

La medicina nuclear en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares

Nuclear medicine in the diagnosis of pulmonary diseases

G. Calmanovici, C. Goldman, J. Boccio, R. Caro y M. Zubillaga

Laboratorio de Radioisótopos, Cátedra de Física,
Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Resumen

Las enfermedades pulmonares afectan a gran parte de la población mundial pero carecen de metodologías diagnósticas de suficiente certeza. La medicina nuclear puede proveer información complementaria debido a su elevada sensibilidad. Con este fin se estudian numerosos radiofármacos para optimizar esta herramienta diagnóstica no invasiva, de bajo costo y bajo nivel de riesgo. La centellografía pulmonar de perfusión y ventilatoria es de real importancia en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar. No obstante, se carece hasta el momento de un radiofármaco que permita la obtención de imágenes nítidas del árbol aéreo pulmonar. En la evaluación de patologías como el síndrome de distress respiratorio sería de vital importancia contar con un radiofármaco que evalúe la permeabilidad alveolocapilar. Numerosos radiofármacos se están investigando para mejorar la calidad diagnóstica en el cáncer.

Palabras clave

cáncer, centellografía pulmonar, medicina nuclear, tromboembolismo pulmonar.

Summary

Pulmonary diseases are frequent all over the world. However, there are no definitive methodologies and criteria for its diagnosis. Nuclear Medicine may be very useful as a complementary tool for the study of these pathologies because of its high sensitivity. With this aim, many radiopharmaceuticals are being studied to optimize this not invasive diagnostic method, which has low cost and low risk level. Perfusion and ventilation lung scintigraphy is of real importance for the diagnosis of pulmonary tromboembolism. However, there is no radiopharmaceutical that allows the obtention of nitid images of the aerial pulmonary tract. In the evaluation of pathologies such as the respiratory distress syndrome, it would be important to have a radiopharmaceutical by which the alveolocapilar permeability can be evaluated. Many radiopharmaceuticals are being studied in order to improve the diagnostic quality of cancer.

Key words

cancer, nuclear medicine, pulmonary scintigraphy, pulmonary tromboembolism.

Introducción

Las enfermedades pulmonares así como las infecciones respiratorias son entidades de gran frecuencia en la práctica médica. El consumo de cigarrillos y la contaminación atmosférica han desbordado la proliferación de bronquitis crónica y enfisema. Por otro lado constantemente aumenta la incidencia de cáncer de pulmón, especialmente en mujeres, constituyendo en la actualidad la neoplasia maligna visceral de mayor mortalidad en ambos sexos. Además, los pulmones están afectados secundariamente en casi todas las formas de enfermedades terminales, de modo que prácticamente en todos los pacientes que fallecen existe un cierto grado de edema pulmonar, atelectasia o neumonía (1). Si bien los trastornos pulmonares afectan a gran parte de la población mundial, su diagnóstico o seguimiento aún no está definido en muchas de estas patologías como ocurre con el tromboembolismo pulmonar y el cáncer de pulmón. Las técnicas de medicina nuclear pueden ser muy útiles en complementar el diagnóstico, seguimiento de progresión y evaluación del tratamiento de estos tipos de patologías.

En la actualidad existen distintos métodos de diagnóstico por imágenes para evaluar las afecciones pulmonares (Tabla 1). La gammagrafía pulmonar consiste en la obtención de imágenes en cámara centellográfica luego de la administración de un radiofármaco específico. Permite el diagnóstico temprano, pues posee elevada sensibilidad pero debe complementarse con otros estudios debido a su baja especificidad. En la Tabla 2 se lista la utilidad diagnóstica de la gammagrafía pulmonar y en este trabajo se analizan sus características particulares para el estudio de distintas patologías.

1- Evaluación de la función respiratoria de ventilación y perfusión:

Estudio de ventilación-perfusión

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es un problema clínico frecuente. La angiografía pulmonar es el examen más confiable y específico para establecer su diagnóstico definitivo pero es un procedimiento costoso, invasivo y no disponible en la mayoría de los hospitales. Se han realizado y se siguen realizando estudios orientados a evitar la realización de la angiografía pulmonar (Tabla 3) mediante métodos de screening no invasivos y más económicos. Desde 1990 el diagnóstico del TEP se

basa en las conclusiones del estudio PIOPED, en el que se fijaron los criterios para establecer el grado de probabilidad del TEP mediante el estudio de ventilación-perfusión (estudio V/Q) (2, 3), que consiste en la combinación de las centellografía pulmonar por perfusión y la centellografía pulmonar por ventilación.

Centellografía Pulmonar por Perfusión:

La centellografía pulmonar por perfusión consiste en la inyección endovenosa de partículas marcadas, las cuales por su tamaño, quedan en las arteriolas pulmonares, reflejando la distribución relativa del flujo sanguíneo pulmonar (imagen Q). Si existe un trombo en un capilar pulmonar los radiofármacos no pueden continuar su recorrido por lo cual en las zonas siguientes a este trombo no se detecta radioactividad. Es muy útil por cuanto es una prueba segura, disponible y no invasiva, la que al ser normal descarta el TEP. Una centellografía de perfusión anormal es inespecífica por sí misma, pero combinada a la centellografía de ventilación se obtienen patrones a los que se puede asignar probabilidades de existencia de TEP. También presenta patrones anormales en compresión de venas pulmonares o en el cáncer pulmonar. Los agentes utilizados en la centellografía de perfusión son los macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -MAA) o las microesferas de albúmina marcadas con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -microesferas). Ambos se metabolizan por fagocitosis en el sistema reticuloendotelial con un tiempo medio de aproximadamente 6 horas y la tasa de dosis y la dosis total que recibe el paciente es baja. Las ^{99m}Tc -microesferas presentan la ventaja de poseer un tamaño más uniforme y de permitir la inyección de un número de partículas menor, evitando la saturación del sistema reticuloendotelial pero poseen una vida media algo más larga y son más caras que los ^{99m}Tc -MAA (4, 5).

Centellografía Pulmonar por Ventilación:

La centellografía pulmonar por ventilación consiste en la administración por inhalación de un radioaerosol o un gas radiactivo que, luego de recorrer las vías bronquiales, llegan al alveolo pulmonar permitiendo la obtención de una imagen que brinda información acerca del estado ventilatorio pulmonar observando las áreas más ventiladas como áreas más radioactivas (imagen V). Presenta patrones normales en TEP y anormales en afeccio-

Tabla 1. Exploraciones radiográficas (26)

Información aportada	Técnica diagnóstica	Invasividad -Riesgo	Costo	Irradiación	Utilidad diagnóstica
Desordenes anatómicos macroscópicos	Radiografía de tórax	Bajo	Bajo	Moderada	Características del parénquima pulmonar Visualización de silueta cardíaca y mediastino Análisis de morfología de la caja torácica Derrames pleurales subpulmonares libres Localización y caracterización de determinadas masas pulmonares.
	Ecografía torácica	Bajo	Bajo	No	Localización de derrames pleurales difíciles de detectar con radiografía convencional
	Tomografía computarizada	Bajo	Elevado	No	Evaluación de lesiones mediastínicas y de nódulos solitarios Estudio de imágenes parenquimatosos situados cerca de estructuras óseas. Valoración de imágenes vasculares (con contraste) Estudio de extensión de cáncer broncopulmonar TC de alta resolución
Funcionalidad del sistema respiratorio	Resonancia magnética	Bajo	Elevado	No	Lesiones vasculares en hilios, mediastino o parénquima pulmonar (nódulo solitario). Diagnóstico de obstrucciones venosas (síndrome de vena cava). Estudio de lesiones pulmonares congénitas.
	Exploraciones angiográficas	Elevado	Elevado	No	Prueba de referencia para el TEP pero se reduce a situaciones muy concretas Permite observar vascularización pulmonar en la fase arterial, capilar y venosa.
	Gammagrafía pulmonar	Bajo	Bajo	Baja	Tromboembolismo pulmonar Enfermedades obstructivas Cáncer Infecciones

Tabla 2. Utilidad diagnóstica de la gammagrafía pulmonar

Estudio radionucleídico		Radiofármacos utilizados	Utilidad diagnóstica
Estudio ventilación-perfusión	Centellografía pulmonar por perfusión	^{99m}Tc -MAA ^{99m}Tc -microesferas	Tromboembolismo pulmonar Asma (EPOC) Hipertensión arterial pulmonar
	Centellografía pulmonar por ventilación	^{133}Xe gas ^{127}Xe gas ^{81m}Kr gas ^{99m}Tc -DTPA ^{99m}Tc -Technegas ^{99m}Tc -ENS	
Evaluación de la permeabilidad alveolo-capilar	Evaluación de la permeabilidad epitelial	^{99m}Tc -DTPA ^{99m}Tc -HSA ^{99m}Tc -ALB	ARDS RDS Población en riesgo de ARDS Enfermedades intersticiales Neumonitis por radiación
	Evaluación de la permeabilidad microvascular	^{131}I -IMP ^{123}I -HIPDM ^{99m}Tc -HMPAO ^{67}Ga -Tf- ^{99m}Tc -GR	
Radiofármacos específicos	Infecciones	^{67}Ga -Leucocitos ^{111}In -Leucocitos ^{111}In -IgG-DTPA ^{99m}Tc -Leucocitos	Enfermedades pulmonares infecciosas Enfermedades pulmonares neoplásicas
	Cáncer	^{18}F FDG ^{99m}Tc -MIBI o ^{99m}Tc -TF ^{201}Tl -cloruro ^{111}In -DTPA-octreótido ^{99m}Tc -NR-LU 10 Fab ^{131}I -YIGSR	Cáncer a células pequeñas Metástasis en nódulos linfáticos Tumores pulmonares con receptores a somatostatina Estimación de tumores potencialmente metastásicos

Tabla 3.

Métodos propuestos para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar (10, 27, 28)

Marcación de plaquetas autologas con ^{111}In
Inhalación de C^{15}O_2 o ^{11}CO
Anticuerpos monoclonales antifibrina: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -antifibrina DD-3B6/22 Fab
Péptidos específicos radioactivos para receptores plaquetarios activados como la bitistatina

nes ventilatorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cual afecta a cientos de millones de personas en todo el mundo y consiste en un daño de los bronquiolos y/o alvéolos (6).

El estudio de ventilación con el gas ^{133}Xe consta de 3 etapas, de las cuales la tercera es muy importante en el diagnóstico de enfermedades obstructivas de las vías aéreas como el asma, no pudiendo ser detectadas con los otros radiofármacos. Sin embargo posee ciertas desventajas como una escasa disponibilidad y la necesidad de equipos especiales para eliminar el gas radiactivo del ambiente (4, 7). El gas $^{81\text{m}}\text{Kr}$ permite la realización de estudios ventilatorios en pacientes no cooperativos y es el standard de oro para este estudio pero su disponibilidad es limitada y es costoso (7).

Los aerosoles marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ son los agentes más comúnmente utilizados en la centellografía aérea pulmonar debido a la baja dosis de irradiación recibida por el paciente y su alta disponibilidad. El radioaerosol más utilizado hasta el momento es el ácido dietilen-triaminopentaacético marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) (4). El Technegas[®] permite la administración de menores actividades con un tamaño de partícula óptimo e imágenes de buena calidad (8). No obstante, su técnica requiere un equipo especial costoso, por lo cual no está disponible en todos los países, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Otro radiofármaco que se está estudiando para la realización de estudios de ventilación pulmonar es el surfactante natural exógeno marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ENS). Se ha observado que éste posee una pureza radioquímica óptima, una elevada especificidad por el pulmón y un patrón de distribución uniforme en pulmones humanos (9, 10, 11).

2. Evaluación de funciones no respiratorias del pulmón: Evaluación de la permeabilidad alveolocapilar.

La barrera alveolo-capilar esta formada por el endotelio vascular, las células intersticiales, el epitelio alveolar y el sistema surfactante pulmonar. La evaluación de su permeabilidad puede ser de gran utilidad en patologías como el síndrome de distress respiratorio del adulto (ARDS) que es una falla pulmonar resultante de diferentes desordenes caracterizado por edema pulmonar, permitiendo así diferenciarlo del edema pulmonar cardiogénico (12).

Evaluación de la Permeabilidad Epitelial Pulmonar

El daño del epitelio alveolar puede evaluarse determinando el clearance de radiactividad del pulmón de un radioaerosol mediante una cámara centellográfica. Si el epitelio alveolar está dañado este clearance estará aumentado. Los estudios realizados con ácido dietilen-triaminopentaacético marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) o $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ sugieren que se trata de moléculas muy pequeñas para discriminar entre el aumento del clearance producido por el cigarrillo y el observado en enfermedades pulmonares severas como el ARDS (13, 14). Por ello se ha aconsejado la utilización de partículas más grandes como la seroalbúmina humana marcada con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA) o la albúmina marcada con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ALB), las cuales están siendo estudiadas y presentan hasta el momento resultados promisorios (14).

Evaluación de la Permeabilidad Microvascular Pulmonar

La alteración del endotelio capilar puede evaluarse determinando la captación pulmonar de radiofármacos administrados por vía endovenosa. Una

de las técnicas propuestas para este estudio es la medición del clearance de sustancias que son tomadas por el endotelio pulmonar como las aminas básicas radiomarcadas, pues las funciones fisiológicas del endotelio pulmonar incluyen desactivación de aminas biógenas en arterias pulmonares por la monoaminoxidasa (MAO) del endotelio capilar pulmonar. Se han estudiado aminas básicas marcadas como la [¹³¹I]iodoanfetamina ([¹³¹I] IMP) y ^{99m}Tc-hexametilpropilaminooxima (^{99m}Tc-HMPAO). En el caso de pacientes sometidos a radioterapia pulmonar la captación de ésta última se ve aumentada debido al daño pulmonar endotelial provocado por la radiación (15).

Otra técnica consiste en la utilización de anticuerpos monoclonales radiactivos contra la enzima convertidora de angiotensina, pues esta enzima se encuentra en estos capilares pulmonares y se incrementa en procesos con daño endotelial (15).

Otro marcador que puede utilizarse son proteínas marcadas in vivo, como por ejemplo la transferrina marcada con ⁶⁷Ga u otro radionucleído y marcadores sanguíneos como glóbulos rojos marcados con ^{99m}Tc. La valoración de la permeabilidad puede realizarse mediante la tasa de transporte proteico pulmonar (PTR) (16) o el índice de fuga pulmonar. Este relaciona la cantidad de ⁶⁷Ga-^{99m}Tc en pulmón y en sangre. Representa el transporte transvascular de ⁶⁷Ga-transferrina, corregido por el volumen pulmonar. De acuerdo a este índice, valores altos de índice de fuga pulmonar indicarán valores altos de transferrina en pulmón y se asociarán a un endotelio capilar dañado.

3. Diagnóstico de Infecciones y Cáncer Diagnóstico de Infecciones

Las imágenes con galio (⁶⁷Ga) constituyen una técnica sensible para detectar enfermedades pulmonares infecciosas, inflamatorias o neoplásicas. Dada su falta de especificidad solo puede utilizarse como forma de diagnóstico complementaria. Sin embargo, imágenes positivas obtenidas con éste radiofármaco pueden ser útiles para la detección de una enfermedad oculta, la mejor definición de la extensión de una enfermedad, permitir el seguimiento del progreso de la enfermedad o respuesta a la terapia. El ⁶⁷Ga es tomado por el organismo como un análogo del hierro, uniéndose a la transferrina y otras proteínas que transportan al hierro en plasma. Para la detección de lesiones inflama-

torias se administra una actividad menor que en neoplasmas y su mecanismo de localización involucra probablemente una combinación de factores, incluyendo un incremento del flujo sanguíneo y un aumento de la permeabilidad capilar, incorporación de ⁶⁷Ga en los leucocitos, toma directa por los sideróforos de las bacterias y unión a lactoferrina liberada por los leucocitos en los sitios de infección (12)

La marcación de leucocitos con ¹¹¹In o ^{99m}Tc para la detección de sitios de infección parece poseer mayor especificidad y sensibilidad que la imagen con ⁶⁷Ga. No obstante, su principal desventaja es que requiere la marcación de los leucocitos in vitro (7). El ¹¹¹In-DTPA-IgG es un trazador que permite la obtención de una rápida imagen de un proceso inflamatorio y posee la ventaja de no requerir la marcación in vitro. Parece tener mayor sensibilidad que los leucocitos marcados pero no puede diferenciar entre distintos niveles de severidad (17).

Diagnóstico de Cáncer

El cáncer de pulmón es una de las causas más comunes de muerte por cáncer, afectando principalmente a personas mayores de cincuenta años de edad que han fumado cigarrillos durante muchos años, ya que el humo del cigarrillo posee gran cantidad de agentes carcinógenos o promotores de los agentes carcinógenos. En la actualidad la efectividad del tratamiento es aún limitada. Por otro lado, los métodos de diagnóstico por imágenes tienen limitaciones en la determinación de la naturaleza de los nódulos pulmonares sospechosos, la evaluación en mediastino y la evaluación de las lesiones tratadas o el diagnóstico de recidivas de tumores. Numerosos radiofármacos están siendo estudiados para intentar complementar estos estudios diagnósticos:

□ ⁶⁷Ga para la determinación del estadio de tumores, donde se administra una actividad mayor que en estudios de infecciones. El mecanismo de localización propuesto es por la hiperpermeabilidad de las venas del tumor, aumento del espacio del fluido extracelular tumoral o la unión del ⁶⁷Ga a transferrina, lactoferrina y otras moléculas de alto peso molecular presentes en el lugar (12,16).

□ Trazadores emisores de positrones. El [¹⁸F]fluro-2deoxi-D-glucosa ([¹⁸F]FDG) parece promisorio en el manejo y determinación del grado de cáncer pulmonar. Se trata de un radiofármaco que se

detecta por tomografía de emisión de positrones (PET), siendo un análogo de la glucosa usado como trazador del metabolismo de la glucosa, ya que el mismo está aumentado en tejidos tumorales (18). Otro radiofármaco que puede ser utilizado en PET es el ^{11}C -colina que promete la detección de metástasis en nódulos linfáticos en el mediastino provenientes del carcinoma pulmonar a células pequeñas (19).

□ Trazadores usados para los estudios de perfusión miocárdica, como el cloruro de talio (^{201}Tl -cloruro) o cationes lipofílicos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -2 metoxi isobutil isonitrilo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) o la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF). El ^{201}Tl es generado por ciclotrón y es utilizado para estudios de perfusión miocárdica por poseer un comportamiento similar al K, a nivel de la bomba Na/K pero presenta limitaciones de índole física y biológica. En general se tiende a utilizar el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF. El mecanismo de acción de estos cationes lipofílicos es por captación intracelular y luego acumulación de este catión en el interior celular gracias al potencial negativo de la membrana, el cual está incrementado en tejidos tumorales; así este compuesto se concentra en mitocondrias por el mayor potencial de la membrana mitocondrial. La captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI por tumores malignos es rápida y flujo-dependiente (20, 21, 22).

□ Análogos de somatostatina marcados: El ^{111}In -DTPA-octreótido es una molécula capaz de reconocer tumores pulmonares con receptores a somatostatina como los cánceres pulmonares a células pequeñas. Esta centellografía permite identificar subgrupos de pacientes que pueden ser curados con análogos de somatostatina junto con quimioterapia y para su estadificación y seguimiento (23).

□ Anticuerpos monoclonales marcados. El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NR-LU-10Fab parece ser un agente específico para el cáncer pulmonar. El NR-LU es una IgG2b murina monoclonal que reconoce una glicoproteína de 40 kDa expresada en muchos carcinomas, entre ellos el carcinoma a células pequeñas de pulmón. Este estudio, utilizando $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NR-LU-10Fab es más favorable que estudios realizados marcando anticuerpos monoclonales con ^{131}I o ^{111}In (24).

□ Péptidos específicos marcados, como el penta péptido de tirosina-isoleucina-glicina-serina-arginina (YIGSR) marcado con ^{131}I , que se une a un receptor de laminina asociado a metástasis. Parece ser muy útil para la estimación in vivo de un tumor potencialmente metastático (25).

Conclusiones

La medicina nuclear proporciona técnicas no invasivas, con bajo nivel de riesgo, de bajo costo y que pueden brindar información funcional muy específica. En el caso específico de patologías pulmonares, permite complementar el diagnóstico y el seguimiento. Sin embargo, las imágenes obtenidas con los radiofármacos disponibles hasta el presente no poseen una calidad diagnóstica óptima para muchos de estos estudios. Se están estudiando radiofármacos como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ENS para la centellografía aérea pulmonar, el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ALB para la evaluación de la permeabilidad epitelial pulmonar, aminas básicas marcadas para la evaluación de la permeabilidad microvascular y numerosos radiofármacos específicos para el cáncer. La optimización de esta herramienta diagnóstica sería de real importancia clínica en patologías tan frecuentes e importantes como son las patologías pulmonares.

Referencias Bibliográficas

1. Cotran, R. S., V. Kumar & T. Collin (2000) "Robbins. Patología estructural y funcional". Ed. Mc Graw Hill Interamericana de España. 6a Edición, Madrid, España.
2. Gray, H. W. & R. G. Bessent (1998) *Eur. J. Nucl. Med.* **25(3)**: 272-6.
3. The PIOPED Investigators (1990) *J.A.M.A.* **263**: 2753-9.
4. Fogelman, I., M. N. Maisy & S. E. M. Clarke (1994). "An Atlas of Clinical Nuclear Medicine" Ed. London-Martin Dunitz Ltd. Londres, Gran Bretaña.

5. Spies, W. G., S. M. Spies & R. A. Mintzer (1983) *Chest* **83(1)**: 122-6.
5. Bonniaud, P., M. Toubeau, A. Berriolo, S. Roy, F. Branly, S. Schifano, C. Touzery, P. Foucher, N. Baidouin & F. Brunote (1998) *Eur. J. Nucl. Med.* **25(8)**: 1099.
7. Spies, W. G., S. M. Spies & R. A. Mintzer (1983) *Chest* **83(2)**: 250-5.
3. Sullivan, P. J., W. M. Burke, W. M. Burch & F. E. A. Lomas (1988) *Chest* **94(2)**: 300-4.
9. Calmanovici, G., J. Boccio, C. Goldman, A. Hager, T. De Paoli, M. Alak, O. Degrossi, H. García del Río, J. Nicolini, R. Caro & M. Zubillaga (2000) *Nucl. Med. Biol.* **27**: 215-8
10. Calmanovici, G., J. Boccio, A. Lysionek, M. J. Salgueirö, A. Hager, T. De Paoli, M. L. Calcagno, J. Nicolini, M. Tarlati, R. Caro & M. Zubillaga (1999) *J. Nucl. Med.* **40(6)**: 1080-3.
11. Calmanovici, G., M. Zubillaga, A. Lysionek, A. Hager, T. De Paoli, M. Alak, O. Degrossi, H. García del Río, J. Nicolini, R. Caro & J. Boccio (1998) *Nucl. Med. Biol.* **25(5)**: 511-3.
12. Groeneveld, A. B. J., P. G. H. M. Raijmakers, G. J. Jaap Teule & L. G. Thijs (1996) *Crit. Care Med.* **24**: 1467-72.
13. Huchon, G. J., A. B. Montgomery, A. Lipavsky, J. M. Hoeffel & J. F. Murray (1987) *J. Nucl. Med.* **28**: 894-902.
14. Verbrugge, S. J. C., D. Gommers, J. A. H. Bos, C. Hansson, P. Wollmer, W. H. Bakker & B. Lachmann (1996) *Crit. Care Med.* **24**: 1518-23.
15. Peters, A. M. & F. Jamar (1998) *Eur. J. Nucl. Med.* **25(7)**: 801-15.
16. Groeneveld, A. B. (1997) *Eur. J. Nucl. Med.* **24(4)**: 449-61.
17. Khalkhali, I., I. Mena, D. A. Rauh, L. E. Diggles, L. Huyen & G. R. Masón (1995) *Chest* **107**: 1336-41.
18. Sazon, D. A., S. M. Santiago, G. W. Soo Hoo, A. Khonsary, C. Brown, M. Mandelkern, W. Bland & A. J. Williams (1996) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **153(1)**: 417-21
19. Hara, T., K. Inagaki, N. Kosaka & T. Morita (2000) *J. Nucl. Med.* **41(9)**: 1507-13.
20. Mafioli, L., J. Steens, E. Pauwels & E. Bombardieri (1996) *Tumori* **82(1)**: 12-21.
21. Mansi, L., P. F. Rambaldi, V. Cuccurullo, B. Pecori, M. Quarantelli, F. Fallanca & E. Del Vecchio (1997) *Q. J. Nucl. Med.* **41(3)**: 239-50.
22. Nishiyama Y., Y. Kawasaki, Y. Yamamoto, K. Fukunaga, K. Satoh, H. Takashima, M. Ohkawa & M. Tanabe (1997) *J. Nucl. Med.* **38(9)**: 1358-1361.
23. Vaccarili M., A. Lococo, F. Fabiani & A. Staffilano (2000) *Tumori* **86(3)**: 224-228
24. Vansant J. P., D. Johnson, D. M. O'Donell, J. R. Stewart, A. H. Sonin, B. M. McCook, T. A. Powers, D. J. Salk, W. H. Frist & M. P. Sandler (1992) *Clin. Nucl. Med.* **17(6)**: 431-438.
25. Koliakos G., C. Trontzos, K. Kouzi-Koliakos, M. Kanellaki & P. Grammaticos (1997) *J. Nucl. Med.* **38(12)**: 1940-4.
26. Farreras Valentí P. & C. Rozman (1995) *Medicina Interna Vol I*. Ed Harcourt Brace de España, S.A., Harcourt Brace Publishers Internacional División Iberoamericana. Madrid, España.
27. Knight L. C., K. E. Baidoo, J. E. Romano, J. L. Gabriel & A. H. Maurer (2000) *J. Nucl. Med.* **41(6)**: 1056-64.
28. Perrier A. (1997) *Haematologica* **82**: 328-31.