

doi: 10.60103/phc.v27.e900  
Artículos Originales · Original Articles

# Reacciones Adversas a Radiofármacos: Análisis Retrospectivo del Sistema de Farmacovigilancia Español

Adverse Reactions to Radiopharmaceuticals: Retrospective  
analysis of the Spanish Pharmacovigilance System

## Información

### Fechas:

Recibido: 22/05/2025  
Aceptado: 25/08/2025  
Publicado: 16/09/2025

### Correspondencia:

Sara Martins  
sara.martins@usal.es

### Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran no  
tener conflicto de intereses.

### Financiación:

Este trabajo recibió apoyo  
financiero de los fondos nacionales  
(FCT/MCEI, Fundação para a  
Ciência e Tecnologia y Ministério  
da Educação, Ciência e Inovação)  
a través del proyecto UID/50006  
– Laboratório Associado para a  
Química Verde – Tecnologias e  
Processos Limpos.

## Autorías

Sara Martins<sup>1,2</sup>  0000-0002-2038-3577

Ana Martín-Suárez<sup>1,3</sup>  0000-0002-8191-0465

Ângelo Jesus<sup>2</sup>  0000-0003-3972-8253

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

<sup>2</sup>LAQV/REQUIMTE, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Salamanca, Spain

### Contribución de autorías

Todas las personas firmantes han contribuido por igual en la investigación y la elaboración de este trabajo.

### Cómo citar este trabajo

Martins S, Martín-Suárez A, Jesus Â. Reacciones Adversas a Radiofármacos: Análisis Retrospectivo del Sistema de Farmacovigilancia Español. Pharm Care Esp. 2025;27:e900. doi: 10.60103/phc.v27.e900

## RESUMEN

**Introducción:** Los radiofármacos se han convertido en herramientas indispensables en la medicina moderna, pero como cualquier otro medicamento, pueden causar reacciones adversas en los pacientes. El objetivo de este estudio fue realizar un análisis de las notificaciones relacionadas con sospechas de reacciones adversas (RAM) relacionadas con radiofármacos, en el contexto sanitario español.

**Método:** Se realizó un estudio observacional, *cross-sectional*, retrospectivo y descriptivo, centrándose en el análisis de notificaciones espontáneas sobre reacciones adversas asociadas con el uso de radiofármacos (RAMr), presentadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, durante el periodo de 2010 a 2023.

**Resultados:** Se recibieron 518 notificaciones espontáneas, que resultaron en 1717 RAMr. 53,1% de las reacciones fueron consideradas graves. El Radio ( $^{223}\text{Ra}$ ) dicloruro fue el radiofármaco identificado con más frecuencia en los informes (29,4%) y, de las 37 muertes reportadas en notificaciones asociadas a la administración de radiofármacos, 22 ocurrieron con este radiofármaco.

**Conclusiones:** Los radiofármacos tienen una menor incidencia de RAM reportadas en comparación con los medicamentos convencionales, pero no se puede descartar por completo la posibilidad de aparición, con graves consecuencias en algunos casos. El hecho de que en 14 años solo se hayan enviado 518 informes confirma las sospechas de subnotificación por parte de profesionales, pacientes y otros. Es necesario tomar más medidas de sensibilización y formación, para aumentar la notificación de posibles RAMr.

**Palabras clave:** Farmacovigilancia; Reacciones adversas a medicamentos; Radiofármacos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Radiopharmaceuticals have become indispensable tools in modern medicine, but like any other medication, they can cause adverse reactions in patients. The objective of this study was to analyze reports of suspected adverse reactions (ADR) related to radiopharmaceuticals in the Spanish healthcare context.

**Method:** An observational, cross-sectional, retrospective and descriptive study was carried out, focusing on the analysis of spontaneous notifications of adverse reactions associated with the use of radiopharmaceuticals (ADRr), submitted to the Spanish Pharmacovigilance System for Medicinal Products for Human Use, during the period from 2010 to 2023.

**Results:** A total of 518 spontaneous reports were received, resulting in 1717 ADRs. 53.1% of the reactions were considered serious. Radium ( $^{223}\text{Ra}$ ) dichloride was the most frequently identified radiopharmaceutical in the reports (29.4%), and of the 37 deaths reported in reports associated with the administration of radiopharmaceuticals, 22 occurred with this radiopharmaceutical.

**Conclusions:** Radiopharmaceuticals have a lower incidence of reported ADRs compared to conventional medicines, but the possibility of their occurrence cannot be completely ruled out, with serious consequences in some cases. The fact that only 518 reports have been submitted in 14 years confirms suspicions of underreporting by professionals, patients, and others. Further awareness-raising and training measures are needed to increase the reporting of potential ADRr.

**Key Words:** Pharmacovigilance, Adverse reactions, Radiopharmaceuticals.

## Introducción

El campo de la medicina nuclear ha sido testigo de un notable aumento en el uso de radiofármacos, lo que marca un cambio de paradigma en los enfoques diagnósticos y terapéuticos<sup>(1)</sup>. Desde la tomografía de emisión de positrones (PET), para el diagnóstico del cáncer, hasta las terapias con radionúclidos, dirigidas a diversas enfermedades malignas, los radiofármacos se han convertido en herramientas indispensables en la medicina moderna. A medida que se expanden las aplicaciones clínicas de estos compuestos, también crece el reto de garantizar un control riguroso de sus perfiles de seguridad y sensibilizar sobre la importancia de la notificación de eventos adversos<sup>(2)</sup>.

Es crucial reconocer que, si bien los radiofármacos tienen una menor incidencia de reacciones adversas (RAM) reportadas en comparación con los medicamentos convencionales<sup>(3,4)</sup>, y que se administran en dosis relativamente pequeñas durante un número limitado de veces, no se puede descartar la posibilidad de un evento adverso a los radiofármacos<sup>(5-8)</sup>. Casos como la retirada del Tecnecio (<sup>99m</sup>Tc) fanolesomab, debido a RAM graves que provocaron eventos potencialmente mortales<sup>(5)</sup>, o la retirada de lodo (<sup>131</sup>I) lipiodol, por una relación riesgo-beneficio desfavorable<sup>(9)</sup>, destacan la importancia de monitorizar y notificar las reacciones adversas asociadas con el uso de radiofármacos.

Aunque los sistemas de notificación espontánea de RAM presentan limitaciones inherentes —como la subnotificación, variabilidad en la calidad de los informes o posible falta de relación causal— constituyen una herramienta esencial para la detección de problemas de seguridad<sup>(10-12)</sup>. En el caso de los radiofármacos, por su baja frecuencia de uso y la escasa probabilidad de que se realicen ensayos clínicos específicos con tamaños muestrales adecuados para detectar algunas RAM, la notificación voluntaria aporta información especialmente valiosa que de otro modo sería difícil de obtener<sup>(6,8,13)</sup>. Los resultados obtenidos a partir de estas bases de datos no permiten establecer incidencias poblacionales ni asociaciones causales definitivas, pero permiten generar hipótesis, identificar patrones y orientar futuras investigaciones. Así, su análisis crítico y contextualizado puede contribuir significativamente al conocimiento sobre la seguridad de los radiofármacos en la práctica clínica real<sup>(5,12)</sup>.

En este estudio, el objetivo principal fue realizar un análisis exhaustivo de las notificaciones relacionadas con sospechas de reacciones adversas relacionadas con radiofármacos (RAMr), en el contexto sanitario español.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, *cross-sectional*, retrospectivo y descriptivo, centrando en el análisis de notificaciones espontáneas sobre RAMr,

presentadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), durante el periodo de 2010 a 2023.

Los datos analizados fueron puestos a disposición en su totalidad por el Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León (Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública), y se cumplieron todos los requisitos legales y reglamentarios en el momento de solicitud y el uso de datos para la búsqueda.

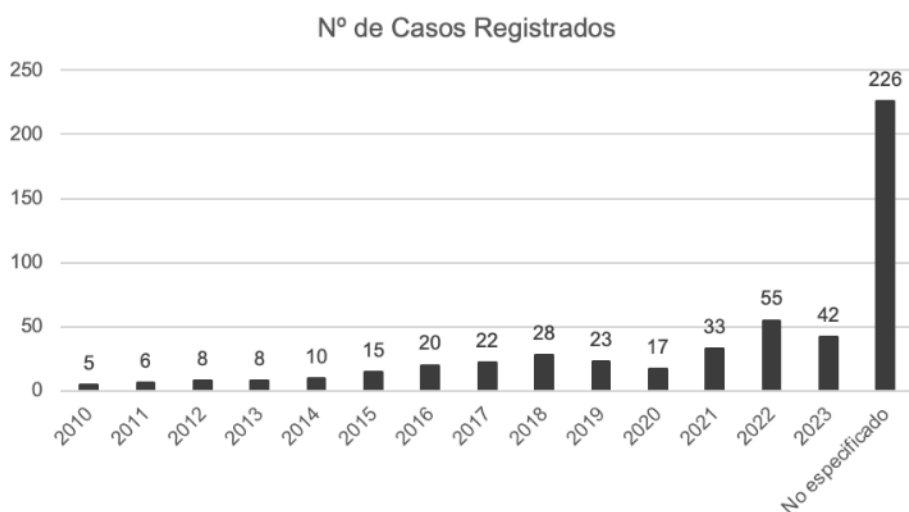
Las variables en estudio son:

- Número de casos notificados al año;
- Caracterización demográfica de la población afectada por las RAMr (edad y sexo);
- Identificación de la fuente de notificación;
- Caracterización del tipo de RAM (Tipo de efecto/ órgano afectado (*SOC MedDRA classification*)); Grado de gravedad (grave/ no grave); *Desenlace* de la RAM);
- Identificación del medicamento asociado a la RAMr, a través del código ATC (*Anatomic Therapeutic Chemical*).

La codificación de las RAMr por SOC (*System Organ Class*) estaba disponible en el documento proporcionado por el Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León, y se confirmó según el diccionario MedDRA (versión 27.1), disponible en la plataforma *MedDRA Web-based Browser* (<https://tools.meddra.org/wbb/login.aspx>). La identificación de los medicamentos sospechosos de RAM se realizó de forma manual, utilizando el código ATC registrado en cada notificación, a través del portal de búsqueda de medicamentos CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) (<https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>).

## Resultados

A lo largo de 14 años, el SEFV-H, en su base de datos FEDRA (*Notificación de Reacciones Adversas*), recibió 518 notificaciones espontáneas de sospechas de RAM a radiofármacos, siendo 2022 el año con mayor número de notificaciones (10,6%, n=55) (Figura 1). Cabe señalar que, respecto a la selección de informes para el análisis, sólo se incluyeron aquellos informes que contenían datos completos sobre la RAMr y el medicamento involucrado, y una única notificación puede abarcar una o más RAM distintas. Las notificaciones resultaron en 1717 RAMr, envolviendo un total de 37 radiofármacos diferentes.



**Figura 1.** Evolución del número de RAMr notificadas, entre 2010 y 2023, en Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).

La edad media de los individuos es de 59 años y la mediana es de 62 años (intervalo entre los 0 años – notificación correspondiente a un neonato prematuro, con exposición fetal durante el embarazo, y 90 años). El grupo de edad predominante es el de 18 a 64 años (29,7%, n=154), seguido del grupo de personas mayores de 65 años (27,8%, n=144). La mayoría de las notificaciones se refieren a personas del sexo masculino (55,6%, n=288). En cuanto al notificante, la mayoría de las notificaciones se realizaron por médicos (58,9%, n=305). De los informes con información disponible, la mayoría proviene de un contexto intrahospitalario (21,4%, n=111) (Tabla 1).

Edad del Paciente	n	%
Menores de 17 años	8	1,6%
Adultos (18-65 años)	154	29,7%
Mayores de 65 años	144	27,8%
No especificado	212	40,9%
Total	518	100,0%
Sexo del Paciente	n	%
Mujeres	202	39,0%
Hombres	288	55,6%
No especificado	28	5,4%
Total	518	100,0%
Profesión del Notificante	n	%
Farmacéutico	91	17,6%
Médico	305	58,9%
Profesional sanitario no especificado	104	20,1%
Usuario	18	3,5%
Total	518	100,0%
Origen del Informe	n	%
Intrahospitalario	111	21,4%
Extrahospitalario	6	1,2%
No especificado	401	77,4%
Total	518	100,0%

**Tabla 1.** Características de las RAMr notificadas: datos demográficos del paciente y profesión del notificante.

## Caracterización de las Reacciones Adversas a Medicamentos

Todas las notificaciones registradas contenían radiofármacos sospechosos de reacciones adversas, pero también medicamentos concomitantes. Las reacciones presentadas en los informes se analizaron según las variables en estudio, independientemente de si existía relación solo con el radiofármaco sospechoso o con otros medicamentos asociados al mismo informe.

Se identificaron 26 SOC diferentes, perteneciendo las RAMr más prevalentes al SOC "Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración" (16,8%, n=289), seguido del SOC "Trastornos gastrointestinales" (9%, n=155) y del SOC "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" (9%, n=154) (Tabla 2).

Clasificación SOC	n	%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	289	16,8%
Trastornos gastrointestinales	155	9,0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	154	9,0%
Trastornos del sistema nervioso	141	8,2%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	136	7,9%
Exploraciones complementarias	117	6,8%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	101	5,9%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	100	5,8%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	96	5,6%
Trastornos vasculares	89	5,2%
Trastornos cardíacos	59	3,4%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	58	3,4%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	54	3,1%
Trastornos del sistema inmunológico	45	2,6%
Infecciones e infestaciones	26	1,5%
Trastornos psiquiátricos	23	1,3%
Trastornos hepatobiliares	20	1,2%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	15	0,9%
Trastornos renales y urinarios	12	0,7%
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	7	0,4%
Trastornos oculares	6	0,3%
Problemas relativos a productos	5	0,3%
Trastornos endocrinos	4	0,2%
Circunstancias sociales	2	0,1%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	2	0,1%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	0,1%
Total	1717	100,0%

**Tabla 2.** Clasificación de las RAMr notificadas, según la MeDRA SOC Classification.

Dentro del SOC "Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración", las RAMr más prevalentes se refieren a "evolución de la enfermedad" (11,1%, n=32), "astenia" (8%, n=23) y "deterioro general del estado físico" (8%, n=23). El siguiente SOC tiene las RAMr "disgeusia" (29,0%, n=45), "náuseas" (12,3%, n=19) y "diarrea" (9,0%, n=14) como las más frecuentes. El SOC "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" presenta como RAMr principales "eritema" (15,6%, n=24), "erupción" (11,0%, n=17) y "rubefacción" (9,7%, n=15).

En cuanto a la caracterización del SOC por grupo de edad, el grupo de edad que presenta más RAM es el de personas mayores de 65 años (34,1%, n=585), con 82 RAMr pertenecientes al SOC "Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración" (14,1%, n=289).

Relativamente a la gravedad de las RAMr identificadas, se pudo verificar que 911 RAMr (53,1%) fueron consideradas graves, la mayoría perteneciente al SOC "Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)" (14,9%, n=136). De las 911 RAMr consideradas graves, la mayoría fueron clasificadas como "Enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante" (67,8%, n=618) y 114 se caracterizaron como mortales (12,5%) (Tabla 3).

Criterio de Gravedad	n	%
Enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante	618	67,8%
Precisa ingreso hospitalario	123	13,5%
Mortal	114	12,5%
Prolonga hospitalización	24	2,6%
Pone en peligro la vida del paciente	22	2,4%
Produce una discapacidad/incapacidad persistente o significativa	9	1,0%
Ocasione anomalías o defectos congénitos	1	0,1%
Total	911	100,0%

**Tabla 3.** Clasificación de las RAMr notificadas según el criterio de gravedad.

En la Tabla 4 se clasifica el resultado de las 916 RAMr en las que se había registrado el desenlace.

Desenlace	n	%
Recuperado	686	74,9%
No Recuperado	96	10,5%
En Recuperación	64	7,0%
Mortal	64	7,0%
Recuperado Con Secuelas	6	0,7%
Total	916	100,0%

**Tabla 4.** Clasificación de las RAMr según el desenlace.

## Caracterización de los Radiofármacos Sospechosos de RAM

En las notificaciones analizadas se identificaron 37 radiofármacos diferentes. De las 518 notificaciones presentadas al SEFV-H, en 118 se administró más de un radiofármaco, lo que resultó en la identificación de 605 administraciones de radiofármacos. Se excluyeron de los resultados 9 RAMr porque su clasificación no contenía el código ATC y sólo describía el radiofármaco de forma vaga, sin posibilidad de identificación, resultando en un total de 596 reacciones potencialmente asociadas a radiofármacos.

El radiofármaco identificado con más frecuencia fue el Radio ( $^{223}\text{Ra}$ ) dicloruro (29,4%, n=175), seguido del Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) pertechnetato (15,6%, n=93) y el Lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotida (13,9%, n=83) (Tabla 5).

Radiofármaco	RAM	
	n	%
Radio ( $^{223}\text{Ra}$ ) dicloruro	175	29,4%
Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), pertechnetato de	93	15,6%
Lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotida	83	13,9%
Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) sestamibi	39	6,5%
Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) ácido oxidrónico	34	5,7%
Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) nanocoloidal	24	4,0%
Flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ )	19	3,2%
Iobenguano ( $^{123}\text{I}$ )	17	2,9%
Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ )	12	2,0%
Ibritumomab tiuxetán ( $^{90}\text{Y}$ )	12	2,0%
Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) macrosalb	9	1,5%
Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) tilmanocept	9	1,5%
Iodo ( $^{131}\text{I}$ ) norcolesterol	8	1,3%
Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) tetrafosmina	7	1,2%
Itrio ( $^{90}\text{Y}$ ) citrato coloidal	7	1,2%
Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) mertiatida	6	1,0%
Selenio ( $^{75}\text{Se}$ ) ácido tauroselcólico	5	0,8%
Iodo ( $^{123}\text{I}$ ) ioflupano	5	0,8%
Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) hinio-octreotida	4	0,7%
Ioduro de sodio ( $^{131}\text{I}$ )	4	0,7%
Fluodesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ )	3	0,5%
Tecnecio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) exametazima	3	0,5%
Galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edoteotrida	2	0,3%
Fluorocolina ( $^{18}\text{F}$ )	2	0,3%
Samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) lexidronam	2	0,3%
Lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotida tetraxetan	1	0,2%
Galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) gozetotida	1	0,2%

**Tabla 5.** Radiofármacos identificados en las notificaciones y número de RAM asociadas a ellos.

Radiofármaco	RAM	
	n	%
Iodo ( <sup>131</sup> I) albúmina humana	1	0,2%
Tecnecio ( <sup>99m</sup> Tc) ácido butedónico	1	0,2%
Tecnecio ( <sup>99m</sup> Tc) anticuerpos antigranulocitos	1	0,2%
Renio ( <sup>185</sup> Re) sulfuro coloidal	1	0,2%
Tecnecio ( <sup>99m</sup> Tc) succímero	1	0,2%
Cromo ( <sup>51</sup> Cr) edetato	1	0,2%
Iobengano ( <sup>131</sup> I)	1	0,2%
Itrio ( <sup>90</sup> Y) cloruro	1	0,2%
Florbetapir ( <sup>18</sup> F)	1	0,2%
Tecnecio ( <sup>99m</sup> Tc) ácido pentético	1	0,2%
Total	596	100,0%

Durante el período de 2010 a 2023 se reportaron 37 muertes en notificaciones asociadas a la administración de radiofármacos. De estas reacciones, 22 (59,5%) ocurrieron en pacientes a los que se les administró el radiofármaco Radio (<sup>223</sup>Ra) dicloruro, 4 (10,8%) a los que se les administró el Lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretida y 4 (10,8%) a los que se les administró el Tecnecio (<sup>99m</sup>Tc) pertecnetato.

## Discusión

Durante los 14 años analizados, el número de notificaciones aumentó progresivamente. La crisis sanitaria provocada por la Covid-19 ha tenido un alto impacto en las actividades del SEFV-H y, en general, la alta presión asistencial originada por la pandemia se ha visto reflejada en el número total de notificaciones recibidas, que disminuyó en 2020<sup>(14)</sup>. Tras el inicio de la vacunación contra la Covid-19, se produjo un aumento de las notificaciones relacionadas con ella y con tratamientos con nuevos fármacos desarrollados para combatir la pandemia<sup>(15)</sup>.

Relativo al sexo del paciente encontramos datos opuestos a los publicados en otros estudios, en el que se informa que son las mujeres las más afectadas por reacciones adversas<sup>(4,11,15)</sup>. Los diferentes resultados encontrados se pueden entonces explicar en función de los radiofármacos que estuvieron más involucrados en posibles reacciones adversas en nuestro estudio, que fueron el Radio (<sup>223</sup>Ra) dicloruro, utilizado para manejo del dolor óseo en pacientes con cáncer de próstata<sup>(16-18)</sup>, el Tecnecio (<sup>99m</sup>Tc) pertecnetato, que tiene diversas indicaciones, como la gammagrafía tiroidea, gammagrafía testicular o imágenes de localización del divertículo de Meckel<sup>(5,19)</sup> y el Lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretida, que está indicado para tratamiento de tumores neuroendocrinos positivos al receptor de la somatostatina<sup>(16,20,21)</sup>. Incluso en el artículo de *Dubois y colaboradores* (2024), la mayoría de los pacientes tra-

tados con Lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotida eran hombres. Por tanto, teniendo en cuenta los resultados evidenciados en otros estudios, se justifica que haya más casos de reacciones adversas relacionadas con el sexo masculino.

La mayoría de las notificaciones fueron enviadas por profesionales de la salud, como reflejan también otros estudios<sup>(8,10-12,15,22)</sup>. Además, las notificaciones con información conocida tuvieron origen intrahospitalario. Los profesionales de la salud son los primeros en abordar directamente las RAM que experimentan los pacientes en la práctica clínica y, además, dentro del grupo de profesionales sanitarios, el farmacéutico se encuentra en una posición privilegiada, tanto a nivel clínico como comunitario para aumentar la notificación de posibles RAM<sup>(12,13)</sup>.

En 2012, en Europa, con el objetivo de acercar los sistemas de farmacovigilancia a la comunidad, se tomaron medidas para incluir a la población general como notificadores<sup>(10,11)</sup>. Se esperaba que, a partir de ese año, se produjera un aumento exponencial en el número de notificaciones, pero siguen siendo bajas<sup>(10)</sup>.

De una manera general, las RAMr más encontradas en los informes analizados fueron disgeusia, mareo, erupción en la zona de administración, rubefacción, eritema, antígeno prostático específico elevado, evolución de la enfermedad, dolor en la zona de inyección y trombocitopenia. Estos datos coinciden con los resultados de otros estudios publicados y son consistente con lo descrito en los prospectos de los medicamentos identificados<sup>(4,6,7,11,23)</sup>.

El uso de radiofármacos tiene un papel central en el tratamiento y diagnóstico de pacientes, principalmente en el área oncológica y cardiovascular<sup>(16,24)</sup>. Estos pacientes son, en la mayoría de los casos, de edad avanzada y con comorbilidades asociadas que pueden influir en la aparición de reacciones adversas al uso de radiofármacos<sup>(9,17,25,26)</sup>. Por tanto, se espera la aparición de un mayor número de RAMr en edades avanzadas, como se evidencia en este y otros estudios sobre el tema<sup>(4,6,11,25)</sup>.

Esta información también está en línea con los resultados obtenidos sobre el grado de gravedad de las RAMr notificadas, en el que se pudo verificar que 911 RAM (53,1%) fueron consideradas graves, la mayoría perteneciente al SOC "Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)" (14,9%, n=136)", demostrando que el diagnóstico y tratamiento del cáncer son áreas donde hay mayor uso de radiofármacos, dando lugar a la aparición de RAM posiblemente más graves<sup>(16,24)</sup>.

Los radiofármacos utilizados con fines terapéuticos normalmente se asocian con reacciones adversas más graves, en comparación con los radiofármacos de diagnóstico. Esto se debe a que los radiofármacos utilizados en el tratamiento tienen más actividad, mayor transferencia de energía y se administran en dosis repetidas, mientras que los radiofármacos utilizados para el diagnóstico tienen baja actividad, menor transferencia de energía y

siendo su administración mayoritariamente en una dosis única, dando lugar a reacciones menos graves, como las RAM cutáneas (urticaria, edema, erupción, *rash*)<sup>(4,6,8,16)</sup>.

En esta investigación el Radio (<sup>223</sup>Ra) dicloruro y el Lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretotida son los fármacos más identificados en los informes en los que se administraron, y que dieron lugar a reacciones adversas graves o mortales. Ambos son fármacos administrados con fines terapéuticos, lo que justifica el gran número de RAM graves, algunas caracterizadas como mortales, estando nuestros datos de reacciones graves, su evolución y su desenlace, en línea con otros estudios publicados<sup>(4,6,7,11,17,25)</sup>.

Sin embargo, también existen artículos en la literatura en los que los porcentajes de RAMr graves, hospitalizaciones y muertes son menores<sup>(23,27)</sup>. Esta discrepancia puede deberse a los distintos criterios de categorización de la gravedad de las plataformas de notificación de distintos países, pudiendo haber una inflación en los valores de RAMr graves facilitados por la SEFV-H, que solo considera reacciones adversas no graves cuando en el informe se describe como "sin gravedad"<sup>(4,6)</sup>. Por ello, se necesitan estudios que evalúen con más detalle este parámetro, para poder entender el porcentaje real de reacciones adversas graves.

Con respecto al desenlace de las notificaciones, existen discrepancias en la literatura existente sobre el tema. Hay estudios en los que no se identificaron muertes posiblemente asociadas con la administración de radiofármacos<sup>(25,27)</sup>, y hay estudios en los que se informan muertes pero estas están relacionadas con otros radiofármacos. En la investigación realizada por *Laroche* y sus colaboradores, las 12 muertes reportadas están relacionadas con los radiofármacos (<sup>131</sup>I) lipiodol (n=9), Fluodesoxiglucosa (<sup>18</sup>F) (n=2) y Samario (<sup>153</sup>Sm) lexidronam (n=1)<sup>(4)</sup>. Por el contrario, en el estudio de *Schreuder et al.* se notificaron 9 muertes relacionadas con los radiofármacos Iodo (<sup>131</sup>I) y Tecnecio (<sup>99m</sup>Tc) macrosalb (n=5), Tecnecio (<sup>99m</sup>Tc) fanolesomab (n=2) y Fluodesoxiglucosa (<sup>18</sup>F) (n=2)<sup>(7)</sup>. En la presente investigación el porcentaje de notificaciones con estos radiofármacos es bajo, o inexistente para algunos de ellos, lo que puede explicar los resultados encontrados. El número de notificaciones asociadas al Radio (<sup>223</sup>Ra) dicloruro, en comparación, es mucho mayor y la existencia de muertes asociadas al mismo está descrita en la literatura. En el estudio de *Tema y sus colaboradores*, el 8% de las reacciones notificadas fueron fatales<sup>(17)</sup>. Se encuentran resultados similares en otras investigaciones publicadas<sup>(8,16,28)</sup>.

La causa de las muertes potencialmente asociadas a radiofármacos debe ser estudiada cuidadosamente, ya que existen otros factores que pueden influir en su aparición. Hay procedimientos de medicina nuclear que incluyen otros fármacos con más probabilidad de causar la reacción adversa que el propio radiofármaco<sup>(25)</sup>. Un ejemplo es el uso del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-tetro-

fosmina junto con adenosina para realizar la prueba de esfuerzo asociada a la gammagrafía de perfusión miocárdica, en la que se considera que las reacciones adversas reportadas están relacionadas con el uso de adenosina y no del  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina<sup>(6,29)</sup>. En la literatura se describen otros ejemplos de reacciones adversas asociadas al agente farmacológico administrado junto con el radiofármaco, como el regadenoson, el captopril, el carbimazol, la dobutamina y la furosemida<sup>(7,25,29)</sup>. Además, como se describió previamente, los radiofármacos se utilizan principalmente en oncología, en pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades. En la mayoría de los casos, el radiofármaco se utiliza como tratamiento de última línea, en un estadio avanzado de la enfermedad, que progresa hasta la muerte a pesar del tratamiento<sup>(4,6,9,11,16,17,24,25)</sup>. Por lo tanto, no es posible determinar con certeza una relación causal entre la administración del radiofármaco y el desenlace identificado, ya que no existe evidencia que compruebe estos resultados.

Los radiofármacos generalmente se consideran medicamentos seguros, sin embargo, los datos limitados sobre eventos adversos dificultan la detección de reacciones raras o inesperadas, ya que a generalmente se necesitan grandes conjuntos de datos para identificar signos de eventos adversos inusuales<sup>(4-7,25)</sup>. La baja notificación de las RAMr puede estar relacionada con que la mayoría de los radiofármacos se utilizan sólo una vez, o un número limitado de veces, y el paciente vuelve a casa antes de que se manifiesten. Estos síntomas suelen resolverse rápidamente, lo que lleva al paciente a no informar al profesional de salud de que esto ha sucedido<sup>(4,6,11)</sup>. Así, es importante sensibilizar a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre la importancia y necesidad de dar a conocer los eventos adversos que surgen durante la administración, porque es a través de ellos que se descubren nuevas RAM o que su prevalencia es mayor de lo que se pensaba<sup>(25)</sup>. En este sentido, se destaca la importancia de las redes centinela, para extender la vigilancia de la salud pública fuera del ámbito hospitalario y a todas las zonas geográficas<sup>(30)</sup>.

Este estudio no está exento de limitaciones. Los informes no proporcionan siempre información coherente y completa, por lo que los parámetros analizados pueden perder robustez en sus resultados. Se desconoce el número de procedimientos de medicina nuclear en los que se utilizaron radiofármacos y, por tanto, el número de pacientes que los administraron y con qué frecuencia, siendo imposible estimar la prevalencia de RAMr y compararla con resultados de otras investigaciones, en otros países. Por último, no fue posible obtener datos sobre el nivel de causalidad de las RAMr encontradas, ni evaluar el grado de probabilidad con que las reacciones adversas suceden.

## Conclusión

A pesar de que los radiofármacos son relativamente seguros, con una incidencia baja de reacciones adversas, en comparación con otros medicamentos quitar las RAMr pueden aparecer y ser graves.

El hecho de que en 14 años solo se hayan enviado 518 informes confirma las sospechas de subnotificación inherente a las notificaciones espontáneas de RAMr por parte de profesionales, pacientes y otros. Es necesario tomar más medidas de sensibilización y formación, tanto de los pacientes como de los profesionales sanitarios, así como realizar y poner a disposición datos de estudios como éste para mejorar los sistemas de farmacovigilancia y las herramientas de notificación espontánea, ya que es responsabilidad de todos contribuir a aumentar el conocimiento sobre el medicamento, su vigilancia y su uso seguro.

## Bibliografía

1. Salih S, Alkatheeri A, Alomaim W, Elliyanti A. Radiopharmaceutical Treatments for Cancer Therapy, Radionuclides Characteristics, Applications, and Challenges. *Molecules*. 2022;27(16):5231.
2. Marengo M, Martin CJ, Rubow S, Sera T, Amador Z, Torres L. Radiation Safety and Accidental Radiation Exposures in Nuclear Medicine. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1 de marzo de 2022;52(2):94-113. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.11.006.
3. Pérez-Iruela JA, Pastor-Fructuoso P, C DGR, Soler-Vigil M, Gómez-Martínez MDV. Adverse reactions to radiopharmaceuticals. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. 2021;45(3):142-9. DOI:10.7399/fh.11669
4. Laroche ML, Quelven I, Mazère J, Merle L. Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: analysis of the national pharmacovigilance database. *The Annals of pharmacotherapy*. 2015;49(1):39-47.
5. Meher BR, Agrawal K, Gnanasegaran G. Review of Adverse Reactions Associated with the Use of Common Diagnostic Radiopharmaceuticals. *Indian journal of nuclear medicine : IJNM : the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India*. 2021;36(2):163-7.
6. Schreuder N, Jacobs NA, Jager PL, Kosterink JGW, et al. Patient-Reported Adverse Events of Radiopharmaceuticals: A Prospective Study of 1002 Patients. *Drug safety*. 2021;44(2):211-22. doi: 10.1007/s40264-020-01006-2.
7. Schreuder N, Koopman D, Jager PL, Kosterink JGW, et al. Adverse Events of Diagnostic Radiopharmaceuticals: A Systematic Review. *Seminars in nuclear medicine*. 2019;49(5):382-410. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2019.06.006
8. Martins S, Jesus Â, Andrade R, Rocha M, Martín-Suarez A. Adverse Reactions by Radiopharmaceuticals: Retrospective Analysis of the Portuguese Natio-

nal Pharmacovigilance System. *Ann Pharmacother.* 2025;59(10):919-927. doi: 10.1177/10600280251316542

**9.** Jouneau S, Vauléon E, Caulet-Maugendre S, Polard E, Volatron AC, Meunier C, et al. 131I-Labeled Lipiodol-Induced Interstitial Pneumonia: A Series of 15 Cases. *CHEST.* 2011;139(6):1463-9.

**10.** Inácio P, Cavaco A, Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* febrero de 2017;83(2):227-46. doi: 10.1111/bcp.13098.

**11.** Banovac M, Candore G, Slattery J, Houýez F, Haerry D, Genov G, et al. Patient Reporting in the EU: Analysis of EudraVigilance Data. *Drug Saf.* 1 de julio de 2017;40(7):629-45.

**12.** Putri RA, Ikawati Z, Rahmawati F, Yasin NM. An Awareness of Pharmacovigilance Among Healthcare Professionals Due to an Underreporting of Adverse Drug Reactions Issue: A Systematic Review of the Current State, Obstacles, and Strategy. *Curr Drug Saf.* 2024;19(3):317-31. doi: 10.2174/0115748863276456231016062628.

**13.** Lozano-Fernández R, Vera-Sánchez E, Lozano-Estevan M del C, Madurga-Sanz M, Serna-Núñez A. Conocimiento y actitud sobre prácticas en Farmacovigilancia de los profesionales farmacéuticos de farmacia comunitaria y farmacia hospitalaria en España. *Rev Esp Salud Publica.* 2020;94:e202007068.

**14.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe Anual del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) - 2021. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2021.

**15.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe Anual del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) - 2023. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2023.

**16.** Silindir-Gunay M, Ozolmez N. Adverse reactions to therapeutic radiopharmaceuticals. *Applied Radiation and Isotopes.* 2024;214:111527. doi: 10.1016/j.apradiso.2024.111527.

**17.** Tema G, Lombardo R, Voglino O, Sica A, Baldassarri V, Nacchia A, et al. Adverse events related to radium-223 treatment: «real-life» data from the Eudra-Vigilance database. *Minerva urology and nephrology.* 2021;73(3):342-8. doi: 10.23736/S2724-6051.20.03690-5.

**18.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2018 [citado 20 de enero de 2025]. Prospecto Xofigo (223Ra). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2018/ni-muh\\_fv\\_09-xofigo/](https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_09-xofigo/)

**19.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2017 [citado 20 de enero de

2025]. Prospecto Ultra-Technekow (99mTc). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66374/FT\\_66374.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66374/FT_66374.html)

**20.** Dubois J, Tosato G, Garrigue P, Taieb D, Guillet B, Nail V. Short-Term Biological Toxicity Prediction of [177Lu]Lutetium-Oxodotreotide: An Original Retrospective Analysis. *Cancer Biother Radiopharm.* junio de 2024;39(5):381-9.

**21.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022 [citado 20 de enero de 2025]. Prospecto Luthathera (177Lu). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171226001/FT\\_1171226001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171226001/FT_1171226001.html)

**22.** Fernandez-Fernandez C, Lázaro-Bengoá E, Fernández-Antón E, Quiroga-González L, Montero Corominas D. Quantity is not enough: completeness of suspected adverse drug reaction reports in Spain—differences between regional pharmacovigilance centres and pharmaceutical industry. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 de agosto de 2020;76(8):1175-81. doi: 10.1007/s00228-020-02894-0.

**23.** Silberstein EB. Prevalence of adverse events to radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2014;55(8):1308-10. doi: 10.2967/jnumed.114.138057.

**24.** Pozzo L, Oliveira ML de, Menezes MO de, Toscas FS. A Medicina Nuclear no Sistema Único de Saúde. *Ciênc saúde coletiva.* 27 de enero de 2025;30:e04962023.

**25.** Kennedy-Dixon TG, Gossell-Williams M, Cooper M, Trabelsi M, Vinjamuri S. Evaluation of Radiopharmaceutical Adverse Reaction Reports to the British Nuclear Medicine Society from 2007 to 2016. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2017;58(12):2010-2. doi: 10.2967/jnumed.117.194092. Epub 2017 May 18.

**26.** Calais J, Morris MJ, Kendi AT, Kalebastiy AR, Tutrone R, Anderson MJ, et al. Best Patient Care Practices for Administering PSMA-Targeted Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med.* noviembre de 2024;65(11):1666-71. doi: 10.2967/jnumed.124.268363.

**27.** Matsuda H, Uehara T, Okazawa H, Mizumura S, Yokoyama K, Yoshimura M, et al. Full report on a survey of adverse reactions to radiopharmaceuticals from 1975 to 2017 in Japan. *Annals of Nuclear Medicine.* 2020;34(4):299-304. doi: 10.1007/s12149-020-01439-w.

**28.** Heidenreich A, Gillissen S, Heinrich D, Keizman D, O'Sullivan JM, Carles J, et al. Radium-223 in asymptomatic patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases treated in an international early access program. *BMC Cancer.* 7 de enero de 2019;19:12.

**29.** Lange R, Schreuder N, Hendrikse H. Radiopharmaceuticals. En: Le Brun P, Crauste-Manciet S, Krämer I, Smith J, Woerdenbag H, editores. *Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2023 [citado 22 de enero de 2025]. p. 531-50. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-20298-8\\_23](https://doi.org/10.1007/978-3-031-20298-8_23)

**30.** Lobato CT. Trabajo coordinado y en red desde la Red de Farmacias Centinela: Re-solución de problemas de morbilidad prevenible. Pharmaceutical Care España. 16 de marzo de 2022;24(Supp 1):47-8.