los fármacos que afectan a este sistema de transporte o que mediante un mecanismo farmacológico inciden en el sistema hepatobiliar, pueden alterar el resultado de la gammagrafía.

A veces, el efecto farmacológico se emplea para aumentar la sensibilidad de la prueba, como es el caso de la colecistoquinina o la morfina (Tabla 6). La colecistoquinina provoca la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi, incrementando la motilidad intestinal y la secreción de la bilis. Por su parte, la morfina aumenta el tono del esfínter de Oddi y la presión intraluminal del conducto biliar, provocando el llenado de la vesícula biliar. En pacientes con estasis de la vesícula, debido por ejemplo a un ayuno prolongado, puede utilizarse para la confirmación de colecistitis aguda<sup>(74)</sup>.



**Tabla 6.** Fármacos que interfieren con derivados del ácido iminodiacético (vías biliares).

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Analgésicos opiáceos (morfina, metadona, meperidina).	Patrón semejante a una obstrucción biliar.	Retraso del tránsito del radiofármaco desde la vía biliar al intestino por espasmo del tracto biliar y contracción del esfínter de Oddi <sup>(75)</sup> .
Fenobarbital, Fenitoína.	Puede aumentar la captación hepática.	Alteraciones estructurales a nivel de la membrana celular del hepatocito <sup>(76)</sup> .
Ácido nicotínico (en altas dosis o tratamiento crónico).	Disminución de la captación hepática del radiofármaco y aumento de su eliminación renal.	Disminución del aclaramiento hepático <sup>(77)</sup> .
Nutrición parenteral.	Ausencia o retraso en la visualización de la vesícula biliar.	Disminución de la circulación enterohepática y estasis de la vesícula biliar <sup>(78)</sup> .
Bloqueantes colinérgicos, atropina.	Inhibición del tránsito hepatobiliar del radiofármaco.	Inhibición del vaciamiento de la vesícula biliar <sup>(79)</sup> .
Quimioterapia (infusión en arteria hepática).	Falta de visualización de la vesícula biliar.	¿?
Eritromicina.	Incremento de la captación del radiofármaco en hígado y aumento del tránsito biliar.	Hepatotoxicidad <sup>(80)</sup> y aumento del tránsito intestinal <sup>(81)</sup> .
Fenobarbital, Fármacos colinérgicos (Betanecol).	Aumento de la excreción biliar. El fenobarbital se usa en la ictericia neonatal por aumentar la sensibilidad de la prueba en detección de hepatitis vs. agenesia biliar.	El fenobarbital aumenta la excreción biliar del radiofármaco <sup>(82, 83)</sup> Los colinérgicos en general aumentan el vaciamiento biliar <sup>(79)</sup> .

## **<sup>99m</sup>Tc-mercaptoacetiltriglicina (MAG3): estudios de función renal**

El MAG3 es un compuesto aniónico y lipofílico que, después de su administración intravenosa, se une a proteínas plasmáticas y es rápidamente aclarado de la sangre por los riñones mediante secreción tubular. La medida de la actividad de las imágenes renales permite calcular el aporte circulatorio que recibe cada riñón, el tránsito tubular y la excreción renal del producto.

En el uso de este radiofármaco podemos encontrar ejemplos de interacciones medicamentosas que se han incorporado a protocolos de trabajo, como son las producidas por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y la furosemida. En el caso de pacientes con estenosis arterial renal unilateral, existe una sobreproducción de renina por un mecanismo autorregulador en respuesta a una disminución de la presión distal, que mantiene la filtración glomerular por hipertensión de la arteriola eferente del glomérulo. Los IECA disminuyen la filtración glomerular en el riñón afectado por interrupción de la síntesis de angiotensina II y dilatación de la arteriola eferente. Este mecanismo de acción de los IECA es aprovechado para mejorar el diagnóstico de la enfermedad vascular renal, por lo cual no lo listaremos como efecto negativo, al igual que los diuréticos, utilizados para caracterizar la presencia de obstrucción de la vía urinaria.

También se ha propuesto el uso de este radiotrazador para estudiar la nefrotoxicidad de fármacos como la ciclosporina A (Tabla 7). En modelos animales, el retraso del tránsito del MAG3 desde el parénquima al sistema colector es un indicador del daño tubular causado por la ciclosporina A<sup>(84)</sup>.

**Tabla 7.** Fármacos que interfieren con estudios renales usando MAG3.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Gentamicina, Cisplatino, Ciclosporina A.	Interfieren en la captación renal.	Nefrotoxicidad <sup>(84,85,86)</sup> .
Antagonistas del calcio.	Alteración del renograma. Pueden producir falsos positivos en el estudio con IECA <sup>(87)</sup> .	Vasodilatación de la arteriola postglomerular que conduce a una disminución de la presión de filtración glomerular <sup>(88)</sup> .

## **<sup>99m</sup>Tc-ácido dimercaptosuccínico (DMSA): estudio de la corteza renal**

El <sup>99m</sup>Tc-DMSA es un radiofármaco aniónico que se encuentra unido en un 90% a proteínas plasmáticas tras su inyección intravenosa. Posteriormente se extrae de la circulación por las nefronas con un tiempo medio efectivo de una hora, localizándose de modo preferencial en la corteza renal donde es retenido, aunque parte se elimina hacia la orina. En el complejo de dimercaptosuccínico con <sup>99m</sup>Tc de captación cortical renal, el estado de oxidación del tecnecio es 3+ por lo que debe prepararse en medio ácido. En medio alcalino el tecnecio se oxida a un estado pentavalente, formando un complejo con el

DMSA que presenta un comportamiento *in vivo* diferente. Por este motivo, todos aquellos fármacos que alteran el equilibrio ácido-base como el bicarbonato sódico o el cloruro amónico, darán lugar a una variación en la biodistribución del complejo tecnecio, observándose menor captación renal y mayor actividad de fondo. La disminución de captación podría conducir a un diagnóstico de enfermedad renal, cuando se trata en realidad de una anomalía del equilibrio ácido-base.

Al igual que el MAG3, también se ha utilizado el DMSA para monitorizar la nefrotoxicidad de ciertos quimioterápicos como la mitomicina C<sup>(89)</sup>. Los fármacos nefrotóxicos (Tabla 8) pueden dar lugar a gammagrafías con una captación renal difusa y alta actividad de fondo.

**Tabla 8.** Fármacos que interfieren con estudios renales usando DMSA.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Cloruro de aluminio.	Disminución de la captación renal y aumento de la captación hepática.	Formación de coloides.
Bicarbonato sódico, Cloruro amónico.	Disminución de la captación renal y aumento de la captación hepática.	Formación de complejos con distinto número de coordinación por la variación del pH <sup>(90, 91)</sup> .
Captopril y otros IECA.	Disminución de la captación renal en pacientes con estenosis de la arteria renal.	Alteración en la presión de filtración asociada al uso de los IECA <sup>(92)</sup> .
Mitomicina C.	Disminución del porcentaje de radiactividad en todos los órganos excepto cerebro.	Toxicidad causada por el fármaco <sup>(89)</sup> .

## **<sup>99m</sup>Tc-macroagregados de albúmina (MAA): gammagrafía de perfusión pulmonar y hepática**

Los macroagregados de albúmina marcados con <sup>99m</sup>Tc tienen un diámetro entre 10 y 100 µm, mayor que el de los capilares pulmonares, bloqueando una proporción de ellos de forma temporal tras su inyección intravenosa. Esto permite conocer la distribución del árbol arterial pulmonar, por lo que se utilizan ampliamente en la realización de estudios de perfusión pulmonar, especialmente para diagnóstico de tromboembolismo. También se han utilizado en administración por vía arterial hepática, para efectuar estudios de perfusión; la respuesta de las metástasis hepáticas a diferentes agentes quimioterápicos puede evaluarse mediante el estudio de perfusión de este órgano. Algunos autores proponen los estudios de perfusión hepática con MAA para investigar la distribución intrahepática de los agentes quimioterápicos en el comienzo de cada ciclo y prevenir así la toxicidad gastrointestinal<sup>(93)</sup>.

Todos aquellos compuestos que alteren el tamaño molecular de los macroagregados modificarán drásticamente su biodistribución, como es el caso conocido de la interacción farmacéutica causada por la administración de sulfato de magnesio. En general, todos los medicamentos broncodilatadores y vasodilatadores (Tabla 9) pueden afectar en mayor o menor medida la gammagrafía de ventilación y perfusión pulmonar.

**Tabla 9.** Fármacos que interfieren con estudios renales usando MAA.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Sulfato de magnesio.	Alteración de la biodistribución del radiofármaco.	Alteraciones del tamaño de los macroagregados.
Nitrofurantoina sódica Busulfan Bleomicina.	Alteración de la biodistribución del radiofármaco.	En ocasiones, producción de fibrosis pulmonar <sup>(94, 98)</sup> .
Heparina.	Aspecto de la imagen de perfusión similar a la observada en la embolia pulmonar.	
Ciclofosfamida, Metotrexato.	Disminuye la captación pulmonar del radiofármaco.	Pueden causar daño pulmonar severo <sup>(95)</sup> .
Broncodilatadores (tratamiento agudo o crónico).	Alteraciones de la biodistribución del radiofármaco. Reducción de defectos de perfusión.	Aumento de la perfusión secundarios a aumento de la ventilación regional <sup>(96)</sup> .

## **<sup>99m</sup>Tc-pertecnetato: gammagrafía de tiroides, glándulas salivares, detección de mucosa gástrica ectópica y ventilación pulmonar**

Por sus características iónicas, el <sup>131</sup>I<sup>-</sup> y el TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> tienen un comportamiento similar tras su administración intravenosa, localizándose en tiroides, glándulas salivares, mucosa gástrica y plexos coroideos del cerebro. El pertecnetato se usa también

en aerosoles para estudios de ventilación pulmonar.

La anomalía congénita más común del tracto intestinal es el divertículo de Meckel. En la mayoría de los pacientes con esta patología, la presencia de mucosa gástrica hace posible su detección gammagráfica con  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato. Todos aquellos fármacos que aumenten la secreción de la mucosa gástrica pueden dar falsos positivos (Tabla 10), por lo que es importante conocer la medicación del paciente antes de la realización de la prueba. Algunos medicamentos como la cimetidina, el glucagón o la pentagastrina, se utilizan en protocolos de preparación de la prueba ante la sospecha de falsos negativos o posibles exploraciones dudosas<sup>(97)</sup>.

**Tabla 10.** Fármacos que interfieren con estudios renales usando pertechnetato.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Antiácidos que contienen aluminio.	Aumento de la actividad del pool sanguíneo y disminución de la captación en los tejidos diana.	Retraso del radiofármaco en abandonar el espacio vascular <sup>(98)</sup> .
Glucocorticoides.	Gammagrafía de tiroides: disminución de la captación.	
Terbutalina.	Ventilación pulmonar anormal.	Alteran patrones de distribución.
Laxantes.	Captación localizada en abdomen. Falso positivo de divertículo de Meckel <sup>(99)</sup> .	¿?
Sulfonamidas.	Disminución de la captación en divertículo de Meckel <sup>(1)</sup> .	¿?
Perclorato potásico.	Inhibición de la captación gástrica y tiroidea.	Por competencia en el sistema de transporte entre radiofármaco y fármaco <sup>(100, 101)</sup> .
Pentagastrina Glucagón Cimetidina.	Aumento de la captación del radiofármaco en la mucosa gástrica.	Glucagón prolonga la retención del radiofármaco y retrasa la visualización del duodeno. Pentagastrina aumenta el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, acelera captación <sup>(102)</sup> . Cimetidina aumenta la acumulación y reduce la excreción <sup>(103)</sup> .
Cotrimoxazol Isoniazida Etambutol.	Aumento de la actividad del pool vascular.	Posiblemente por marcaje de hematíes <sup>(104)</sup> .

## **$^{99m}\text{Tc}$ -dietilpentaaminotetracético (DTPA): estudio de la función renal (filtrado glomerular) y de permeabilidad de válvula de líquido cefalorraquídeo; aerosoles para ventilación pulmonar; $^{111}\text{In}$ - DTPA; cisternogammagrafía**

El  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA es un radiofármaco utilizado para la cuantificación de la función renal, particularmente cuando se desea obtener la medida de la tasa de filtración glomerular ya que se filtra libremente por el glomérulo y no es secretado ni reabsorbido, sintetizado o destruido por las células del glomérulo. Se usa también en aerosoles para estudios de ventilación pulmonar (Tabla 11).

Para la evaluación de hidrocefalias, investigación de fístulas del líquido cefalorraquídeo y permeabilidad de derivaciones quirúrgicas, también se utiliza DTPA aunque a menudo marcado con In-111, adecuado por sus características físicas (vida media, energía y dosimetría) y por sus características biológicas (difusión homogénea y reabsorción exclusiva en vellosidades).

El  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA se suma a la lista de radiofármacos que alteran su biodistribución por una albuminemia elevada, con una profunda alteración de la tasa de filtración glomerular calculada, lo que demuestra que los efectos iatrogénicos de los fármacos no representan la única causa de la alteración de parámetros cuantitativos de pruebas funcionales, sino que también las interacciones fisicoquímicas pueden afectar dichos parámetros<sup>(105)</sup>. La interacción iatrogénica de la acetazolamida con el DTPA se ha utilizado en el pasado para monitorizar la respuesta cerebrovascular a este fármaco en estudios de primer paso, aunque fue luego sustituido por el HMPAO o el ECD.

**Tabla 11.** Fármacos que interfieren con estudios usando DTPA.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Acetazolamida.	Cisternogammagrafía: migración parasagital retrasada del radiofármaco con reflujo del trazador a ventrículos cerebrales (falsos positivos).	Inhibición de la anhidrasa carbónica. Disminuye la tasa de producción del LCR por plexo carotideo <sup>(106)</sup> .
Ciclosporina.	Alteración de la imagen en el estudio de la función renal.	Disminución de la tasa de filtración glomerular por vasoconstricción <sup>(107)</sup> .
Mitomycina C.	Alteración de la imagen en estudios renales: aumento del porcentaje de radiactividad en riñón y en otros órganos (páncreas, ovario, útero, estómago, bazo, timo, corazón, pulmón, hígado, tiroides y huesos).	Toxicidad en distintos órganos <sup>(108)</sup> .
Anticonceptivos orales Tetraciclinas Anestésicos.	Estudios de función renal: alteran la biodistribución del radiofármaco.	¿?
Furosemida.	Aumenta la captación del radiofármaco en el riñón.	Incrementa la producción de orina.
Amiodarona.	Ventilación pulmonar: aumento de la tasa de aclaramiento del radiofármaco.	Toxicidad pulmonar causada por el fármaco <sup>(109)</sup> .

## **<sup>131</sup>I-norcolesterol: gammagrafía de corteza suprarrenal**

Este radiofármaco se acumula en la corteza de las glándulas suprarrenales después de varios ciclos de circulación enterohepática. Al ser un análogo del colesterol, todos aquellos fármacos que aumenten la síntesis de aldosterona incrementarán la captación del radiofármaco, aunque este tipo de interacción depende, en general, de la duración de la terapia. Este es el caso de la espironolactona, que puede aumentar o disminuir la captación del norcolesterol según el tratamiento sea de corta o larga duración. La espironolactona es un antagonista de la aldosterona y, como tal, disminuye el sodio total del organismo, lo que conduce a la estimulación del sistema renina-angiotensina, con el consiguiente incremento en la síntesis de aldosterona. Como la corteza adrenal utiliza principalmente colesterol plasmático para la síntesis de esteroides, se producirá un incremento de la captación del colesterol radiomarcado. Sin embargo, en terapias de larga duración puede disminuir la síntesis de aldosterona, lo que implicará una disminución de la captación del <sup>131</sup>I-norcolesterol<sup>(110)</sup>.

Antes de la realización de la prueba se deben descartar interferencias medicamentosas que aumenten o disminuyan la síntesis de hormonas esteroides (Tabla 12). Algunas de estas interacciones pueden ser utilizadas en protocolos de trabajo, como la provocada por la dexametasona para el diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing ACTH dependiente y aldosteronismo primario<sup>(111)</sup>.

**Tabla 12.** Fármacos que interfieren con estudios usando norcolesterol (I-COL).

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Espironolactona.	Tratamiento a corto plazo: aumento de la captación en la corteza adrenal. Tratamiento a largo plazo: disminución de la captación en la corteza adrenal.	1. Disminuye Na total, estimulando sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumenta la síntesis de aldosterona. 2. Disminuye la síntesis de aldosterona <sup>(112)</sup> .
Anticonceptivos orales.	Aumento de captación en la corteza adrenal.	Incremento de la actividad de la renina plasmática con estímulo de la secreción de cortisol <sup>(113)</sup> .
Colestiramina.	Aumento de captación en la corteza adrenal <sup>(113)</sup> .	¿?
Beta bloqueantes.	Disminución de captación en la corteza adrenal <sup>(113)</sup> .	¿?
Indometacina.	Disminución de captación en la corteza adrenal <sup>(113)</sup> .	¿?
Glucocorticoides.	Disminución de captación en la corteza adrenal.	Disminuyen la síntesis de aldosterona <sup>(113)</sup> .
Diuréticos.	Aumento de la captación en la corteza adrenal.	Estimulación por hipovolemia del sistema renina-angiotensina, lo que incrementa la síntesis y secreción de aldosterona.

## **<sup>131</sup>I-metaiodobencilguanidina (MIBG): gammagrafía de médula suprarrenal. Diagnóstico y terapia de tumores neuroendocrinos**

La <sup>131</sup>I-metaiodobencilguanidina (I-MIBG) es una arilguanidina análoga de la noradrenalina que comparte el mismo mecanismo

de captación, almacenaje y eliminación de ésta. Es un agente bloqueante de neuronas adrenérgicas y es captado por las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales, por lo que está indicado para gammagrafía de la médula adrenal y para diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos.

En el feocromocitoma maligno, tumor con gránulos neurosecretorios que responde escasamente a la radioterapia, el tratamiento con  $^{131}\text{I}$ -MIBG es una alternativa para inducir la remisión del tumor y la reducción de la actividad hormonal. En este caso, es esencial conocer la medicación que recibe el paciente ya que son muchos los fármacos que interfieren en la captación y retención de este agente por las células del tumor<sup>(114)</sup>.

La  $^{131}\text{I}$ -MIBG presenta una rápida eliminación renal; la biodistribución incluye órganos con importante innervación simpática, como glándulas salivares, hígado y bazo. El corazón, pulmón, colon y riñón también se visualizan, aunque generalmente con menor intensidad. La tiroides se observa debido a la captación de yodo radiactivo libre, por lo que esta glándula debe ser bloqueada previamente con compuestos yodados o con perclorato potásico, antes de la administración de la dosis de radiofármaco.

En la captación de I-MIBG intervienen dos sistemas, uno primario o específico mediado por una proteína transportadora de la noradrenalina, que es dependiente de la bomba de sodio y consume energía, de alta afinidad, baja capacidad y saturable; y otro mecanismo secundario o inespecífico, independiente del sodio, por difusión pasiva y no saturable, que permite la penetración en las células a altas concentraciones. Una vez traspasada la membrana plasmática, la I-MIBG es almacenada en las vesículas neurosecretoras, transferencia mediada por una bomba protónica ATP-asa dependiente.

Una amplia variedad de medicamentos puede interferir en los distintos estadios de captación y almacenaje de este radiofármaco, incrementándose la probabilidad de un estudio falso negativo (Tabla 13). Un indicador de la presencia de interferencia con la medicación es la disminución de la captación en glándulas salivares.

**Tabla 13.** Fármacos que interfieren con estudios o tratamientos usando MIBG.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Antidepresivos tricíclicos: imipramina. Cocaína.	Disminución de la captación en tejido diana y glándulas salivares.	Inhiben la captación activa del radiofármaco (inhiben la ATP asa Na/K) <sup>(115)</sup> . Se recomienda suspender el tratamiento 24-48 horas antes de la prueba.
Antihipertensivos: reserpina.	Disminución de la captación.	Inhibe la captación pasiva del radiofármaco y produce depleción del contenido de las vesículas <sup>(115)</sup> . Se recomienda suspender el tratamiento 72 horas antes de la prueba.
Simpaticomiméticos antiasmáticos (fenilpropanolamina, fenilefedrina, etc.).	Incremento de la excreción renal.	Deplecionan los gránulos de almacenaje <sup>(116)</sup> . Se recomienda suspender el tratamiento 24-48 horas antes de la prueba.
Labetalol.	Distribución anormal del radiofármaco. Disminuye la captación en glándulas salivares, hígado y bazo <sup>(117)</sup> .	Disminuye la captación activa del radiofármaco y produce depleción de los gránulos almacenados <sup>(118)</sup> . Se recomienda suspender el tratamiento 72 horas antes de la prueba.
Antagonistas del calcio.	Retención del radiofármaco en el tumor.	Bloquea la exocitosis de los gránulos de almacenaje (calcio-dependiente) <sup>(116)</sup> . Se recomienda suspender el tratamiento 24-48 horas antes de la prueba.
Neurolépticos.	Disminución de la captación del radiofármaco en tejidos diana: falsos negativos.	Fármaco produce elevados niveles de metaepinefrinas. Reacción de competencia <sup>(119)</sup> .

## 67 Galio-citrato: localización de abscesos y tumores

La acumulación de Galio-67 en los tejidos tumorales y en lugares de inflamación se debe probablemente a un comportamiento semejante al del hierro. Se ha demostrado la incorporación del galio a la transferrina, ferritina y lactoferrina *in vivo*, y con respecto a la transferrina también *in vitro*. La mayoría de los compuestos que alteran la cinética del hierro pueden influir en la distribución del Galio-67, como es el caso del metotrexato, el cual disminuye los niveles normales de hierro en sangre y provoca un aumento de la captación ósea y una disminución en hígado, en tejido muscular y en tumores (Tabla 14). Estas observaciones sugieren que el metotrexato, mediante la inhibición de la eritropoyesis, aumenta los niveles séricos de hierro con lo que disminuye la disponibilidad de sitios de unión para el Galio-67 en sangre<sup>(120)</sup>.

Por la alteración en la distribución del radiofármaco que provocan determinados quimioterápicos, la gammagrafía con Galio-67 puede jugar un papel importante en la detección temprana del daño intersticial pulmonar causado por estos agentes.

**Tabla 14.** Fármacos que interfieren con estudios o tratamientos usando Galio-67.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Fenitoina.	Localización del radiofármaco en el mediastino y en estructuras hiliares del pulmón (en pacientes sin evidencia clínica de linfadenopatía). Captación en ganglios linfáticos normales (falso positivo) <sup>(121)</sup> .	Neumonitis causada por el fármaco <sup>(122)</sup> .
Metotrexato Amiodarona Bleomicina Busulfan Nitrofurantoina sódica Ciclofosfamida.	Localización pulmonar difusa del radiofármaco y a veces captación focal en pulmón.	Neumonitis y/o fibrosis intersticial inducida por los fármacos <sup>(123)</sup> .
Anticonceptivos orales Fenotiazina Metoclopramida Dietilbestrol Digitálicos Cimetidina Metildopa Espironolactona Reserpina.	Localización del radiofármaco en mama.	Inducen ginecomastia o hiperprolactinemia, resultado del aumento de la relación estrógenos/andrógenos séricos <sup>(124, 125)</sup> .
Cisplatino Vincristina Metotrexato Ciclofosfamida.	Disminución de la captación en abscesos y tumores. Disminución de la acumulación hepática. Aumento de la actividad en esqueleto, pool sanguíneo y riñones.	¿?
Especialidades que contienen hierro.	Disminución de la captación en abscesos y tumores.	Incremento de la eliminación renal <sup>(126)</sup> . Disminución de la acumulación hepática. Antagonismo competitivo frente a proteínas y lugares de unión, aumento del aclaramiento y eliminación del Galio-67 <sup>(127)</sup> .
Antibióticos: clindamicina.	Puede dar falsos negativos. Localización del radiofármaco en intestino.	Colitis pseudomembranosa causada por el fármaco <sup>(128)</sup> .
Ampicilina Sulfonamidas Ibuprofeno Cefalosporinas Hidroclorotiazida Furosemida Eritromicina Rifampicina Pentamidina Alopurinol Fenitoina.	Acumulación del radiofármaco en riñones.	Inducción de nefritis intersticial <sup>(129, 130)</sup> .
Doxorrubicina.	Depósitos anormales en tejido cardíaco.	Cardiotoxicidad <sup>(131)</sup> .
Glucocorticoides.	Disminuye la captación en tumores del SNC.	Disminución de sodio y agua en el espacio extracelular del SNC <sup>(132)</sup> .
Contrastes para linfografía.	Aumento anormal de la captación pulmonar.	¿?
Sales de oro Agentes de contraste para resonancia magnética.	Aumenta actividad en riñón y hueso. Falta de captación hepática.	Inhibición de enzimas lisosomales y acumulación lisosomal de las sales de oro <sup>(133)</sup> .
Anfotericina B.	Aumento de la captación en varios tejidos diana.	Producido por efecto tóxico del fármaco <sup>(134)</sup> .
Propanolol.	Aumenta la captación del radiofármaco en el tumor y disminuye en hígado y pool sanguíneo.	Aumenta la perfusión tumoral <sup>(135)</sup> .
Compuestos de aluminio.	Menor captación tumoral y disminución de captación hepática del radiofármaco.	Competencia por la unión a la transferrina con los iones aluminio (III) <sup>(136)</sup> .

## 131/123I-yoduro sódico

En medicina nuclear, los agentes para diagnóstico y tratamiento de enfermedades tiroideas incluyen yodo-131/123 y tecnecio-99m. El yodo, en forma de ión yoduro, es un componente esencial para la síntesis hormonal por parte de las células foliculares de la glándula tiroides. Se extrae del torrente sanguíneo y posteriormente es organificado e incorporado a las moléculas de T3 y

T4. La captación de yoduro está mediada por la bomba *symporter* sodio-yoduro; esta bomba también concentra yodo en otros tejidos como el estómago y las glándulas salivares y además transporta otros iones de similares características químicas como el pertecnetato, el cual presenta la misma biodistribución que el yoduro, pero a diferencia de éste, no es organificado y no participa en la síntesis hormonal<sup>(137)</sup>.

Los radioisótopos del yodo reflejan exactamente el ciclo intratiroideo del yodo estable, si bien han sido reemplazados en la gammagrafía tiroidea por el tecnecio-99m debido a la escasa disponibilidad y alto coste del yodo-123 o por la elevada irradiación asociada al yodo-131. Algunos de los fármacos más importantes que afectan la exactitud diagnóstica y la eficacia terapéutica de las pruebas de medicina nuclear son aquellos que interfieren con la captación o la liberación de estos radiotrazadores yodados por la tiroides (Tabla 15). Entre otros, se encuentran fármacos para el control de la diabetes, epilepsia, alergias y para el tratamiento de diversas patologías tiroideas.

**Tabla 15.** Fármacos que interfieren con estudios o tratamientos usando yoduro sódico.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Fenilbutazona.	Disminuye la captación del radiofármaco por la tiroides. Se recomienda suspender el tratamiento 1-2 semanas antes de realizar la prueba <sup>(138)</sup> .	Disminuye la producción de TSH, resultando una disminución de la actividad tiroidea y de la captación de radioyodo.
Perclorato.	Disminuye la captación del radiofármaco por la tiroides. Se recomienda suspender el tratamiento 1 semana antes de realizar la prueba <sup>(138)</sup> .	Anión inhibidor competitivo del transporte de I-131.
Anticoagulantes Antihistamínicos Glucocorticoides Penicilina Salicilato Sulfonamidas Tiopental.	Disminuyen la captación del radiofármaco por la tiroides. Se recomienda suspender el tratamiento 1 semana antes de realizar la prueba <sup>(138)</sup> .	¿?
Preparaciones tiroideas (levotiroxina).	Disminuyen la captación del radiofármaco por la tiroides. Se recomienda suspender el tratamiento 2-3 semanas antes de realizar la prueba <sup>(138)</sup> .	
Expectorantes y vitaminas con yodo.	Disminuyen la captación del radiofármaco por la tiroides. Se recomienda suspender el tratamiento 2 semanas antes de realizar la prueba <sup>(138)</sup> .	¿?
Antitiroideos (propiltiouracilo).	Disminuye el transporte y la captación del radiofármaco en la tiroides. Se recomienda suspender el tratamiento 1 semana antes de realizar la prueba.	Inhiben la síntesis metabólica de hormonas tiroideas, lo que disminuye el transporte y la captación de radioyodo <sup>(139)</sup> .
Amiodarona Benzodiazepinas Litio.	Disminuyen la captación del radiofármaco en la tiroides. Se recomienda suspender el tratamiento 4 semanas antes de realizar la prueba <sup>(140)</sup> .	¿?
Preparaciones que contienen yodo (yoduro potásico, amiodarona, antitúxicos, contrastes yodados, suplementos vitamínicos y minerales).	Disminuyen la captación del radiofármaco por la tiroides <sup>(141, 142)</sup> .	Disminución de la actividad específica de radioyodo en el pool sanguíneo.

## **<sup>99m</sup>Tc-HMPAO-leucocitos: detección de focos infecciosos, investigación de fiebre de origen desconocido y evaluación de condiciones inflamatorias no asociadas a infección**

En el proceso de marcaje de leucocitos existen varias causas por las cuales se puede obtener una disminución significativa del rendimiento. Esta disminución de la eficiencia de marcaje, una vez excluidos los factores puramente técnicos, debe atribuirse bien a la existencia de patologías que conlleven un menor número de leucocitos, o bien a alguna interacción con la medicación del paciente.

La pérdida de viabilidad celular secundaria al daño inducido por el marcaje radiactivo provoca captación en hígado, bazo y pulmón. Algunos otros factores que pueden afectar la viabilidad de los leucocitos marcados son: una excesiva centrifugación, demasiado tiempo entre la resuspensión de los leucocitos marcados y su inyección, o la ausencia de plasma protector durante el marcaje. Una vez revisado el procedimiento de marcaje, ante una disminución del rendimiento hay que considerar el régimen farmacológico del paciente. Algunos ejemplos son el alcohol o la aspirina, los cuales afectan la adherencia granulocítica, o los AINES que trastornan seriamente la bioquímica neutrófila (Tabla 16). Se han atribuido falsos negativos con leucocitos marcados al uso de antibióticos y corticosteroides, aunque en este sentido existe cierta controversia pues hay estudios contradictorios, algunos de ellos demostrando que el tratamiento con antibióticos no afecta a la sensibilidad o especificidad de esta prueba<sup>(143)</sup>.

**Tabla 16.** Fármacos que interfieren con estudios usando leucocitos marcados.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Lidocaína.	Disminución de captación del radiofármaco en abscesos.	Inhibe la adherencia de granulocitos en un 40% y suprime la presencia de leucocitos polimorfonucleares en los sitios de inflamación <sup>(144)</sup> .
Corticoides.	Disminución de captación del radiofármaco en abscesos.	Disminuye la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares <sup>(145)</sup> .
Alcohol Aspirina.	Disminución de captación del radiofármaco en abscesos.	Afectan adherencia de granulocitos <sup>(146)</sup> .
AINes Aminoglucósidos Penicilina Tetraciclina.	Afectan la visualización de la imagen <sup>(1)</sup> .	Alteración de la distribución de neutrófilos <sup>(143)</sup> .
Ciclosporina.	Disminución del rendimiento de marcaje.	Disminuye la síntesis predominantemente de linfocitos T-helper <sup>(146)</sup> .
Ranitidina.	Disminución del rendimiento de marcaje.	Causa leucopenia y agranulocitosis <sup>(146)</sup> .
Azatioprina.	Disminución del rendimiento de marcaje.	Disminuye la neutropoyesis <sup>(147)</sup> .
Metotrexato Ciclofosfamida.	Disminución del rendimiento de marcaje.	Causan neutro y leucopenia <sup>(147)</sup> .
Heparina.	Disminución del rendimiento de marcaje.	Impide quimiotaxis. Inhibe la activación del complemento y la migración de linfocitos <sup>(147)</sup> .

## <sup>111</sup>In-pentetotide

El <sup>111</sup>In-pentetotide es un neuropéptido análogo de la somatostatina, por lo que se localiza por la unión específica a sus receptores. Será captado y se visualizará en imágenes en aquellos tejidos donde, como consecuencia de la enfermedad, las superficies celulares contienen una cantidad de receptores superior a la densidad fisiológica normal, por lo que se ha utilizado en la detección de tumores carcinoides neuroendocrinos del tracto gastrointestinal y procedentes de tejidos embriológicamente derivados de la cresta neural. La principal interacción se producirá con péptidos análogos como el caso del octreotide, que causan disminución de la captación en hígado, riñón y bazo (Tabla 17).

**Tabla 17.** Fármacos que interfieren con estudios usando pentetotide.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Octreotide y otros análogos de la somatostatina.	Disminuye la captación del radiofármaco en el tumor.	Competencia por los receptores de la somatostatina del tumor <sup>(148)</sup> .

## <sup>123</sup>I-ioflupride (IBZM)

El IBZM es un antagonista de los receptores dopaminérgicos postsinápticos D2 usado para estudios cerebrales, por lo tanto todos aquellos fármacos con afinidad específica por los receptores D2, como los antipsicóticos, competirán con este radiotrazador. Tiene una marcada captación fisiológica en ganglios basales y, en menor grado, en cerebelo y córtex.

El IBZM marcado ha sido empleado en la esquizofrenia a fin de monitorizar la ocupación de los receptores D2 por los fármacos antipsicóticos. Al utilizar este radiofármaco, debe tenerse en cuenta el efecto sobre su captación que pueden presentar los neurolepticos a largo plazo después de su retirada (Tabla 18). Se han descrito casos de pacientes a los que se les realizó SPECT-IBZM después de un mes y medio de retirada del decanoato de flufenazina y aún mostraban un porcentaje de ocupación de 50-83%<sup>(149)</sup>. Existe una correlación entre la relación estriado/córtex en el estudio SPECT y la dosis diaria óptima de antipsicóticos: cuando los receptores no están totalmente saturados puede emplearse mayor dosis farmacológica, sin embargo cuando los receptores se encuentran saturados debe cambiarse la medicación a fármacos no bloqueantes de receptores D2. Por tanto, esta técnica puede ser usada para determinar el nivel de ocupación de receptores D2 por la dopamina en pacientes en tratamiento con distintos neurolepticos y antipsicóticos, con el objetivo de ajustar la dosis y conseguir un nivel de ocupación idónea de dopamina comparable con individuos sanos. En un estudio que comparó sujetos sanos con pacientes esquizofrénicos libres de medicación y en tratamiento con dos antipsicóticos atípicos, olanzapina y risperidona, se concluyó que la ocupación óptima por la medicación antipsicótica debe ser de un 48%<sup>(150)</sup>.

En la enfermedad de Parkinson y en los parkinsonismos, el <sup>123</sup>I-IBZM SPECT se utiliza como control para predecir la respuesta a



los agonistas dopaminérgicos como la L-DOPA. En el parkinsonismo con respuesta al tratamiento con L-DOPA no hay disminución de densidad de receptores, a diferencia con las atrofas multisistémicas y la parálisis supranuclear progresiva.

**Tabla 18.** Fármacos que interfieren con estudios usando IBZM.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Bloqueantes de canales de calcio: cinnarizine y flunarizine.	Disminución de la captación en los ganglios basales.	Reducida unión al receptor.
Neurolépticos: haloperidol, sulpiride, raclopride y clorpromazina.	Disminución de la captación.	Reacción de competencia <sup>(151)</sup> .
Antipsicóticos.	Disminución de la captación.	Reacción de competencia <sup>(149)</sup> .
Agonistas dopaminérgicos: pergolida, bromocriptina, lisurida y apomorfina.	Disminución de la captación.	Reacción de competencia <sup>(152)</sup> .

## <sup>123</sup>I-ioflupano

El ioflupano pertenece a un grupo de compuestos derivados de la cocaína que se unen a los transportadores de dopamina. La captación en el cerebro es rápida y aproximadamente el 30 % de la actividad total se atribuye a la captación por el cuerpo estriado.

El <sup>123</sup>I-ioflupano está indicado para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado de pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente dudosos, para ayudar a diferenciarlos del temblor esencial. La enfermedad de Parkinson es una dolencia neurodegenerativa caracterizada anatomopatológicamente por la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigroestriada. El hecho de que los síntomas del Parkinson puedan presentarse también en pacientes con temblor esencial o sean consecuencia del uso de determinados fármacos, como agentes antipsicóticos, dificulta el diagnóstico preciso de esta enfermedad.

Los fármacos que presentan afinidad por el transportador de la dopamina deben retirarse antes de la realización de la prueba (Tabla 19), ya que esta interferencia se traduce en una menor captación del ioflupano y proporciona imágenes de poca intensidad.

**Tabla 19.** Fármacos que interfieren con estudios usando ioflupano.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Metaanfetaminas Anfetaminas: fentermina Dextroanfetaminas Psicoestimulantes ilegales: cocaína Psicoestimulantes para obesidad: dietilpropion, mazindol, fentermina Antidepresivos no tricíclicos: Bupropión Anticolinérgicos: benzotropina Psicoestimulante: metilfenidato Antidepresivo: sertralina.	Alteración de la imagen.	Compiten con el radiofármaco por el mismo transportador <sup>(153)</sup> .

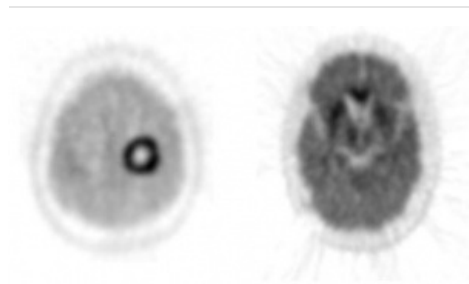
## <sup>18</sup>F-fluodesoxiglucosa (FDG).

La FDG es el radiofármaco que más comúnmente se utiliza en tomografía por emisión de positrones (PET). Esto se debe, por un lado, a las buenas características físicas del <sup>18</sup>F y a la rapidez de su síntesis y por otro, a sus características metabólicas. Después de la inyección intravenosa, la captación celular de la FDG se realiza por un sistema transportador tisular específico, que es en parte insulino-dependiente y por lo tanto puede estar influenciado por las condiciones nutricionales y la existencia de diabetes mellitus. Atraviesa la membrana celular gracias a los mismos transportadores que utiliza la glucosa, pero una vez en el interior de la célula sólo experimenta el primer paso de la glicólisis, con el consiguiente atrapamiento metabólico.

Todos los medicamentos que modifiquen las concentraciones séricas de glucosa pueden afectar a la sensibilidad de la exploración (Tabla 20), por ejemplo corticosteroides, valproato, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y catecolaminas<sup>(154)</sup>.

**Tabla 20.** Fármacos que interfieren con estudios usando FDG.

Fármaco	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Eritropoyetina.	Alteraciones de la imagen de hueso y médula ósea <sup>(155)</sup> .	Incremento de la actividad metabólica de la médula ósea.
Factores estimulantes de colonias.	Alteraciones de la imagen de bazo y médula ósea <sup>(156)</sup> .	Incremento de la actividad de la médula ósea. Dejar intervalo mínimo de 5 días.
Fenitoína.	Disminución de la captación en SNC.	Disminuye la tasa metabólica en regiones corticales <sup>(157)</sup> .
Corticosteroides.	Disminución de la captación en SNC.	Disminuye la tasa metabólica del córtex contralateral a un tumor (fig. 6) <sup>(158, 159)</sup> .
Haloperidol.	Aumenta la captación en núcleo caudado, putamen y tálamo. Disminuye el metabolismo en la corteza frontal.	Interacción a nivel de receptores D2 postsinápticos <sup>(160)</sup> .



**Figura 6.** Estudios de PET cerebral realizados con 370 MBq de 18F-FDG de un paciente con tumor cerebral en tratamiento con 2 mg/8 h de hidrocortisona durante las 3 semanas previas al PET y de un paciente en tratamiento con 6mg/8h dexametasona durante los dos meses previos, respectivamente. En ambos se observa disminución de captación de FDG, de carácter difuso y homogéneo en todo córtex.

## Referencias

- Hladik WB 3rd, Nigg KK, Rhodes BA. Drug-induced changes in the biologic distribution of radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med* 1982;12:184-218.
- Sampson CB. Patient medication and nuclear medicine tests: A pharmacist's viewpoint. *Nuc Med Commun* 1998;19:519-20.
- Owunwanne A, Shihab-Eldeen A, Yacoub T, Ziada G. The use of radiopharmaceuticals as an effective toxicologic technique for studying nephrotoxicity of drugs: cyclosporine-A. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:613-9.
- Hommeyer SH, Varney DM, Eary JF. Skeletal nonvisualization in a bone scan secondary to intravenous etidronate therapy. *J Nucl Med* 1992;33:748-50.
- Murphy KJ, Line BR, Malfetano J. Etidronate therapy decreases the sensitivity of bone scanning with methylene diphosphonate labelled with technetium-99m. *Can Assoc Radiol J* 1997;48:199-202.
- Pecherstorfer M, Schilling T, Janisch S, Woloszczuk W, Baumgartner G, Ziegler R, et al. Effect of clodronate treatment on bone scintigraphy in metastatic breast cancer. *J Nucl Med* 1993;34:1039-44.
- Park CH, Kim HS, Shin HY, Kim HC. Hepatic uptake of Tc-99m MDP on bone scintigraphy from intravenous iron therapy (Blutal). *Clin Nucl Med* 1997;22:762-4.
- Eshima M, Shiozaki H, Ishino Y, Nakata H. Diffuse liver uptake of Tc-99m phosphate compound associated with intravenous injection of iron colloid solution. *Clin Nucl Med* 1993;18:348-9.
- Choy D, Murray IP, Hoschl R. The effect of iron on the biodistribution of bone scanning agents in humans. *Radiology* 1981;140:197-202.
- Cronhjort M, Saaf M, Sjöberg HE, Schnell PO, Jacobsson H. Influence of the phosphate balance on the activity distribution of 99mTc-hydroxy-methylene diphosphonate. Experimental studies in the mouse. *Acta Radiol* 1998;39:427-33.
- Lutrin CI, Mc Dougall IR, Goris MI. Intense concentration of Tc-99m pyrophosphate in the kidneys of children treated with chemotherapeutic drugs for malignant disease. *Radiology* 1978;128:165-7.
- Malani PN, Depestel DD, Riddell J, Bickley S, Klein LR, Kauffman CA. Experience with community-based amphotericin B infusion therapy. *Pharmacotherapy* 2005;25:690-7.
- Chen WL, Perng MY, Hwei DZ, Yu MD. Therapeutic drug monitoring can avoid iatrogenic alterations caused by 99mTc-methylene diphosphonate (MDP)-gentamicin interaction. *J Nucl Biol Med* 1994;38(Suppl 1):132-

4.

14. McAfee JG, Singh A, Roskoopf M, Ritter C, Lyons B, Schoonmaker JF. Experimental drug-induced changes in renal function and biodistribution of 99mTc-MDP. *Invest Radiol* 1983;18:470-8.
15. Zimmer AM, Pavel DG. Experimental investigations of the possible cause of liver appearance during bone scanning. *Radiology* 1978;126:813-6.
16. Palmer AM, Watt I, Dieppe PA. Soft-tissue localization of 99mTc-hydroxymethylene diphosphonate due to interaction with calcium. *Clin Radiol* 1992;45:326-30.
17. Schmitt GH, Holmes RA, Isitman AT, Hensley GT, Lewis JD. A proposed mechanism for 99mTc-labeled polyphosphate and diphosphonate uptake by human breast tissue. *Radiology* 1974;112:733-5.
18. Hugues FC, Gurlot C, Le Jeune C. Drug-induced ginecomastia. *Ann Med Interne* 2000;151:10-7.
19. Scott S, Alazraki N, Manaster B. Failure of bone scanning to detect fractures in a woman on chronic steroid therapy. *Skeletal Radiol* 1984;12:204-7.
20. Van Renterghem D, De Reuck J, Schelstraete K, Elinck W, Van Der Straeten M. Epsilon amino caproic acid myopathy: additional features. *Clin Neurol Neurosurg* 1984;86:153-7.
21. Murphy KJ, Line BR, Malfetano J. Etidronate therapy decreases the sensitivity of bone scanning with methylene diphosphonate labelled with technetium-99m. *Can Assoc Radiol J* 1997;48:199-202.
22. Hiltz A, Iles SE. Abnormal distribution of Tc-99m iminodiphosphonate due to iron dextran therapy. *Clin Nucl Med* 1990;15:818-20.
23. Carr EA Jr, Carroll M, Montes M. Effect of vitamin D3, other drugs altering serum calcium or phosphorus concentrations, and desoxycorticosterone on the distribution of Tc-99m pyrophosphate between target and nontarget tissues. *J Nucl Med* 1981;22:526-34.
24. Mathov I, Plotkin LI, Sgarlata CL, Leoni J, Bellido T. Extracellular signal-regulated kinases and calcium channels are involved in the proliferative effect of bisphosphonates on osteoblastic cells in vitro. *J Bone Miner Res* 2001;16:2050-6.
25. Salgia R, Demetri GD, Kaplan WD. Changes in Tc-99m radionuclide bone scan images and peripheralization of marrow hematopoietic activity associated with the administration of granulocyte colony stimulating factor as an adjunct to dose-intensified chemotherapy for breast cancer. A case report. *Cancer* 1994;74:1887-90.
26. Flynn BM, Treves ST. Diffuse hepatic uptake of technetium-99m methylene diphosphonate in a patient receiving high dose methotrexate. *J Nucl Med* 1987;28:532-4.
27. Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, Kallfelz FA, Thomas FD. Technetium-99m-methylene diphosphonate - a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med* 1975;16:744-55.
28. Eisenberg B, Owens D, Stewart DL, Williamson MR. PYP Maalox localization in liver and spleen. *Clin Nucl Med* 1989;14:636.
29. Chacko AK, Gordon DH, Bennett JM, O'Mara RE, Wilson GA. Myocardial imaging with Tc-99m pyrophosphate in patients on adriamycin treatment for neoplasia. *J Nucl Med* 1977;18:680-3.
30. Fujita N, Hiroe M, Suzuki Y, Sato H, Inoue Y, Sekiguchi M, et al. A case with cardiac sarcoidosis. Significance of the effect of steroids on the reversion of advanced atrioventricular block and myocardial scintigraphic abnormalities. *Heart Vessels Suppl* 1990;5:16-8.
31. Schneider RM, Hayslett JP, Downing SE, Berger HJ, Donabedian RK, Zaret BL. Effect of methylprednisolone upon technetium-99m pyrophosphate assessment myocardial necrosis in the canine countershock model. *Circulation* 1977;56:1029-34.
32. Candell J, Castell J, Jurado J, López de Sá E, Nuño de la Rosa J, Ortigosa F et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Cardiología nuclear: bases técnicas y aplicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:957-989.
33. Taillefer R, Ahlberg AW, Masood Y, White CM, Lamargese I, Mather JF et al. Acute beta-blockade reduces the extent and severity of myocardial perfusion defects with dipyridamole Tc-99m sestamibi SPECT imaging. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1475-83.
34. Narahara KA, Thomson CJ, Hazen JF, Brizendine M, Mena I. The effect of beta blockade on single photon emission computed tomographic (SPECT) thallium-201 images in patients with coronary disease. *Am Heart*

J 1989;117:1030-5.

35. Sharir T, Rabinowitz B, Livschitz S, Moalem I, Baron J, Kaplinsky E, Chouraqui P. Underestimation of extent and severity of coronary artery disease by dipyridamole stress thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patients taking antianginal drugs. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1540-6.
36. Satwani S, Dec GW, Narula J. Beta-adrenergic blockers in heart failure: review of mechanisms of action and clinical outcomes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:243-55.
37. Fung HL. Clinical pharmacology of organic nitrates. *Am J Cardiol* 1993;72:9C-13C.
38. Dewitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev* 2004;23:223-38.
39. Sarin B, Chugh PK, Kaushal D, Soni NL, Sawroop K, Mondal A et al. Sodium bicarbonate-augmented stress thallium myocardial scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:475-81.
40. Laine H, Sundell J, Nuutila P, Raitakari OT, Luotolahti M, Rönnemaa T. Insulin induced increase in coronary flow reserve is abolished by dexamethasone in young men with uncomplicated type 1 diabetes. *Heart* 2004;90:270-6.
41. Waschek J, Hinkle G, Basmadjian G, Allen EW, Ice R. Effect of cardiac drugs on imaging studies with thallous chloride Tl 201. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1726-8.
42. Keenan SM, DeLisle RK, Welsh WJ, Paula S, Ball WJ Jr.. Elucidation of the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase digitalis binding site. *J Mol Graph Model* 2005;23:465-75.
43. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1023-8.
44. Hesslewood S, Leung E. Drug interactions with radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1994;21:348-56.
45. Gilman AG, Rall TW, Nies AS (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (8th ed). Pergamon Press, New York, NY, 1990.
46. Nascimento Cardoso V, Roca M, Martín-Comín J. No influence of propranolol, cyclosporine, adriamycin, and nifedipine on the in vitro labelling of erythrocytes. *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:24-7.
47. Porter WC, Dees SM, Freitas JE, Dworkin HJ. Acid-citrate-dextrose compared with heparin in the preparation of in vivo/in vitro technetium-99m red blood cells. *J Nucl Med* 1983;24:383-7.
48. Sampson CB. Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals. *Drug Safety* 1993;8:280-94.
49. Lee HB, Wexler JP, Scharf SC, Blaufox MD. Pharmacologic alterations in Tc-99m binding by red blood cells: concise communication. *J Nucl Med* 1983;24:397-401.
50. White PM, Mann A, Dawn M, Heller GV. Evaluation of 99mTechnetium red blood cells labelling efficiency in adults receiving chemotherapy and the clinical impact in pediatric oncology patients. *J Nucl Med Technol* 1998;26:265-8.
51. Sampson CB. Complications and difficulties in radiolabelling blood cells: a review. *Nucl Med Commun* 1996;17:648-58.
52. Tatum JL, Burke TS, Hirsch JL, Miler WW, Fratkin MJ. Pitfall to modified in vivo method of technetium-99m red blood cell labeling: Iodinated contrast media. *Clin Nucl Med* 1983;8:585-7.
53. Fang GX, Chan PCK, Cheng IKP. Haematological changes after renal transplantation: differences between cyclosporin-A and azathioprine therapy. *Int Urol Nephrol* 1990;22:181-7.
54. Mechanick JL. Coombs' positive hemolytic anemia following sulfasalazine therapy in ulcerative colitis: case reports, review and discussion of pathogenesis. *Mt Sinai J Med* 1985;52:667-70.
55. Stimac D, Milic S, Dintinjana RD, Kovac D, Ristic S. Androgenic/anabolic steroid-induced toxic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:350-2.
56. Zafrani ES, Pinaudeau Y, Dhumeaux D. Drug-induced vascular lesions of the liver. *Arch Intern Med* 1983;143:495-502.
57. Focal nodular hyperplasia associated with the use of a synthetic anabolic androgen. *Am J Gastroenterol* 1984;79:150-1.
58. Mettlin C. Studies on the role of oral contraceptive use in the etiology of benign and malignant liver tumors. *J*

Surg Oncol 1981;18:73-85.

59. Vana J, Murphy G, Aronoff BL, Baker HW. Primary liver tumors and oral contraceptives. Results of a survey. JAMA 1977;238:2154-8.
60. Bobinet DD, Sevrin R, Zurbriggen MT, Spolter L, Cohen MB. Lung uptake of 99mTc-sulfur colloid in patient exhibiting presence of Al<sup>3+</sup> in plasma. J Nucl Med 1974;15:1220-2.
61. Malmud LS, Charkes ND, Littlefield J, Reilley J, Stern H, Rosenberg R et al. The mode of action alginic acid compound in the reduction of gastroesophageal reflux. J Nucl Med 1979;20:1023-8.
62. Malmud LS, Fisher RS. The evaluation of gastroesophageal reflux before and after medical therapies. Semin Nucl Med 1981;11:205-15.
63. Marano AR, Caride VJ, Prokop EK, Troncale FJ, McCallum RW. Effect of sucralfate and an aluminum hydroxide gel on gastric emptying of solids and liquids. Clin Pharmacol Ther 1985;37:629-32.
64. Kaplan WD, Drum DE, Lokich JJ. The effect of cancer chemotherapeutic agents on the liver-spleen scan. J Nucl Med 1980;21:84-7.
65. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. Oncologist 2001;6:162-76.
66. Lentle BC, Scott JR, Noujaim AA, Jackson FI. Iatrogenic alterations in radionuclide biodistributions. Semin Nucl Med 1979;9:131-43.
67. Villeneuve JP, Pichette V. Cytochrome P450 and liver diseases. Curr Drug Metab 2004;5:273-82.
68. Hasan F. Isoflurane hepatotoxicity in a patient with a previous history of halothane-induced hepatitis. Hepatogastroenterology 1998;45:518-22.
69. Keyes JW Jr, Wilson GA, Quinones JD. An evaluation of lung uptake of colloid during liver imaging. J Nucl Med 1973;14:687-91.
70. Beatson N. Atropine and paralytic ileus. Postgrad Med J 1982;58:451-3.
71. Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. Neurogastroenterol Motil 2004;16 (Suppl 2):17-28.
72. Penagini R, Allocca M, Cantu P, Mangano M, Savojardo D, Carmagnola S. Relationship between motor function of the proximal stomach and transient lower oesophageal sphincter relaxation after morphine. Gut 2004;53:1227-31.
73. Banzo I. Gammagrafía hepatobiliar: metodología y aplicaciones clínicas. Rev Esp Med Nuclear 1998;17:122-9.
74. Lorberhoym M, Simon J, Horne T. The role of morphine-augmented cholescintigraphy and real-time ultrasound in detecting gallbladder disease. J Nucl Med Technol 1999;27:294-7.
75. Pedersen SA, Oster-Jorgensen E, Kraglund K. The effects of morphine on biliary dynamics. A scintigraphic study with 99mTc-HIDA. Scand J Gastroenterol 1987;22:982-6.
76. Coenegracht JM, Oei TL, van Breda Vriesman PJ. The influence of bilirubin, alcohol and certain drugs on the kinetics of 99mTc-Diethyl IDA (EHIDA) in humans. Eur J Nucl Med 1983;8:140-4.
77. Shafer RB, Knodell RG, Stanley LN, Elson MK. Acute effects of nicotinic acid on hepatic transport of 99mTc-PIPIDA. Eur J Nucl Med 1983;8:12-4.
78. Curran TJ, Uzoaru I, Das JB, Ansari G, Raffensperger JG. The effect of cholecystokinin-octapeptide on the hepatobiliary dysfunction caused by total parenteral nutrition. J Pediatr Surg 1995;30:242-6.
79. Llamas-Elvira JM, Sopena R, Martínez-Paredes M, Jimenez-Heffernan A, González FM, Torres M et al. Muscarinic control of gallbladder dynamics. A study using 99Tcm-HIDA and cholinergic agonists and antagonists. Nucl Med Commun 1990;11:813-7.
80. Kostrubsky VE, Strom SC, Hanson J, Urda E, Rose K, Burliegh J et al. Evaluation of hepatotoxic potential of drugs by inhibition of bile-acid transport in cultured primary human hepatocytes and intact rats. Toxicol Sci 2003;76:220-8.
81. Wilkinson NW, Gustafson RJ, Frizzi JD. The effect of erythromycin on bile excretion and proximal small bowel motility following divided gastric bypass surgery: a prospective randomized placebo-controlled trial. Obes Surg 2002;12:765-72.
82. Patel NJ, Zamek-Gliszcynski MJ, Zhang P, Han YH, Jansen PL, Meier PJ et al. Phenobarbital alters hepatic Mrp2 function by direct and indirect interactions. Mol Pharmacol 2003;64:154-9.

83. Majd M, Reba RC, Altman RP. Effect of phenobarbital on 99mTc-IDA scintigraphy in the evaluation of neonatal jaundice. *Semin Nucl Med* 1981;11:194-204.
84. Owunwanne A, Shihab-Eldeen A, Yacoub T, Ziada G. The use of radiopharmaceuticals as an effective toxicologic technique for studying nephrotoxicity of drugs: cyclosporine-A. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:613-9.
85. Lora-Michiels M, Anzola K, Amaya G, Solano M. Quantitative and qualitative scintigraphic measurement of renal function in dogs exposed to toxic doses of Gentamicin. *Vet Radiol Ultrasound* 2001;42:553-61.
86. Herzog KM, Deutsch E, Deutsch K, Silberstein EB, Sarangarajan R, Cacini W. Synthesis and renal excretion of technetium-99m-labeled organic cations. *J Nucl Med* 1992;33:2190-5.
87. Ludwig V, Martin WH, Delbeke D. Calcium channel blockers: a potential cause of false-positive captopril renography. *Clin Nucl Med* 2003;28:108-12.
88. Claveau-Tremblay R, Turpin S, De Braekeleer M, Brassard A, Leblond R. False-positive captopril renography in patients taking calcium antagonists. *J Nucl Med* 1998;39:1621-6.
89. Gomes ML, de Mattos DM, de Souza Freitas R, Bezerra RJ, Bernardo-Filho M. Study of the toxicological effect of mitomycin C in mice: alteration on the biodistribution of radiopharmaceuticals used for renal evaluations. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:193-7.
90. Yee CA, Lee HB, Blaufox MD. Tc-99m DMSA renal uptake: influence of biochemical and physiologic factors. *J Nucl Med* 1981;22:1054-8.
91. Green DA, Davies SG. Dimercaptosuccinic acid distribution in renal tubular acidosis. *Br J Radiol.* 1997;70(840):1291-2.
92. Acosta Gomez MJ, Llamas Elvira JM, Rodriguez Fernandez A, Gomez Rio M, Lopez Ruiz JM, Muros De Fuentes MA, et al. Diagnosis of renovascular hypertension by pre- and post-captopril renal scintigraphy with 99mTc-DMSA. *Rev Esp Med Nucl* 2001;20:537-43.
93. Pelosi E, Masaneo I, Clara R, Valetto MR, Bello M, Zanon C. Technetium-99m labelled macroaggregated albumin arterial catheter perfusion scintigraphy: prediction of gastrointestinal toxicity in hepatic arterial chemotherapy. *Eur J Nucl Med* 2000;27:668-75.
94. Basoglu T, Erkan L, Canbaz F, Bernay I, Onen T, Sahin M et al. Transient reverse ventilation-perfusion mismatch in acute pulmonary nitrofurantoin reaction. *Ann Nucl Med* 1997;11:271-4.
95. Jankovic DL, Djokic DD. Alteration of the organ uptake of the (99m)Tc-radiopharmaceuticals, (99m)Tc-DPD, (99m)Tc-DMSA, (99m)Tc-tin colloid and (99m)Tc-MAA, induced by the applied cytotoxic drugs methotrexate sodium and cyclophosphamide. *Nucl Med Commun* 2005;26:415-9.
96. Sovijarvi AR, Poyhonen L, Kellomaki L, Muittari A. Effects of acute and long-term bronchodilator treatment on regional lung function in asthma assessed with krypton-81m and technetium-99m-labelled macroaggregates. *Thorax* 1982;37:516-20.
97. Datz FL, Christian PE, Hutson WR, Moore JG, Morton KA. Physiological and pharmacological interventions in radionuclide imaging of the tubular gastrointestinal tract. *Semin Nucl Med* 1991;21:140-52.
98. Wang TS, Fawwaz RA, Esser PD, Johnson PM. Altered body distribution of [99mTc] pertechnetate in iatrogenic hyperalbuminemia. *J Nucl Med* 1978;19:381-3.
99. Duszynski DO, Jewett TC, Allen JE. Tc 99m Na pertechnetate scanning of the abdomen with particular reference to small bowel pathology. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;113:258-62.
100. Francis MD, Slough CL, Tofe AJ. Factors affecting uptake and retention of technetium-99m-diphosphonate and 99m-pertechnetate in osseous, connective and soft tissues. *Calcif Tissue Res* 1976;20:303-11.
101. Khettery J, Effmann E, Grand RJ, Treves S. Effect of pentagastrin, histalog, glucagon, secretin, and perchlorate on the gastric handling of 99mTc pertechnetate in mice. *Radiology* 1976;120:629-31.
102. Sfakianakis GN, Conway JJ. Detection of ectopic gastric mucosa in Meckel's diverticulum and other aberrations by scintigraphy: I. Pathophysiology and 10 year clinical experience. *J Nucl Med* 1981;22:647-54.
103. Yeker D. Radionuclide imaging of Meckel's diverticulum: cimetidine versus pentagastrine plus glucagon. *Eur J Nucl Med* 1984;9:316-9.
104. Castronuovo JJ, Chervu LR, Milstein DM. Altered distribution of technetium-99m sodium pertechnetate associated with antimicrobial therapy. *Clin Nucl Med* 1985;10:868-71.
105. Specht HD, Belsey R, Hanada J. Aluminemic disturbance of technetium-99m DTPA renal function measurement. *J Nucl Med* 1987;28:383-6.

106. Inou Y, Momose T, Machida K, Honda N, Mamiya T, Takahashy T. A new method for monitoring the cerebrovascular response to acetazolamide using 99mTc-DTPA-HSA. *Radiat Med* 1992;10:45-7.
107. McAfee JG, Thomas FD, Subramanian G, Roskopf M, Hellwing B. Evaluation of cyclosporine nephrotoxicity in rats with various renal radioactive agents. *J Nucl Med* 1988;29:1577-81.
108. Gomes ML, de Mattos DM, de Souza Freitas R, Bezerra RJ, Bernardo-Filho M. Study of the toxicological effect of mitomycin C in mice: alteration on the biodistribution of radiopharmaceuticals used for renal evaluations. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:193-7.
109. Dirlik A, Erinc R, Ozcan Z, Atasever A, Bacakoglu F, Nalbantgil S et al. Technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy in amiodarone induced pulmonary toxicity in comparison with Ga-67 scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2002;16:477-81.
110. Fischer M, Vetter W, Winterg B, Zidek W, Vetter H. Adrenal scintigraphy in primary aldosteronism. Spironolactone as a cause of incorrect classification between adenoma and hyperplasia. *Eur J Nucl Med* 1982;7:222-4.
111. Mila Lopez M, Castell-Conesa J, Pifarre Montaner P, Lorenzo Bosquet C, Garcia-Burillo A, Porta Biosca F. Adrenal cortex scintigraphy with and without dexamethasone suppression in the study of primary aldosteronism. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23:324-9.
112. Shapiro B, Grekin R, Gross MD, Freitas JE. Interference by spironolactone on adrenocortical scintigraphy and other pitfalls in the location of adrenal abnormalities in primary aldosteronism. *Clin Nucl Med* 1994;19:441-5.
113. Gross MD, Valk TW, Swanson DP, Thrall JH, Grekin RJ, Beirewaltes WH. The role of pharmacologic manipulation in adrenal cortical scintigraphy. *Semin Nucl Med* 1981;11:128-48.
114. Hoefnagel CA, Schornagel J, Valdes Olmos RA. [131I]metaiodobenzylguanidine therapy of malignant pheochromocytoma: interference of medication. *J Nucl Biol Med* 1991;35:308-12.
115. Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maes RA, Beijnen JH. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. *Eur J Nucl Med* 1994;21:545-59.
116. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, Mather SJ, Trainer PJ, Britton KE. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992;13:513-21.
117. Apeldoorn L, Voerman HJ, Hoefnagel CA. Interference of MIBG uptake by medication: a case report. *Neth J Med* 1995;46:239-43.
118. Khafagi FA, Shapiro B, Fig LM, Mallette S, Sisson JC. Labetalol reduces iodine-131 MIBG uptake by pheochromocytoma and normal tissues. *J Nucl Med* 1989;30:481-9.
119. C Sampol Bas; C Peña Viloria. Captación de 123I-MIBG en un hemangioma hepático en el estudio gammagráfico de una lesión suprarrenal. *Rev Esp Med Nucl* 2005;24:191-4.
120. Chilton HM, Witcowski RL, Watson NE Jr, Heise CM. Alteration of gallium-67 distribution in tumor bearing mice following treatment with methotrexate: concise communication. *J Nucl Med* 1981;22:1064-8.
121. Lentle BC, Starreveld E, Catz Z, Penney H, Turner AR. Abnormal biodistribution of radiogallium in persons treated with phenytoin. *J Can Assoc Radiol* 1983;34:114-5.
122. Khan AS, Dadparvar S, Brown SJ, Slizofski WJ, Roman R, Krishna L, Meihoffer M. The role of gallium-67-citrate in the detection of phenytoin-induced pneumonitis. *J Nucl Med* 1994;35:471-3.
123. Moinuddin M. Radionuclide scanning in the detection of drug-induced lung disorders. *J Thorac Imaging* 1991;6:62-7.
124. Fukuchi K, Sasaki H, Yokoya T, Noguchi T, Goto Y, Hayashida K et al. Ga-67 citrate and F-18 FDG uptake in spironolactone-induced gynecomastia. *Clin Nucl Med* 2005;30:105-6.
125. Kumar M, Abdel-Dayem HM, Naddaf S. Ga-67 uptake by the male breast under digitalis influence (Abstract). *Clin Nucl Med* 1998;23:779.
126. Baker DL, Manno CS. Rapid excretion of gallium-67 isotope in an iron-overloaded receiving high-dose intravenous deferoxamine. *Am J Hematol* 1988;29:230-2.
127. Loesberg AC, Martin WB. Altered biodistribution of Ga-67 citrate in an iron-overloaded with sickle cell disease. *Clin Nucl Med* 1994;19:157-9.

128. Gorenberg M, Groshar D, Even Sapir E. Ga-67 uptake unsuppressed by leukopenia and intense antibiotic therapy. *Clin Nucl Med* 1992;17:97-8.
129. Wood BC, Sharman JN, Germann DR, Wood WG, Crouch TT. Gallium citrate Ga 67 imaging in noninfectious interstitial nephritis. *Arch Intern Med* 1978;138:1665-6.
130. Handa SP. Drug-induced acute interstitial nephritis: report of 10 cases. *CMAJ* 1986;135:1278-81.
131. Hatfield MK, Martin WB, Ryan JW, Vokes EE, Vogelzang NJ. Cardiac gallium uptake in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Clin Nucl Med* 1986;11:756-7.
132. Waxman AD, Beldon JR, Richli W, Tanasescu DE, Siemsen JK. Steroid-induced suppression of gallium uptake in tumors of the central nervous system: concise communication. *Nucl Med* 1978;19:480-2.
133. Moulton RG, Bekerman C. Altered biodistribution of Ga-67 by intramuscular gold salts. *Clin Nucl Med* 1989;14:831-3.
134. Noujaim AA, Turner CJ, Scott J. The effect of amphotericin B on <sup>67</sup>Ga biodistribution. *Int J Nucl Biol* 1985;12:70-2.
135. Bomber P, McReady R, Hammersley P. Propranolol hydrochloride enhancement of tumor perfusion and uptake of gallium-67 in a mouse sarcoma. *J Nucl Med* 1986;27:243-5.
136. Brown SJ, Slizofski WJ, Dadparvar S. Altered biodistribution of gallium-67 in a patient with aluminum toxicity treated with desferoxamine. *J Nucl Med* 1990;31:115-7.
137. Zuckier LS, Dohan O, Li Y, Chang CJ, Carrasco N, Dadachova E. Kinetics of perrhenate uptake and comparative biodistribution of perrhenate, pertechnetate, and iodide by NaI symporter-expressing tissues in vivo. *J Nucl Med* 2004;45:500-7.
138. Grayson RR. Factors which influence the radioactive iodine thyroidal uptake test. *Am J Med* 1960;28:397-415.
139. Moka D, Dietlein M, Schicha H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29 (Suppl 2):S486-91.
140. Summary of Product characteristics for Theracap131 TM, capsule.
141. Yu MD, Shaw SM. Potential interference of agents on radioiodide thyroid uptake in the euthyroid rat. *J Nucl Med* 2003;44:832-8.
142. Laurie AJ, Lyon SG, Lasser EC. Contrast material iodides: potential effects on radioactive iodine thyroid uptake. *J Nucl Med* 1992;33:237-8.
143. Chung CJ, Hicklin OA, Payan JM, Gordon L. Indium-111-labeled leukocyte scan in detection of synthetic vascular graft infection: the effect of antibiotic treatment. *J Nucl Med* 1991;32:13-5.
144. Vandenbroucke-Grauls CM, Thijssen RM, Marcelis JH, Sharma SD, Verhoef J. Effects of lysosomotropic amines on human polymorphonuclear leucocyte function. *Immunology* 1984;51:319-26.
145. Challa S, Lyons KP, Broekelschen P, Milne N. Relative sensitivity of Tc-99m WBC versus In-111 WBC in a patient with Crohn disease and steroid use. *Clin Nucl Med* 1997;22:700-3.
146. Sampson CB. Complications and difficulties in radiolabelling blood cells: a review. *Nucl Med Commun* 1996;17:648-58.
147. Sampson CB. Interference of patient medication in the radiolabelling of white blood cells: an update. *Nucl Med Commun* 1998;19:529-33.
148. Dorr U, Rath U, Sautter-Bühl ML, Guzman G, Bach D, Adrian HJ et al. Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med* 1993;20:431-3.
149. Harasko-van der Meer C, Brucke T, Wenger S, Fischer P, Deecke L, Podreka I. Two cases of long term dopamine D2 receptor blockade after depot neuroleptics. *J Neural Transm Gen Sect* 1993;94:217-21.
150. Frankle WG, Gil R, Hackett E, Mawlawi O, Zea-Ponce Y, Zhu Z. Occupancy of dopamine D2 receptors by the atypical antipsychotic drugs risperidone and olanzapine: theoretical implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;175:473-80.
151. Tauscher J, Kufferle B, Asenbaum S, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S. Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with [<sup>123</sup>I]iodobenzamide and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;162:42-9.
152. Schwarz J, Oertel WH, Tatsch K. Iodine-123-iodobenzamide binding in parkinsonism: reduction by dopamine



agonists but not L-Dopa. J Nucl Med 1996;37:1112-5.

153. Ficha técnica de DATSCAN 74MBq/ml (solución inyectable).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000266/WC500035355.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000266/WC500035355.pdf)
154. Cortés-Blanco A. Especificaciones actuales de la ficha técnica de los radiofármacos fludesoxiglucosa (18F) autorizados para comercialización en España. Seguridad Nuclear 2006;40:20-8.
155. Blodgett TM, Ames JT, Torok FS, McCook BM. Diffuse bone marrow uptake on whole-body F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a patient taking recombinant erythropoietin. Clin Nucl Med 2004;29:161-3.
156. Mayer D, Bednarcczyk EM. Interaction of colony stimulating factors and fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography. An Pharmacotherapy 2002;36:1796-9.
157. Theodore WH, Bairamian D, Newmark ME, DiChiro G, Porter RJ, Larson S, Fishbein D. Effect of phenytoin on human cerebral glucose metabolism. J Cereb Blood Flow 1986;6:315-20.
158. Roelcke U, Blasberg RG, von Ammon K, Hofer S, Vontobel P, Maguire RP. Dexamethasone treatment and plasma glucose levels: relevance for fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake measurements in gliomas. J Nucl Med 1998;39:879-84.
159. Fulham MJ, Brunetti A, Aloj L, Raman R, Dwyer AJ, Di Chiro G. Decreased cerebral glucose metabolism in patients with brain tumors: an effect of corticosteroids. J Neurosurg 1995;83:657-64.
160. Holcomb HH, Cascella NG, Thaker GK, Medoff DR, Dannals RF, Tamminga CA. Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain: PET/FDG studies with and without haloperidol. Am J Psychiatry 1996;153:41-9.