

SIMPOSIO

## NUEVOS METODOS DIAGNOSTICOS EN MEDICINA NUCLEAR

### I INTRODUCCION

JORGE A. MAISTERRENA \*

La medicina nuclear es una nueva rama de la medicina, que se ocupa de la utilización de los radionúclidos en el diagnóstico y tratamiento de los padecimientos en el ser humano. Su empleo en la terapéutica, donde tiene indicaciones muy precisas e indiscutibles, no ha tenido el amplio desarrollo que se pensó en un principio; sin embargo, en el diagnóstico ha logrado enorme auge y ha sobrepasado los alcances previstos inicialmente. Su rápido desarrollo, favorecido por un fenómeno similar de crecimiento en la tecnología y metodología de todas las ciencias, ha dado lugar al descubrimiento de gran número de radionúclidos y ha aumentado sus posibilidades de uso. Esto, a su vez, ha dado como resultado un incremento en

el número de médicos que se dedican a la práctica de esta especialidad, a grado tal que en los Estados Unidos de Norteamérica, la Sociedad de Medicina Nuclear es en la actualidad una de las más grandes de ese país.

En México, los primeros estudios con materiales radiactivos en medicina se practicaron hace poco más de dos decenios con  $^{131}\text{I}$ . Muy pocos sitios utilizaron los radionúclidos en un principio; sin embargo, fueron aumentando y en 1965 se integró la Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear con escaso número de miembros; en la actualidad, esta asociación cuenta ya con 130 miembros titulares y asociados, de los cuales, 88 radican en el Distrito Federal y 42 en la provincia o en el extranjero. En cuanto al número de sitios donde se practica la medicina nu-

\* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

clear en nuestro país, de acuerdo con el Comité de Seguridad Radiológica del Instituto Nacional de Energía Nuclear, existen 199 usuarios con autorización para emplear material radiactivo en medicina; de ellos 87 están en el Distrito Federal y 112 en otras ciudades del país, incluyendo en estas cifras desde pequeños laboratorios con instalaciones mínimas, hasta grandes departamentos en instituciones de importancia. Otra información obtenida del Laboratorio de Dilución del mencionado instituto, que puede dar mejor idea de la situación, es la de que, extrapolando los datos obtenidos en muchos de los establecimientos conocidos en los que se lleva un minucioso registro, se calcula que en el país se emplean 1 000 dosis de radionúclidos diariamente para practicar algún estudio, y podríamos calcular otro tanto si contamos las pruebas *in vitro*, como los estudios de radioinmunoanálisis o las determinaciones séricas de tiroxina y la ca-

pacidad de saturación de la triyodotironina.

Cierto es que se trata de una nueva disciplina, para muchos todavía desconocida en todos sus aspectos y es por eso que parece de la mayor importancia el aprovechar la oportunidad que brinda este simposio para dar a conocer, si no la totalidad de las actividades que desempeña la medicina nuclear, sí el mayor número de ellas, dentro del tiempo con que se cuenta en una presentación de esta naturaleza. Así, a manera de muestra de lo que puede hacerse, se han escogido tan sólo algunos temas que sirvan de ejemplos representativos.

En la organización de este simposio se tomó en consideración incluir a médicos que utilizan la medicina nuclear como su especialidad y actividad única y a otros, de distinta especialidad, que la utilizan en forma importante como valiosa colaboradora.

## II METODOS RADIOISOTOPICOS EN EL ESTUDIO DE LA FUNCION RENAL

JOSÉ CARLOS PEÑA \*

Los radionúclidos han sido aplicados en el estudio clínico de pacientes nefrológicos y urológicos desde el año de 1955. Numerosos son los radioisótopos y abundantes los métodos que se han derivado de su aplicación, para el estudio funcional y patológico de diversas nefropatías.

A partir de la publicación, en 1956, por Taplin, Meredith, Kade y Winter,<sup>1</sup>

\* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

del trabajo denominado *El renograma radioisotópico. Una prueba externa para medir la función de cada riñón y la permeabilidad de las vías urinarias superiores*, el empleo de los radioisótopos ha sido cada vez más generalizado. En esta revisión se analizarán, más que la metodología, las indicaciones y el valor como prueba diagnóstica y pronóstica del renograma radioisotópico, los principales usos de la centelleografía renal y, finalmente,

la aplicación clínica de los radionúclidos en el estudio cuantitativo de la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal.

El *renograma radioisotópico* es un procedimiento empleado para la exploración y valoración funcional de cada riñón y de su sistema excretor. Para ejecutarlo, inicialmente se empleó el Diodrast® y posteriormente el Hypaque®, el Renografin® y el Urokon®, todos marcados con  $^{131}\text{I}$ . En la actualidad en todos los laboratorios se emplea el orto-yodohipurato de sodio (Hipuran®), marcado también con  $^{131}\text{I}$ .

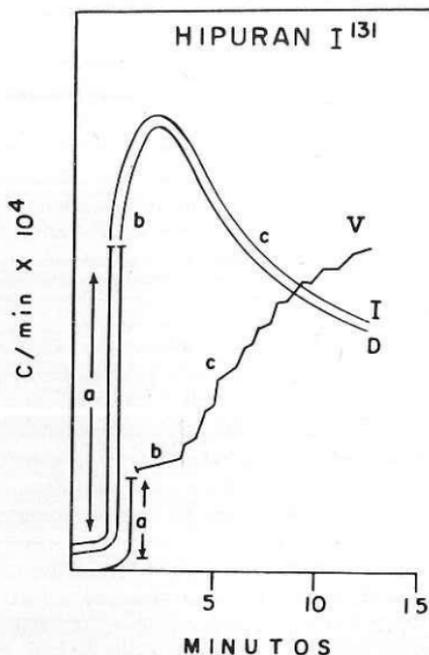
La dosis administrada del radionúclido es muy pequeña y varía, según diferentes autores, de 0.02 a 0.6  $\mu\text{Ci}/\text{Kg}$ . Otros autores emplean cifras fijas de 15 a 50  $\mu\text{Ci}$ . Cuando se usa cámara de centelleo, como en el Instituto Nacional de la Nutrición, se emplea una dosis de 250  $\mu\text{Ci}$ . El volumen inyectado debe ser pequeño y la velocidad de inyección lo más alta posible, para evitar modificaciones en la fase inicial del renograma.

### El renograma normal

Para el análisis de esta curva se usará la terminología publicada por Taplin, Dore y Johnson:<sup>2</sup> (fig. 1)

1) El primer segmento se conoce como de aparición de la señal radiactiva o componente vascular, que corresponde a la suma de dos factores, como se ha demostrado en sujetos nefrectomizados: una fase vascular perirrenal (90 por ciento) y una fase realmente vascular renal (10 por ciento).

2) Al segundo segmento, que es la parte más importante del renograma, se le conoce como el "segmento del flujo sanguíneo". Esta parte de la curva depende de la llegada del Hipuran® por los



1 Interpretación de un renograma normal (Taplin, 1963)

- |                                      |                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| I: Curva renal                       | V: Curva de vejiga                    |
| a: Aparición de la señal radiactiva  | a: Aparición de la señal radiactiva   |
| b: Segmento de flujo sanguíneo renal | b: Tiempo de tránsito intestinal      |
| c: Segmento de eliminación           | c: Segmento de acumulación en vejiga. |

capilares tubulares a las células del túbulo renal proximal y de la capacidad de estas células para secretarlo a la luz del tubo. En general, la cantidad de células siempre es suficiente para transportar la mínima cantidad de isótopo que llega al riñón, pero la curva también depende del flujo intratubular y, por lo tanto, de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular.

3) Cuando se inicia el descenso de la curva, por caída de la radiactividad san-

guínea, se inicia el tercer segmento de la curva o de "eliminación". Este segmento depende simplemente de la eliminación pasiva del Hipuran® acumulado en los túbulos y en la pelvicilla renal.

La desaparición de la señal del campo visual del contador, coincide con su aparición en la vejiga (fig. 1). El tiempo transcurrido desde la inyección del radionúclido hasta su aparición ascendente en la vejiga se conoce como "tiempo de tránsito renal".

Es muy importante hacer notar que el renograma puede alterarse por numerosos factores que modifiquen: a) El flujo urinario, o sea la hidratación del paciente, por lo que es aconsejable que siempre que se realice este estudio sea en condiciones iguales de hidratación. El empleo de diuréticos osmóticos como manitol y urea alteran la morfología del renograma y, en general, se ha desechado su uso en forma rutinaria. b) El empleo de sustancias que modifiquen el transporte tisular del radionúclido, tales como los agentes vasopresores, los diuréticos, el para-amino-hipurato (PAH) o las sustancias yodadas, debe ser suspendido antes de practicar un renograma. c) La posición

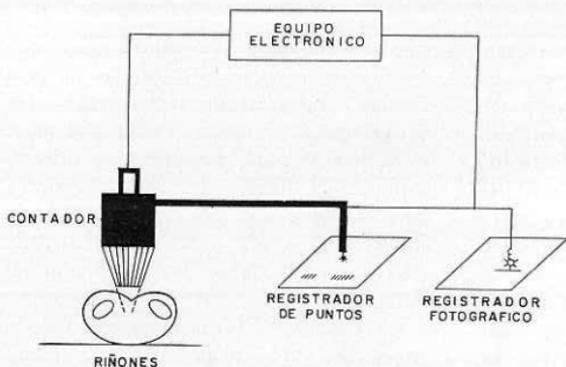
del paciente es crítica, para obtener un buen vaciamiento de los ureteres y, por lo tanto, la posición supina se ha considerado como la más adecuada para el estudio. Finalmente, la ansiedad y la emoción, a través de descargas adrenérgicas o de otros tipos, pueden modificar la morfología del trazo.

### Visualización de áreas radiactivas

Dos procedimientos han sido empleados para la localización de los riñones: el dinámico o móvil, conocido en nuestro medio como gammagrafía renal, y el estático o inmóvil, conocido como método de centelleo.

*El método dinámico o móvil.* Se utilizan  $^{131}\text{I}$  hipuran,  $^{203}\text{Hg}$  cloromerodrina y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tecnecio. El paciente se coloca de espaldas al contador y se localiza el sitio probable de los riñones (fig. 2).

La interpretación incluye tamaño, forma, posición y límites de la superficie renal; la concentración del punteado en relación al otro riñón; la existencia de desplazamiento o rotación; el cambio en el tamaño y la configuración del espacio intrarrenal; finalmente, la impregnación



2 Representación esquemática del método renográfico dinámico.

del hígado y el bazo también debe ser tomada en cuenta.

*El método estático o inmóvil.* El método de centelleo usa distintos sistemas, basados en la descripción de Anger.<sup>3</sup> En el Instituto Nacional de la Nutrición se emplea la cámara de centelleo PHO Gamma III, que tiene acoplado un medidor de cociente con dos canales y dos registradores. La gammagrafía secuencial se obtiene con fotografías tomadas cada 120 segundos.

Este estudio permite visualizar la imagen de ambos riñones, su condición funcional y hasta estimar el flujo sanguíneo de las porciones cortical y medular del riñón. Es un método sencillo y práctico que permite obtener buenas imágenes aun en presencia de insuficiencia renal. También son fácilmente discernibles las áreas "calientes" y "frías".

#### *Medición del flujo sanguíneo renal*

Los métodos más usados para la cuantificación del flujo sanguíneo del riñón son diversos. El método de depuración, como el del para-amino-hipurato (PAH), corregido por la fracción de extracción, ha sido el más socorrido; sin embargo, es muy laborioso y sus resultados poco precisos. Otros métodos son los basados en la difusión de gases neutros como xenón y kriptón; también hay los métodos de lavado isotópico y, finalmente, la determinación, por medio de curvas de dilución, de sustancias colorantes o de termodilución.

Los radioisótopos han sido empleados en las técnicas de depuración, típicas de pruebas hemodinámicas y en las de lavado de gases inertes. Se hará referencia a estos dos últimos métodos.

<sup>131</sup>I Diodrast. En el año de 1959, Bergstrom y colaboradores<sup>4</sup> midieron el flujo sanguíneo renal con Diodrast<sup>®</sup> marcado con <sup>131</sup>I, cateterizando la vena renal. Los resultados fueron idénticos a los obtenidos con el PAH.

También se ha utilizado el PAH marcado con <sup>14</sup>C y con tritio; sin embargo, su emisión beta es tan débil que no permite obtener buenos resultados. El PAH marcado con <sup>131</sup>I tampoco resultó adecuado por dar valores más bajos que el PAH frío, por lo que también se abandonó.<sup>5</sup>

*Hipuran marcado con <sup>131</sup>I o con <sup>125</sup>I.* Los resultados obtenidos con los métodos clásicos de cateterización vesical e infusión constante, dieron valores idénticos a la depuración simultánea de PAH.<sup>6</sup>

Blaufox y Merrill,<sup>7</sup> después de estudios preliminares en perros, emplearon <sup>131</sup>I hipuran en una sola inyección. La radiactividad plasmática es registrada a los 10 y a los 30 minutos de la inyección del radionúclido. Dibujada la gráfica en papel semilogarítmico, la depuración se calcula extrapolando estos dos puntos al tiempo cero en las ordenadas. El método es suficientemente exacto y exhibe una correlación tan buena con la técnica clásica de depuración del PAH, que se presta para ser empleado en la práctica clínica.

*Gases inertes (<sup>133</sup>Xe y <sup>85</sup>Kr).* La medición del flujo sanguíneo renal con gases inertes radiactivos se efectúa por medio de una inyección arterial rápida que hace llegar el material al riñón. Por medio de un contador colocado sobre el área renal, se mide la llegada y la desaparición del radionúclido. Para evitar la recirculación de éste se han empleado <sup>85</sup>Kr y <sup>133</sup>Xe ya que por ser gases inertes son rápidamente eliminados por los pulmones y no vuelven a circular. Los trazos obtenidos se han

descompuesto en cuatro curvas exponenciales: la primera corresponde al flujo cortical, la segunda y la tercera al flujo sanguíneo medular y la cuarta a la grasa y tejidos perirrenales.<sup>8, 9</sup>

### *Medición de la filtración glomerular*

La única sustancia que en la actualidad mide con absoluta exactitud la filtración glomerular (FG) es la inulina, polisacárido de la fructosa, que, usada en infusión constante y con la cuantificación de su concentración plasmática ( $P_{in}$ ) y urinaria ( $O_{in}$ ), permite la estimación exacta de la FG con la fórmula clásica de Van Slyke:

$$\frac{O_{in} V}{P_{in}} = \text{Depuración de inulina,}$$

donde V = volumen urinario por minuto.

Para simplificar este método se ha empleado la misma inulina marcada con  $^{131}\text{I}$  o con  $^{125}\text{I}$  en forma de alil-inulina; aparentemente los valores que se obtienen con ella son semejantes a los que da el empleo de inulina no radiactiva.<sup>10</sup> Sin embargo, su uso no se ha generalizado. En estudios por micropunción se ha empleado la inulina marcada con  $^{14}\text{C}$ , con gran éxito.

Otros productos que se comportan como inulina han sido la vitamina  $B_{12}$  marcada con cobalto radiactivo ( $^{57}\text{Co}$ ,  $^{58}\text{Co}$  ó  $^{60}\text{Co}$ ). Para obtener buenos resultados es necesario saturar los sistemas de transporte con vitamina  $B_{12}$  estable. Sin embargo, Malamos y colaboradores<sup>11</sup> encontraron que, en valores absolutos, la depuración de vitamina  $B_{12}$  fue sólo 76 por ciento de la depuración de inulina.

En nuestro laboratorio últimamente hemos estado empleando un derivado del

ácido 2-4-6 tri-yodobenzoico, el yodotalamato o Conray<sup>®</sup>, marcado con  $^{131}\text{I}$ . Usamos la sal sódica, que aunque es más irritante para los tejidos, es menos viscosa y más fácil de emplear. El yodotalamato marcado fue obtenido del Instituto de Energía Nuclear. El material fue empleado en perros y en humanos, en infusión continua y comparado contra la inulina. En otro grupo experimental, fue utilizado en inyección subcutánea y comparado contra la inulina en infusión continua.<sup>12</sup> El método ha probado ser útil y muy reproducible. Fundamentalmente lo utilizamos para valorar la función renal en nuestros enfermos nefróticas, en pacientes transplantados de riñón y en enfermos sometidos a estudios diversos en que la medición de la filtración glomerular es crítica.

### **Aplicación de estos métodos a la clínica**

#### *Cambios morfológicos*

*Anomalías congénitas.* Existe un número variable de anomalías congénitas de los riñones que alteran su posición (riñón ectópico), modifican su contorno y su forma, como ocurre con el riñón en herradura; la estructura se puede alterar como ocurre con los quistes únicos o múltiples (riñón poliúístico del niño o del adulto). Finalmente, las anomalías del tamaño, como es el caso de la aplasia o la hipoplasia renales, pueden ser valoradas por este tipo de estudios.

*Anomalías adquiridas.* De las de posición, destaca la ptosis, fundamentalmente del riñón derecho; de las anomalías de forma y contorno, los tumores renales malignos que pueden confundirse con

Cuadro 1 Experiencia con el renograma radioisotópico en pacientes con hipertensión arterial esencial y estenosis de arteria renal

Referencia	Año	Método		Sujetos testigo			Estenosis arterial renal				
		Cuali- tativo	Cuanti- tativo	Núm.	Falsa positiva		Núm.	Positiva		Negativa	
					Núm.	%		Núm.	%	Núm.	%
Morgan y col.	1962	+					12	12	100	0	0
Stewart y Haynie	1962		+	44	11	27	20	15	75	5	25
Doig y col.	1963	+		9	3	33	9	8	89	1	11
Burbank y col.	1963		+	44	3	7	37	36	97	1	3
Pircher y col.	1963		+				13	7	54	6	46
Quin	1963		+	10	0	0	41	38	93	3	7
Friis y Krogsgaard	1964		+	21	4	19	5	5	100	0	0
Wax y McDonald	1964		+	51	12	24	27	25	93	2	7
Burrows y Farmelant	1965		+	41	1	2	58	53	91	5	9
Wedeen y col.	1965		+	33	4	12	20	14	70	6	30
Sandler y Richards	1966		+	15	5	33	11	9	82	2	18
Luke y col.	1966	+		66	8	12	29	20	69	9	31
Maxwell y Kaufmann	1969		+	89	30	34	95	78	82	17	18
Total				423	81	19	377	320	85	57	15

Fuente: Maxwell, M. H. y Lupu, A. N.<sup>13</sup>

quistes, aunque los carcinomas son más irregulares. En cuanto a alteraciones del tamaño, lo habitual es encontrar atrofia con hipertrofia compensadora contralateral.

3 Arteriogramma anormal en un paciente con rechazo agudo. No se observa el riñón transplantado en la fosa iliaca izquierda. (A.G.P. 8 dic. 1971. 38 días después del trasplante.)

### Cambios funcionales

*Trastornos vasculares.* Estos pueden afectar el parénquima o el pedículo vascular. Las alteraciones del pedículo vascular dan origen a la llamada hipertensión renovascular. El método más socorrido para el estudio de esta enfermedad ha sido y sigue siendo el renograma.



9-12 segundos



12-15 segundos



15-18 segundos

El cuadro 1 muestra los resultados obtenidos en 423 pacientes con hipertensión esencial y en 377 casos de estenosis de arteria renal recabados por Maxwell y Lupu.<sup>13</sup> Como se puede observar, hay 19 por ciento de pruebas falsamente positivas en los hipertensos esenciales y 15 por ciento de falsamente negativas en sujetos con estenosis de arteria renal. El método es bueno siempre que se acompañe de urografía minutada y arteriografía. Además, muchos de los errores diagnósticos, tal como mencionan los autores anteriores, radican en un desconocimiento de los mecanismos fisiológicos operantes en el re-

nograma, así como en la falta de técnicas uniformes y de una adecuada interpretación de los resultados.

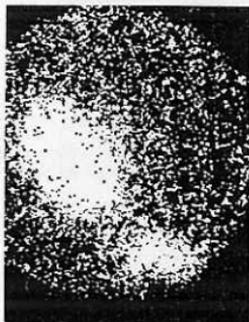
*Enfermedades parenquimatosas u obstructivas.* El padecimiento en que se obtiene mayor información es el riñón poli-quístico con o sin insuficiencia renal. En la insuficiencia renal de otro origen las curvas son más o menos constantes; suelen exhibir disminución en el primer segmento del renograma y una meseta en los otros dos. En el gammagrama las imágenes son muy pobres. En las uropatías obstructivas la curva no desciende después del segundo segmento y en ocasiones



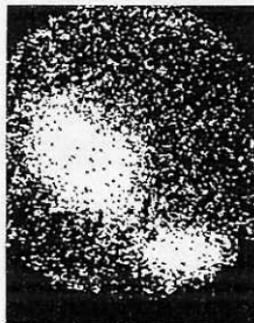
2-4 MINUTOS



8-10 MINUTOS

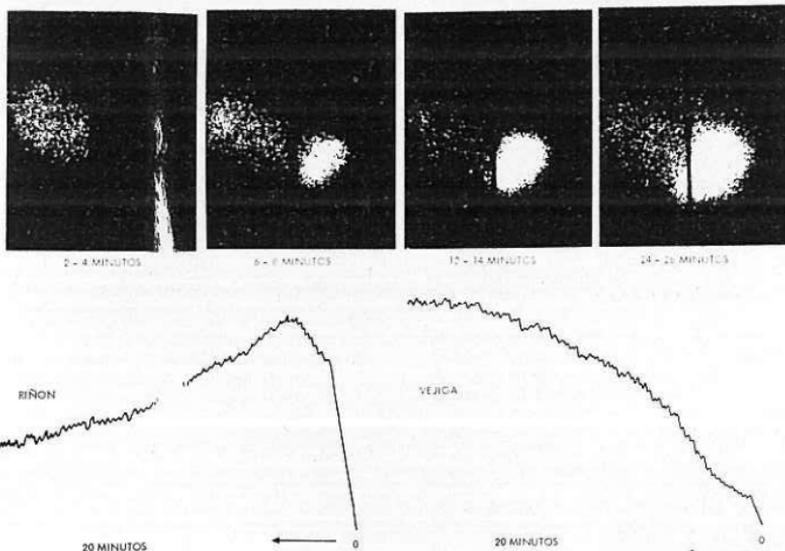


20-22 MINUTOS



28-30 MINUTOS

4 Renograma en un paciente con rechazo agudo. Se observa la retención parcial del Hipuran® en el riñón y la pobre acumulación en la vejiga. (G.L.V. 2 marzo 1972. 20 días después del trasplante.)



tiende a aumentar. En otros casos, cuando la obstrucción es completa y prolongada, el riñón no se visualiza.

*Empleo de los radioisótopos en el riñón transplantado.* En el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de la Nutrición se emplean como técnicas principales:<sup>14</sup> 1) Arteriogramografía o perfusión vascular; 2) la combinación de gammagrafía secuencial con renograma y centelleograma, y 3) la medición de la filtración glomerular.

La arteriogramografía permite visualizar, durante los 24 segundos que dura el estudio, la aorta, la anastomosis y las siluetas renales. En algunos casos de rechazo agudo, no se observa imagen alguna durante el estudio (fig. 3). El gammagrama secuencial con Hipuran® permite analizar el llenado del riñón y el vaciamiento vesical (fig. 4).

La combinación de gammagrama renal secuencial con renograma y centelleogra-

5 Combinación del gammagrama renal secuencial con el renograma y el cistograma en un paciente con el riñón injertado en la fosa iliaca derecha. Estudio semejante a todos los practicados a este paciente durante 4 años y medio. (E.M.S. 18 enero 1973. 1 617 días después del trasplante.)

ma, ofrece, además de las imágenes, una mejor apreciación del tiempo de llegada del Hipuran® al riñón y de obtención del acmé, la velocidad de eliminación, y el cociente que resulta del conteo total de la vejiga sobre el del riñón a los 20 minutos. En la figura 5 se muestra un estudio de un riñón injertado con cinco años de evolución; el cociente  $v/r$  es de 1.85.

Consideramos que el empleo de radio-núclidos en nuestro programa de trasplante renal ha sido de gran utilidad para la valoración, no sólo de la función glomerular, sino de la adecuada vascularización, de la función de la anastomosis uretero-vesical y para el diagnóstico temprano del rechazo y de la obstrucción ureteral en algunos de nuestros casos.

## REFERENCIAS

1. Taplin, G.V.; Meredith, O.M.; Kade, H. y Winter, C.C.: *The radioisotope renogram. An external test for individual kidney function and upper urinary tract patency.* J. Lab. Clin. Med. 48:886, 1956.
2. Taplin, G.V.; Dore, E.K. y Johnson, D.E.: *Hippuran-<sup>131</sup>I renocystogram. New techniques, interpretation and experiences.* En: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.* Munich, Urban and Schwarzenberg, 1963, p. 256.
3. Anger, H.O. y Bender, M.A.: *Scintillation camera.* En: *Nuclear medicine.* Blahd, W.H. (Ed.). Nueva York, McGraw Hill Co., 1965, p. 55.
4. Bergstrom, J.; Bucht, H. y Josephson, B.: *Determination of the renal blood flow in man by means radioactive Diodrast and renal vein catheterization.* Scand. J. Clin. Lab. Invest. 11:71, 1959.
5. Bianchi, C.: *Valore comparative nell'indagine nefrografica del Diodrast, dell'Hypaque e del P.A.I. marcato con <sup>131</sup>I.* Min. Nucl. 5:157, 1961.
6. Schlegel, J.V.; Smith, B.G. y O'Dell, R.M.: *Estimation of effective renal plasma flow using <sup>131</sup>I labelled Hippuran.* J. Appl. Physiol. 17:80, 1962.
7. Blaufox, M.D. y Merrill, J.P.: *Simplified Hippuran clearance. Measurement of renal junction in man with simplified Hippuran clearances.* Nephron 3:274, 1966.
8. Thorburn, G.D.; Kopald, H.H.; Herd, J.A.; Hollenberg, M.; O'Morchoe, C.C. y Barger, A.: *Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined by krypton-85 in the unanesthetized dog.* Circ. Res. 13:290, 1963.
9. Barger, A.C. y Herd, J.A.: *Study of renal circulation in the unanesthetized dog with inert gases. I. External counting.* Res. III International Congress of Nephrology, Washington, 1966, p. 65.
10. Cocannon, J.P.; Summers, R.E.; Brewer, R.; Cole, C. y Foster, W.D.: *I<sub>195</sub> allyl-inulin for the determination of glomerular filtration rate.* Amer. J. Roentgenol. 92:302, 1964.
11. Malamos, B.; Dontas, A.S.; Koutras, D.A.; Markeos, S. y Sfountouris, J.: *The determination of glomerular filtration rate in clinical practice.* Lancet 2:943, 1966.
12. Vázquez, G.; Gaspar, J.; Tapia, E.; Herrera, J. y Peña, J.C.: *Medición de la filtración glomerular con iodotalamato I<sup>131</sup> en infusión continua e inyección subcutánea.* En preparación.
13. Maxwell, M.H. y Lupu, A.N.: *The radioisotope renogram in the diagnosis of renovascular hypertension: unresolved problem.* En: *Radioisotopes in the diagnosis of diseases of the kidneys and the urinary tract.* Timmermans, L. y Merchis, G. (Eds.). Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1969, p. 211.
14. Murphy, A. de C.; Tovar Zamora, E.; Peña, J.C. y Chávez Peón, F.: *Utilidad de las técnicas con radionúclidos en el trasplante renal.* Rev. Invest. Clín. (Méx.). En prensa.

## III ESTADO ACTUAL DEL ESTUDIO DE LOS PADECIMIENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR MEDIO DE RADIOISOTOPOS

MANUEL NAVA \*

Los radionúclidos se han usado con gran éxito en el diagnóstico de las enfermedades del sistema nervioso central.<sup>1-5</sup> En esta comunicación se analiza el estado actual que guardan los procedimientos más usa-

dos en la práctica médica como son el gammagrama cerebral y la cisternografía.

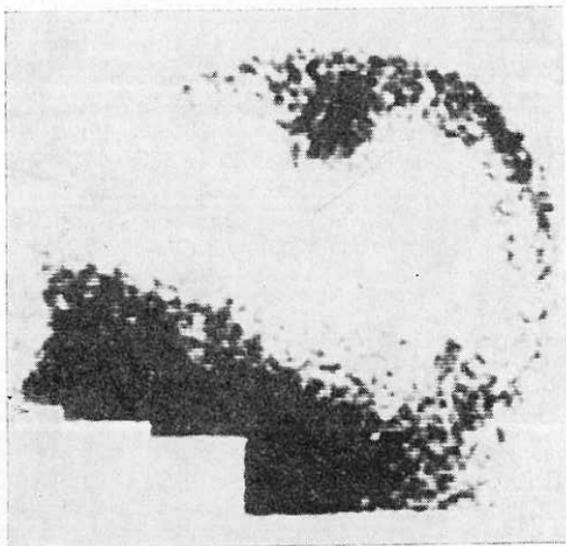
### Gammagrama cerebral

El gammagrama cerebral ha sido usado con las siguientes indicaciones:

1. Búsqueda y caracterización de malformaciones arteriovenosas.

\* Académico correspondiente. Profesor asociado de Medicina. Jefe del Laboratorio de Medicina Nuclear. Escuela de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

1 Gammagrama cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ . Se observa la concentración anormal en región frontoparietal izquierda que corresponde a un absceso cerebral.



2. Diagnóstico diferencial de enfermedades inflamatorias (difusas o localizadas).

3. Diagnóstico del hematoma subdural.

4. Diagnóstico y localización de accidentes vasculares cerebrales.

5. Diagnóstico y localización de tumores cerebrales.

6. Localización de enfermedades focales del cráneo.

El equipo usado para llevar a cabo el gammagrama cerebral es de dos tipos; uno, en el que el detector es móvil, los llamados gammágrafos rectilíneos, y el otro, en donde el detector es fijo, las llamadas "cámaras".

En la actualidad se usan ambos, pero debido a que la rapidez con la que se obtiene el estudio usando la cámara es mucho mayor, en centros con gran volumen de trabajo se prefiere este equipo, que, además, permite obtener un mayor

número de vistas en diferentes posiciones. Estas son útiles para localizar con exactitud el proceso patológico.

El uso de los nuevos isótopos a dosis de radiactividad del orden de varios milicurios, ha permitido aumentar la rapidez con la que se puede obtener el gammagrama, aun con el gammágrafo lineal, por lo que un estudio satisfactorio puede obtenerse en 40 a 45 minutos.

### *Radionúclidos*

Las lesiones cerebrales pueden ser localizadas por medio de la gammagrafía gracias a que los radionúclidos se concentran preferentemente en ellas, apareciendo la zona lesionada con mayor radiactividad que el tejido circunvecino. Esta concentración se debe a que en el tejido anormal se ha perdido lo que se ha dado en llamar la "barrera hematoencefálica", que es una barrera de naturaleza fisicoquímica más

que anatómica.<sup>6</sup> Desgraciadamente, la concentración de los radionúclidos es totalmente inespecífica, o sea, cualquier tipo de lesión altera la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, en cualquier tipo de lesión hay concentración anormal de radionúclidos.

Se han usado muchos compuestos tratando de encontrar aquél que exhiba mejores características<sup>7</sup> y en los últimos años han destacado dos como los más apropiados para el gammagrama cerebral: el <sup>113m</sup>Indio<sup>8</sup> y el <sup>99m</sup>pertecneto. Este último es, con mucho, el más usado en gammagrafía cerebral.

El momento más adecuado para practicar el estudio es de dos a seis horas después de la aplicación del radiofármaco, ya que en estas circunstancias en ocasiones se logran visualizar lesiones que en gammagramas tempranos pasarían inadvertidas.<sup>9</sup>

### Resultados

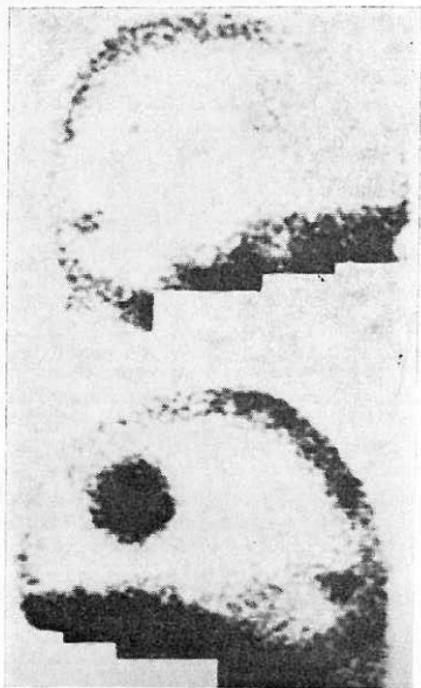
Lo importante para el médico es saber con qué frecuencia un procedimiento como el gammagrama cerebral puede añadir información encaminada a esclarecer el diagnóstico de su paciente.

Es indudable que el principal uso del gammagrama cerebral ha sido el diagnóstico de los tumores cerebrales. La mayor parte de los autores están de acuerdo que con este procedimiento solamente es posible diagnosticar alrededor de 85 por ciento de las neoplasias intracraneales,<sup>9</sup> aun cuando recientemente, al obtener gammagramas tardíos y emplear mejores técnicas, se ha logrado aumentar el porcentaje a 91 ó 92.

En el diagnóstico de los astrocitomas del cerebro, el gammagrama cerebral

aporta resultados muy semejantes a la arteriografía, ya que ambos métodos son muy útiles para el diagnóstico de astrocitomas de los grados III y IV; en cambio, con frecuencia no se visualizan astrocitomas del grado I. En una serie reciente, cuando se usaron ambos procedimientos, se pudo hacer el diagnóstico en 99 por ciento de los casos, en 80 enfermos con astrocitoma del cerebro.<sup>10</sup>

Es indudable que los tumores situados en las regiones supratentoriales pueden ser detectados con mayor facilidad por medio de radionúclidos que los situados en regiones infratentoriales.<sup>11</sup> En cuanto a los meningiomas parasagítales o, en gene-



2 Astrocitoma cerebral en el lóbulo frontal izquierdo.

ral, de la convexidad del cerebro, el gammagrama cerebral es el método ideal para su diagnóstico ya que da mucho mejores resultados que la arteriografía.<sup>12</sup> En casos de lesiones situadas alrededor de la silla turca el diagnóstico por medio de la gammagrafía es difícil.

Cuando se compara el gammagrama cerebral con los procedimientos radiográficos, siempre debe tenerse en cuenta que ambos métodos son complementarios y que no deben ponerse en competencia, pues es cierto que existen lesiones que pueden ser diagnosticadas por los medios radiográficos y que no son visualizadas en la gammagrafía, pero también es cierto lo contrario; por tanto, lo más lógico es emplear ambos con criterio y en esta forma es posible diagnosticar la mayor parte de los tumores intracraneales.

Posiblemente, en un futuro se obtenga mayor especificidad en el diagnóstico gammagráfico de los tumores cerebrales, con el uso de radionúclidos que de manera selectiva sean concentrados por ellos. Se ha usado con este objeto el (<sup>67</sup>Ga) citrato de galio, pero los resultados hasta ahora no parecen ser muy diferentes.<sup>13</sup>

La sencillez del gammagrama cerebral, la ausencia de molestias para el paciente y la carencia de morbilidad lo consagran como el procedimiento inicial, lógico, en todos aquellos casos en los que se sospeche la existencia de un tumor cerebral.

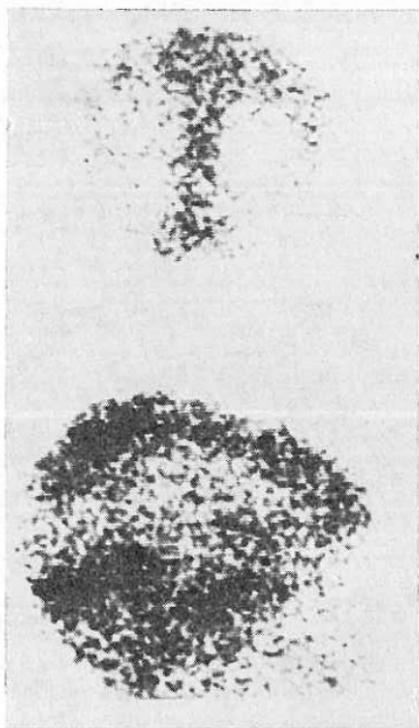
Aunque con menos frecuencia, se ha usado en otros padecimientos del sistema nervioso central. En los accidentes vasculares cerebrales, si se tiene en cuenta la distribución normal de la circulación cerebral y se correlacionan los hallazgos gammagráficos con ésta, puede ser muy útil para conocer la extensión del accidente vascular. También sirve en el diagnós-

tico diferencial entre las hemorragias y las trombosis cerebrales.<sup>14</sup>

El procedimiento es de gran utilidad en el diagnóstico de las enfermedades del espacio subdural, sobre todo en el diagnóstico del hematoma subdural crónico, pues con este procedimiento se puede diagnosticar 91 por ciento de las lesiones que tienen más de 10 días de duración.<sup>15</sup> Recientemente, se han comunicado excelentes resultados, aun en casos agudos, principalmente cuando se emplean métodos dinámicos, que permiten seguir paso a paso la acumulación del material radiactivo.<sup>16, 17</sup>

### Cisternografía

La cisternografía es un procedimiento que en los últimos años ha logrado despertar gran interés; se emplea para el diagnóstico de varios padecimientos del sistema nervioso central.<sup>18</sup> Se efectúa por medio de la inyección subaracnoidea de varios radiofármacos que se mueven al igual que el líquido cefalorraquídeo (LCR). Cuando es inyectado intratecalmente en la región lumbar, el radionúclido alcanza, en condiciones normales, las cisternas basales en menos de una hora y las llena completamente a las 2 horas; de tres a seis horas más tarde se le puede ver en las áreas que corresponden a la cisura de Silvio en ambos lados, y una pequeña porción de él migra hacia la región frontal, entre ambos hemisferios cerebrales, así como llena la cisterna cuadrigémina y magna. En la mitad de los pacientes, a las 6 horas el radionúclido comienza a pasar hacia la convexidad cerebral, y en el estudio que se practica a las 24 horas, el material radiactivo debe verse en la convexidad de los hemisferios cerebrales y concentrado



3 Cisternografía normal 24 horas después de la aplicación intratecal de  $^{131}\text{I}$  albúmina.

como una banda de radiactividad en la región parasagital; para entonces, la actividad debe haber desaparecido de las cisternas basales o encontrarse ahí en muy pequeña cantidad.

La indicación más útil y más conocida de la cisternografía es el diagnóstico de la hidrocefalia.<sup>19</sup> La hidrocefalia obstructiva comunicante o no comunicante, está representada por un aumento del volumen del LCR, que ocurre a consecuencia de que éste no puede escapar al espacio subaracnoideo por obstrucción ventricular o porque su vía de salida en el espacio subaracnoideo está bloqueada o porque no

puede ser absorbido normalmente al sistema venoso. Se sabe que el LCR no solamente es producido en los plexos coroides ventriculares, sino que también se forma en otras partes del sistema nervioso central y que su absorción se lleva a cabo en diversas regiones, pero principalmente en las granulaciones aracnoideas del área parasagital. De esto resulta que el flujo de LCR se establece de los ventrículos al área parasagital y explica por qué al inyectar el radiofármaco intratecalmente, en condiciones normales no aparece éste en el sistema ventricular. En los casos de hidrocefalia comunicante obstructiva con dilatación ventricular, el radionúclido pasa al sistema ventricular y se le identifica fácilmente en los ventrículos laterales.

En la hidrocefalia interna no comunicante, el radionúclido no entra por la obstrucción del propio sistema y la cisternografía puede resultar normal ya que las vías periféricas no necesariamente están afectadas.

En caso de hidrocefalia atrófica primaria, las vías por donde fluye el LCR en el espacio subaracnoideo son más amplias que lo normal, el radiofármaco pasa lentamente y por último se encuentra a lo largo del seno longitudinal superior; en estos casos puede haber reflujo ventricular pasajero. La distinción entre la hidrocefalia comunicante obstructiva y la hidrocefalia atrófica primaria es muy importante, pues en la primera se ha visto que el llevar a cabo un corto circuito entre el sistema ventricular y el sistema venoso, da por resultado una recuperación notable en las condiciones del paciente, no así en el segundo caso, en que aun al derivar la circulación del LCR, por la atrofia cortical establecida, las condiciones del pacien-

te no cambian. Es muy útil conocer el tiempo que permanece la radiactividad dentro de los ventrículos en casos de hidrocefalia comunicante, no sólo para hacer el diagnóstico, sino también para hablar de resultados de tratamiento, o sea, en forma pronóstica ya que entre más tiempo se observe la radiactividad dentro del sistema ventricular, los resultados serán mejores. Aquel caso en que el gammagrama de 48 horas muestra toda la radiactividad dentro del sistema ventricular y ausencia de ésta en el área subaracnoidea de la corteza cerebral, es el de mejor pronóstico al parecer.

Las causas de la hidrocefalia comunicante por bloqueo a la libre circulación del LCR en el espacio subaracnoideo, son múltiples. En nuestro medio, los grupos más numerosos son los de meningitis tuberculosa y cisticercosis cerebral.<sup>20</sup>

La asociación de la cisternografía con el diagnóstico de la hidrocefalia ha sido tan estrecha que muchas veces se olvidan otras de sus aplicaciones que son de lo

más interesante. Recientemente se ha informado de una serie de dos casos con hematoma subdural crónico, en los cuales se practicó cisternografía, habiéndose encontrado anomalías del paso del LCR en el 100 por ciento de los casos;<sup>21</sup> el hallazgo fue una área localizada de captación disminuida, que indicaba la detención o la reducción en el flujo en el espacio subaracnoideo de la convexidad cerebral, donde se encontraba el hematoma.

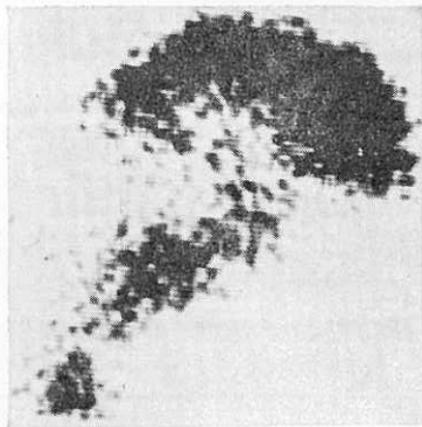
Se ha usado en el diagnóstico de los tumores cerebrales que por su masa impiden el paso libre del líquido cefalorraquídeo.

La cisternografía es de gran utilidad en la detección y la cuantificación de la rinorrea y de la otorrea de LCR. El procedimiento es de estimable valor para poder evaluar si un corto circuito del sistema ventricular al sistema venoso está operando adecuadamente o no.

Se han empleado varios radiofármacos; nuestra experiencia con el uso de albúmina marcada con <sup>131</sup>I, ha mostrado una alta actividad específica y la ausencia de reacciones secundarias de tipo meningítico.

Aun cuando los estudios neumoencefalográficos y la cisternografía con el uso de radioisótopos no son métodos excluyentes, se tiende en los últimos tiempos, a medida que se ha cobrado confianza en el procedimiento y se ha visto su gran utilidad, a usar primero la cisternografía y si definitivamente ésta es normal, obviar el estudio con aire; sólo en casos dudosos se empleará este último, con objeto de aclarar, si es posible, los datos aportados por la primera.

Los radionúclidos han sido usados también para diferentes medidas de flujo sanguíneo cerebral y con objeto de visua-



4 Reflujo ventricular en un caso de hidrocefalia comunicante.

lizar las estructuras vasculares intra y extracraneales. Los estudios cada vez son más prometedores, aunque todavía en la mayor parte de los casos no pueden compararse en detalle a los obtenidos con la arteriografía; sin embargo, se siguen llevando a cabo porque el equipo y los radiofármacos se han ido perfeccionando y pronto, seguramente, los resultados van a ser del todo semejantes a los obtenidos mediante el uso de la arteriografía, siendo el procedimiento con radionúclidos mucho más sencillo y sin riesgos para el paciente.

#### REFERENCIAS

1. Monison, R.T.; Afifi, A.K.; Van Allen, M. y Evans, T.C.: *Scintencephalography for the detection and localization of non-neoplastic intracranial lesions*. J. Nucl. Med. 6:7, 1965.
2. Overton, M.C.; Haynie, T.P. y Snodgrass, S.R.: *Brain scans in non-neoplastic intracranial lesions*. J.A.M.A. 191:87, 1965.
3. Mishkin, F. y Truksa, J.: *The diagnosis of intracranial cysts by means of the brain scan*. Radiology 90:740, 1968.
4. Gold, L.H.A. y Loken, M.K.: *Retrospective evaluation of isotope images of the brain in 852 patients*. Radiology 92:1473, 1969.
5. Davis, D.O. y Potchen, E.J.: *Brain scanning and intracranial inflammatory disease*. Radiology 95:345, 1970.
6. Long, D.M.: *Capillary ultrastructure and the blood brain barrier in human malignant brain tumors*. J. Neurosurg. 32:127, 1970.
7. Di-Chiro, G.; Ashburn, W.L. y Grove, A.S. Jr.: *Which radioisotopes for brain scanning?* Neurology 18:225, 1968.
8. Stern, H.S.; Goodwin, D.A.; Scheffel, U.; Wagner, H.N. Jr. y Kramer, H.H.: <sup>113m</sup>In for blood and brain scanning. Nucleonics 25: 62, 1967.
9. O'Mara, R.E. y Mozley, J.M.: *Current status of brain scanning*. Semin. Nucl. Med. 1:7, 1971.
10. Moreno, J.B. y De Land, F.H.: *Brain scanning in the diagnosis of astrocytomas of the brain*. J. Nucl. Med. 12:107, 1971.
11. De Land, F.H.; James, A.E. Jr. y Wagner, H.N. Jr.: *Patterns for differentiation of posterior fossa neoplasms as detected by brain scans*. Nucl. Med. (Stuttg.) 9:303, 1970.
12. Saver, J.; Fiebach, O.; Orto, H.; Lohr, E.; Strötges, M.W. y Bettag, W.: *Comparative studies of cerebral scintigraphy, angiography and encephalography, for detection of meningiomas*. Neuroradiology 2:102, 1971.
13. Jones, A.E.; Koslow, M.; Johnson, G.S. y Ommaya, A.K.: *Ga-citrate scintigraphy of brain tumors*. Radiology 105:693, 1972.
14. Tow, D.E.; Wagner, H.N. Jr.; De Land, F.H. y North, W.A.: *Brain scanning in cerebral vascular disease*. J.A.M.A. 207:105, 1969.
15. Zingesser, H.L.: *Scanning in diseases of the subdural space*. Semin. Nucl. Med. 1:41, 1971.
16. Gilday, D.L.; Coates, G. y Goldernberg, D.: *Subdural hematoma, what is the role of the brain scanning in its diagnosis?* J. Nucl. Med. 14:283, 1973.
17. Hopkins, G.B. y Kristensen, K.A.B.: *Rapid sequential scintiphotography in the radionuclide detection of subdural hematoma*. J. Nucl. Med. 14:288, 1973.
18. Harbert, H.C.: *Radionuclide cisternography*. Semin. Nucl. Med. 1:90, 1971.
19. James, A.E.; New, P.F.J.; Heinze, R.; Hodges, J. y De Land, F.H.: *A cisternographic classification of hydrocephalus*. Amer. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 115: 39, 1972.
20. Nava, M.; Gómez, F. y Loredó, C.: *Cisternografía en el diagnóstico de la hidrocefalia comunicante*. Rev. Biol. Med. Nuclear 2:189, 1970.
21. Rinaldi, I.; Harris, W.O. y Di-Chiro, G.: *Radionuclide cisternography in subdural hematoma*. Radiology 105:597, 1972.

## IV EMPLEO DE LOS RADIONUCLIDOS EN EL ESTUDIO FUNCIONAL Y MORFOLOGICO DEL HIGADO

ALFREDO CUARÓN-SANTISTEBAN \*

Las múltiples funciones del hígado han atraído siempre la atención de los investigadores. En este órgano se cumplen numerosos procesos bioquímicos que incluyen la síntesis, el almacenamiento y el catabolismo de una gran variedad de compuestos orgánicos esenciales. La célula hepática cumple con la importante función de desintoxicar al organismo, mediante la inactivación metabólica de las diversas sustancias por medio de su conjugación con el ácido glucurónico, los sulfatos o la cisteína. Así mismo, produce y excreta los ácidos biliares, esenciales para la digestión y absorción de las grasas en el intestino.

El otro componente celular del hígado, la célula de Kupffer, constituye la base del sistema reticuloendotelial, cuya principal función es la desintoxicación mediante la fagocitosis. En esta célula se metabolizan los pigmentos hemáticos para formar la bilirrubina y se suceden los primeros pasos en la formación de los anticuerpos.

Ambos tipos de células requieren de un aporte adecuado de sangre para realizar sus funciones. De ahí que cualquier trastorno que provoque alteraciones en el flujo sanguíneo hepático, afecte por igual a todas las funciones de este órgano.

Hace varios decenios el empleo de los radionúclidos causó una verdadera revolución en la bioquímica, pues por primera

vez hicieron posible el estudio de los diferentes ciclos metabólicos y demostraron en forma práctica la ley de la homeostasis, que hasta entonces era sólo una idea subjetiva. La misma revolución causó su inclusión en la metodología clínica, pues hizo posible estudiar *in vivo*, en seres humanos, los procesos fisiológicos y bioquímicos que hasta entonces habían sido sólo investigados en el animal de experimentación. La posibilidad de marcar con diferentes radionúclidos a diversas sustancias de importancia biológica, inició nuevas rutas en el campo de la investigación medicobiológica.

La instrumentación nuclear actual permite seguir el paso de los colorantes radiactivos por las diferentes estructuras orgánicas, al ser excretados por la célula hepática hacia la vesícula biliar y al intestino, ofreciendo información muy valiosa acerca del estado de la función hepática y de la permeabilidad de las vías biliares.

Los coloides radiactivos constituyen un instrumento de gran utilidad para investigar la función del sistema reticuloendotelial hepático y para cuantificar el flujo sanguíneo de este órgano.

El hígado es un órgano de difícil acceso a la exploración clínica. Por un lado, su situación bajo las costillas impide su exploración manual y visual. Por el otro, su densidad es insuficiente para ofrecer una imagen radiológica satisfactoria. Los radionúclidos ofrecen la posibilidad de adquirir información muy valiosa acerca de la morfología y de la capacidad funcional

\* Departamento de Medicina Nuclear. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

de cada una de las regiones hepáticas, mediante los procedimientos centelleográficos. Es por ello que la centelleografía hepática constituye el avance más importante logrado en los últimos años en el campo de la exploración clínica del hígado. Las técnicas de exploración del hígado mediante radionúclidos se distinguen por su relativa sencillez, su especial sensibilidad y por no presentar morbilidad y, mucho menos, mortalidad.

#### *Pruebas de función hepática y estudios de permeabilidad biliar*

En 1955, Taplin y colaboradores<sup>1</sup> marcaron con <sup>131</sup>I al rosa de Bengala, colorante que es extraído de la sangre por el hepatocito para su excreción hacia el colangio- lo y su eliminación por vía biliar hacia el intestino, de donde no se reabsorbe.<sup>2-4</sup> El sistema reticuloendotelial no toma parte en su concentración hepática; en condiciones normales no existe excreción renal de este compuesto.

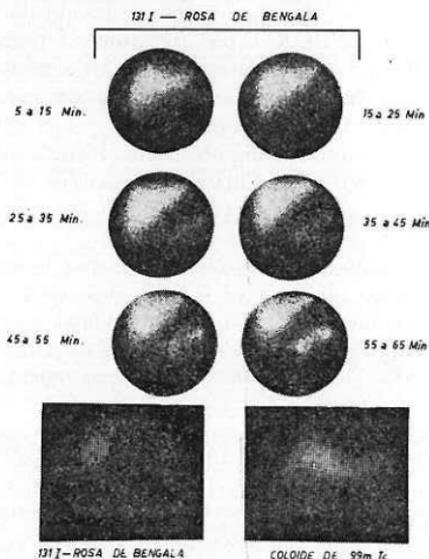
La velocidad a la cual se realiza la depuración sanguínea del rosa de Bengala depende del flujo sanguíneo hepático, de la capacidad funcional del hepatocito y de la permeabilidad de las vías biliares.

*Metodología:* Se ha publicado una gran variedad de procedimientos para obtener información acerca de la función hepática y de la permeabilidad de las vías biliares mediante el empleo del rosa de Bengala radiactivo. Estos procedimientos incluyen la obtención de la curva de concentración y excreción hepática del radiocolorante mediante un detector externo,<sup>2, 4-8</sup> la medición de la velocidad de desaparición del radiocolorante de la sangre mediante la estimación de la radiactividad en muestras de sangre tomadas en forma secuencial<sup>9-12</sup>

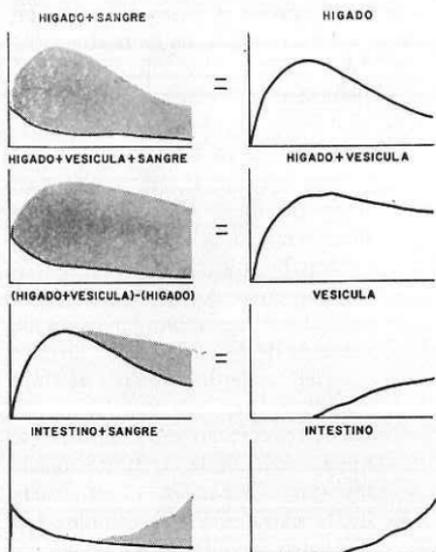
o la medición de la radiactividad en espacios vasculares extrahepáticos mediante detectores externos<sup>7, 13-19</sup> y, finalmente, la estimación del paso del radiocolorante hacia el intestino, también con un detector externo colocado sobre el abdomen.<sup>20-23</sup>

En 1965, Eyler y colaboradores<sup>24</sup> propusieron la obtención de imágenes centelleográficas del hígado y del abdomen, 20 minutos, 6 horas y 24 horas después de la administración endovenosa de <sup>131</sup>I rosa de Bengala.

En la actualidad, los avances en la instrumentación de la medicina nuclear permiten obtener información más precisa y objetiva. La cámara de centelleo ofrece la posibilidad de obtener una secuencia de imágenes que muestran el paso del colorante radiactivo por las diferentes estructuras orgánicas inmediatamente después de su administración endovenosa. Esta



1



2

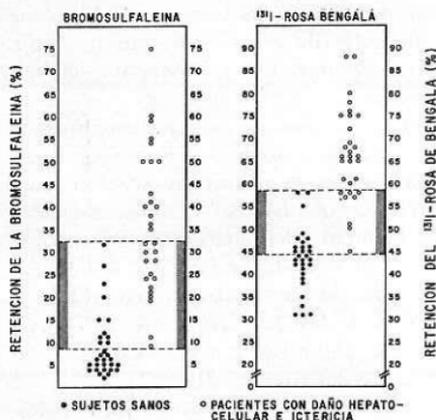
información se puede almacenar en una cinta de video, a partir de la cual y mediante la selección electrónica de áreas de interés, se puede obtener la información cuantitativa necesaria (figs. 1 y 2).

La figura 1 muestra las imágenes obtenidas en forma secuencial, con exposición de diez minutos cada una de ellas, después de la administración del radiocolorante a un paciente cuyo centelleograma hepático mostraba un defecto de concentración en la región central del lóbulo hepático derecho. La máxima concentración hepática se observó a los 25 minutos, mostrando una imagen hepática con características normales. A partir de los 25 minutos, se observó un aumento constante de radiactividad en el sitio preciso donde se había detectado el defecto de concentración con el coloide de  $^{99m}\text{Tc}$  y el paso gradual de la radiactividad

hacia el intestino. La imagen inferior izquierda muestra la representación digital, en la que se observa mayor radiactividad en la región central del lóbulo hepático derecho. Esta zona, como se demostró posteriormente con un estudio colangiográfico, correspondía a la vesícula biliar que se encontraba empotrada en el lecho del lóbulo derecho. El defecto de concentración observado en el centelleograma con coloides radiactivos (imagen inferior derecha) era causado por la compresión vesicular sobre esta región.

Al seleccionar las áreas de interés, se obtuvieron, a partir de la información almacenada en la cinta de video, las curvas de radiactividad en relación al tiempo, en el hígado, en la vesícula y en el intestino (fig. 2).

Con el fin de obtener información cuantitativa acerca del estado de la función del hepatocito, acostumbramos tomar muestras de sangre 5 y 30 minutos después de la administración endovenosa del radiocolorante, para estimar la retención sanguínea de éste (fig. 3). Los resultados



3

logrados con este procedimiento<sup>10</sup> han llevado a concluir, al igual que otros autores,<sup>11</sup> que los procedimientos que emplean rosa de Bengala radiactiva poseen un mayor valor clínico en el estudio de la función hepática, en comparación al método colorimétrico para estimar la retención sanguínea de la bromosulfaleína. Su valor se acrecenta cuando el paciente sufre ictericia, puesto que sus resultados no se alteran, como los de la bromosulfaleína, por el tinte icterico del suero.

### *Estudio del flujo sanguíneo hepático*

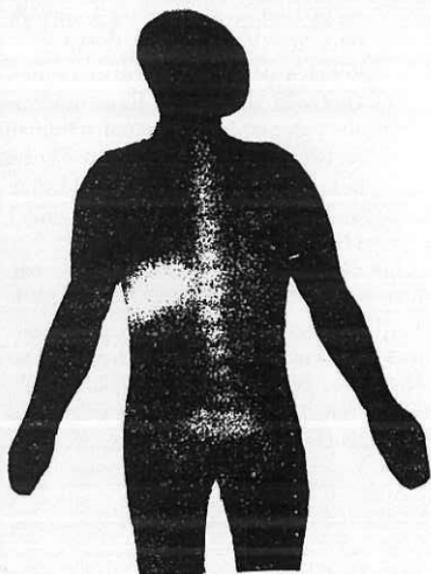
Las células del sistema reticuloendotelial, que se localizan principalmente en el hígado, en el bazo y en la medula ósea, son capaces de extraer, mediante fagocitosis, las partículas coloidales presentes en la sangre circulante. Como estas partículas se acumulan preferentemente en las células de Kupffer que rodean a los sinusoides hepáticos, la velocidad de desaparición sanguínea de un coloide radiactivo administrado por vía endovenosa, puede ser empleada como un índice del flujo sanguíneo en los sinusoides. Se sobreentiende que para ello es necesario que no exista un daño grave que provoque una disfunción de las células de Kupffer.

*Coloides radiactivos.* Se han utilizado numerosos coloides radiactivos. Entre ellos se puede mencionar al <sup>32</sup>P fosfato crómico coloidal,<sup>25</sup> al <sup>108</sup>Au coloidal,<sup>26</sup> a la albúmina del suero humano marcada con <sup>131</sup>I y desnaturalizada al calor,<sup>27</sup> al sacarato de hierro marcado con <sup>59</sup>Fe,<sup>28</sup> a las partículas de <sup>198</sup>Au cubiertas de plata,<sup>29</sup> al fosfato crómico marcado con <sup>51</sup>Cr<sup>30</sup> y los coloides del <sup>99m</sup>Tc.<sup>31</sup>

Los procedimientos que utilizan coloides radiactivos para cuantificar al flujo

sanguíneo hepático se basan en varias hipótesis cuya validez se ha demostrado:

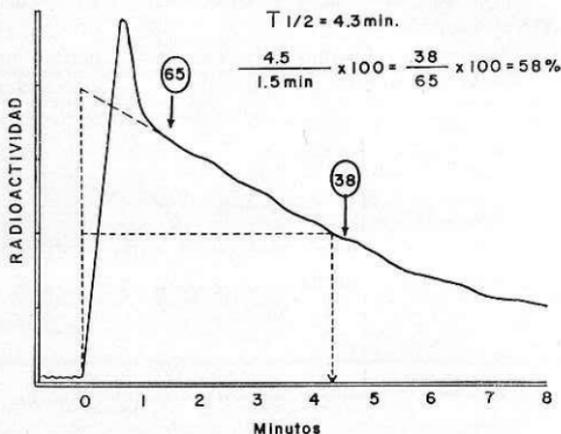
1. La extracción del coloide es completa en su primer paso por los sinusoides hepáticos.
2. La eficiencia de la extracción hepática de los coloides no se altera en los padecimientos del hígado. La única excepción a esta regla es la cirrosis hepática, en la cual las fistulas internas de Eck impiden que todo el coloide administrado circule a través de los sinusoides. En este caso, el resultado es menor al flujo sanguíneo hepático real, a no ser que, para corregir los resultados, se mida, mediante la cateterización de las venas hepáticas, la eficiencia de la extracción del coloide. Las partículas coloidales que no tienen la oportunidad de pasar por los sinusoides y por lo tanto, de ser fagocitadas por las células de Kupffer, serán concentradas por el sistema reticuloendotelial extrahepático (fig. 4).
3. Los radiocoloides no son fagocitados por el sistema reticuloendotelial extrahepático durante la primera fase de la curva de su desaparición sanguínea. Esto es cierto en los sujetos sanos, pero el equilibrio se rompe en los pacientes con padecimientos hepáticos que se acompañan de una marcada reducción del flujo sanguíneo hepático<sup>32-34</sup> o en los pacientes que presentan un aumento en el flujo sanguíneo de la medula ósea, cuando ésta es hiperactiva<sup>33, 35</sup> (figura 4).
4. La mezcla de las partículas del radiocoloide con la sangre es completa antes de su arribo al hígado.



*Metodología.* La metodología empleada se basa en la obtención de la curva de la desaparición sanguínea de la radiactividad mediante un detector externo dirigido hacia algún espacio vascular importante (fig. 5), después de la administración endovenosa del radiocoloide. Los resultados pueden expresarse diversamente:

1. Se dibuja la curva en papel semilogarítmico para aislar su componente exponencial más rápido, que representa la desaparición sanguínea del radiocoloide. Se calcula el tiempo necesario para que la radiactividad disminuya a la mitad ( $T_{1/2}$ ). Al dividir 0.693 entre la  $T_{1/2}$  se obtiene la constante de la velocidad de desaparición ( $k$ ), que se expresa en porcentaje de la dosis que desaparece de la sangre por minuto. El flujo sanguíneo hepático se calcula multiplicando la constante  $k$  por el volumen sanguíneo circulante, estimado por medio de la dilución de la albúmina marcada con  $^{125}\text{I}$  en el torrente sanguíneo.<sup>36</sup>

5. La velocidad de la concentración hepática del radiocoloide es independiente del número de partículas coloidales administradas.



**Cuadro 1** Índice de retención sanguínea del  $^{198}\text{Au}$  coloidal en individuos sanos y sujetos con padecimientos hepáticos diversos

Cuadro clínico	No. de casos	Promedio	Desviación estándar	Variabilidad
Sujetos sanos	116	61.5	6.2	45 - 75
Obstrucción biliar extrahepática	28	62.1	5.7	50 - 75
Hepatitis aguda	19	65.3	8.0	50 - 85
Tumores hepáticos	54	67.4	9.4	50 - 95
Cirrosis compensada	54	75.6	10.9	50 - 100
Cirrosis descompensada	35	85.4	7.8	70 - 100

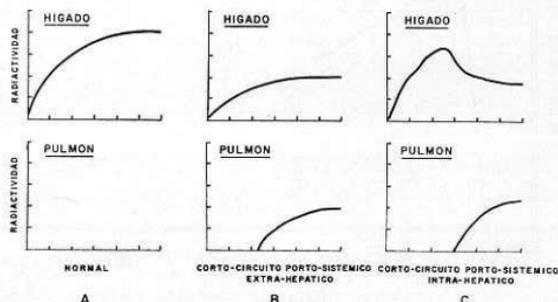
2. Taplin y col.<sup>37</sup> prefieren evitar las complicaciones del cálculo exponencial y se concretan a estimar el tiempo medio de la desaparición sanguínea del radiocoloide ( $T_{1/2}$ ) directamente de la curva de radiactividad, registrada por un detector colocado sobre la región temporal del sujeto (fig. 5).
3. Nosotros preferimos utilizar el método preconizado por Rosenthal,<sup>38</sup>

en el cual se obtiene un índice de retención sanguínea del  $^{198}\text{Au}$  coloidal a partir de su curva de desaparición sanguínea. Este índice se obtiene dividiendo la radiactividad registrada a los 4.5 minutos entre la radiactividad observada al minuto y medio (4.5 min/1.5 min) (fig. 5).

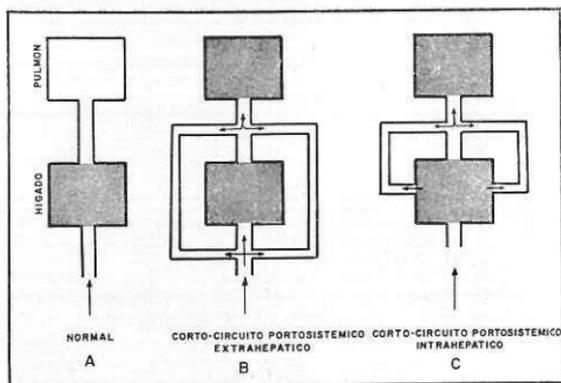
Los resultados con este simple procedimiento son satisfactorios, como se puede comprobar en el cuadro 1, ya que existe gran diferencia entre los índices de retención sanguínea del  $^{198}\text{Au}$  coloidal obtenidos en sujetos sanos y los calculados en pacientes cirróticos.

#### *Estimación de cortocircuitos portosistémicos*

Ueda y col.<sup>39</sup> estiman la magnitud de los cortocircuitos portosistémicos mediante la inyección intraesplénica de macroagregados de albúmina marcada con  $^{131}\text{I}$  y el registro simultáneo de la radiactividad hepática y pulmonar, con la obtención posterior de imágenes centelleográficas de ambos órganos (figs. 6 y 7). En los sujetos con circulación portal normal, las imágenes centelleográficas muestran acumulación del radiofármaco sólo en el hígado



6



y el bazo. Cuando existen cortocircuitos portosistémicos extra o intrahepáticos, se observa la desviación de una fracción de los macroagregados hacia la circulación pulmonar, donde son atrapados por el lecho capilar.

Hofer y col.<sup>40</sup> concluyeron que la esplenoportocentelleografía es de mayor sensibilidad que el examen radiológico, puesto que permite estimar el volumen de sangre desviado de la circulación portal hacia la sistémica. Nakamura y col.<sup>41</sup> confirmaron, en animales con lesiones hepáticas experimentales, la utilidad y sensibilidad del procedimiento.

#### *Estudio morfológico del hígado*

Desde su aparición en el campo clínico,<sup>42</sup> la centelleografía hepática se ha convertido en un método de gran importancia para el diagnóstico y localización de las lesiones ocupativas de este órgano, tales como tumores primarios<sup>43</sup> o secundarios,<sup>44</sup> quistes<sup>45</sup> y abscesos piógenos<sup>46</sup> o amibianos.<sup>47-56</sup> Al mismo tiempo, ha demostrado ser un procedimiento sencillo y

rápido, que no expone al paciente a peligros o molestias especiales.

Numerosas evaluaciones de este procedimiento han demostrado que en forma aislada, su eficiencia diagnóstica es superior a la de los estudios clínicos de laboratorio,<sup>49, 57, 58</sup> de las pruebas de función hepática,<sup>58, 59</sup> de la biopsia por punción<sup>59</sup> y de los estudios radiológicos simples,<sup>59</sup> y muy similar a la de los métodos radiológicos más modernos y complejos como son la esplenoportografía<sup>55, 56</sup> y la angiografía selectiva del tronco celiaco,<sup>60, 61</sup> a los cuales supera por su sencillez y ausencia de morbilidad.

Sin embargo, la centelleografía convencional, efectuada con coloides radiactivos (<sup>198</sup>Au, <sup>99m</sup>Tc, <sup>113m</sup>In), sólo nos ofrece una imagen de la distribución del sistema reticuloendotelial hepático con capacidad funcional y de fagocitar a las partículas coloidales. Cualquier lesión ocupativa, con destrucción o reemplazamiento de este tejido, se revelará en el centelleograma como un defecto de concentración, independientemente de su naturaleza. Así mismo, cualquier falla funcional regional

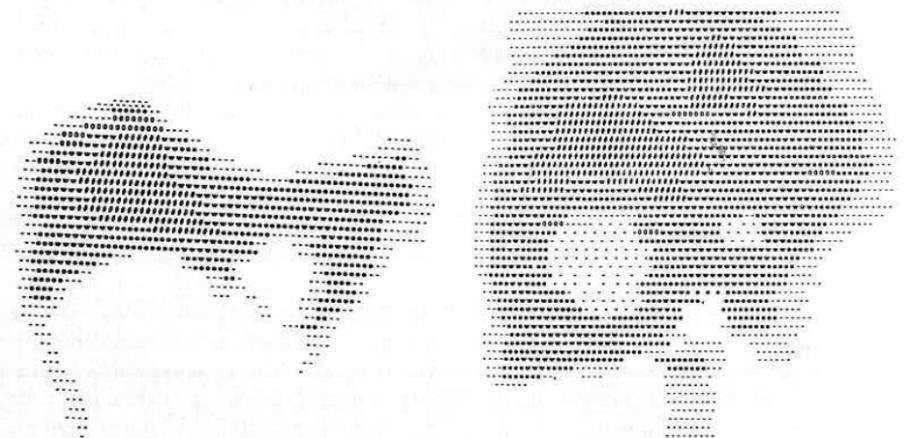
Cuadro 2 Patrones de distribución de los radiofármacos del  $^{113m}\text{In}$  en las lesiones hepáticas

Tipo de lesión	Interior de la lesión		Periferia de la lesión	
	Coloide	Iónico	Coloide	Iónico
Absceso amibiano agudo	0	0	0	+++ a ++++
Absceso amibiano crónico	0	0	0	+ a ++
Quiste	0	0	0	+ a ++
Nódulo de regeneración	0	0	0	+ a ++
Hematoma calcificado	0	0	0	+ a ++
Tumor primario	0 a +	++ a +++	0 a +	++ a +++
Tumor metastásico	0 a +	++ a +++	0 a +	++ a +++
Hemangioma	0	++++	++++	++ a +++

del reticuloendotelio hepático, aparecerá también como un defecto de concentración. Sin embargo, el centelleograma hepático ofrece información muy valiosa acerca de la forma, el tamaño y la posición del órgano, y acerca de la forma, el número y la posición de las lesiones ocupativas del mismo. Esta imagen, cuando se interpreta en relación a la sintomatología y signología clínica que presenta el paciente, es suficiente para fincar un diagnóstico en la mayor parte de los casos.

Uno de los mayores avances logrados en el capítulo de la centelleografía hepática lo constituye el empleo de cloruro de  $^{113m}\text{In}$  para obtener imágenes de la distribución del espacio vascular hepático; método introducido a la clínica, en forma independiente, por Cuarón<sup>62-71</sup> y por Lubin,<sup>72</sup> con el fin de obtener información diferencial entre las diversas lesiones que afectan al hígado. Esta diferenciación se puede lograr comparando las imágenes obtenidas mediante la administración de radiocoloides, que muestran la distribución del reticuloendotelio capaz de fago-

8



citar las micelas radiactivas, con las imágenes logradas después de la administración endovenosa de cloruro de  $^{113m}\text{In}$  en forma iónica ( $\text{pH}$  1.5-1.7), radiofármaco que se une a la transferrina del suero y permanece circulando en el espacio vascular. Esta comparación incluye los cambios que se observan tanto en el interior como en la periferia del defecto de concentración del radiocoloide (cuadro 2).

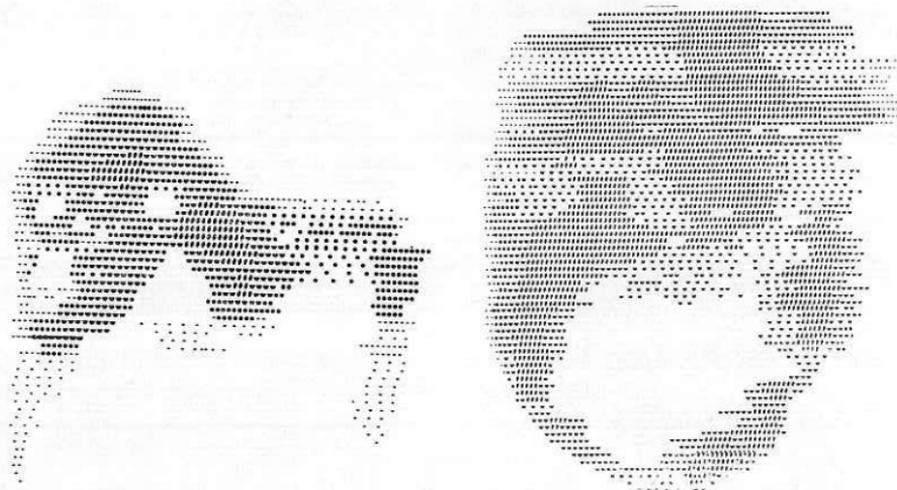
a) *Absceso hepático ambiano agudo.* La administración de  $^{113m}\text{In}$ -cloruro no cambia el nivel de la radiactividad en el interior de la lesión, lo que comprueba la ausencia de vasos sanguíneos en su interior. Sin embargo, en la periferia de la lesión aumenta notablemente la radiactividad, disminuyendo el tamaño del defecto de concentración, debido a los procesos hiperémicos en el tejido vecino al absceso, que interfieren con su actividad fagocitaria (fig. 8). Cuando el absceso se localiza cerca de la superficie del órga-

no, la centelleografía con radiocoloides no provee información real acerca de la forma y del tamaño de la lesión debido al proceso que interfiere con la fagocitosis en el tejido que la rodea. Esta información es de particular importancia cuando el absceso se encuentra en la superficie inferior del órgano, por el peligro de su ruptura espontánea hacia la cavidad abdominal. En estos casos, el cloruro de  $^{113m}\text{In}$  marca el espacio vascular de la región alrededor del absceso, enmarcando y definiendo perfectamente los límites de la lesión.

b) *Absceso ambiano crónico.* En estos casos, el nivel de radiactividad no cambia al administrar cloruro de  $^{113}\text{In}$ , puesto que en su interior no existen vasos sanguíneos y no hay hiperemia en la periferia.

c) *Quiste.* No se observan cambios en el nivel de la radiactividad en el interior

9



de la lesión debido a la ausencia de vasos sanguíneos. Se observa muy poca radiactividad en la región periférica de la lesión a causa de la pobre vascularización, resultado de la elongación de los vasos sanguíneos en estas regiones. Esta radiactividad es menor a la que se observa en los abscesos agudos, pero es suficiente para informar acerca del tamaño real del quiste (fig. 9).

d) *Tumores primarios y metastásicos.* Se observa aumento del nivel de radiactividad en el interior de la lesión, que generalmente no llega a alcanzar el nivel de radiactividad en el resto del órgano. Este aumento de radiactividad es proporcional al grado de vascularización del tumor, el cual es generalmente menor que el del tejido hepático sano. Esto explica también los casos en los que no se observa este aumento de radiactividad en el interior de la lesión, los cuales corresponden a tumores poco vascularizados y que representan 30 por ciento de nuestra casuística (fig. 10).

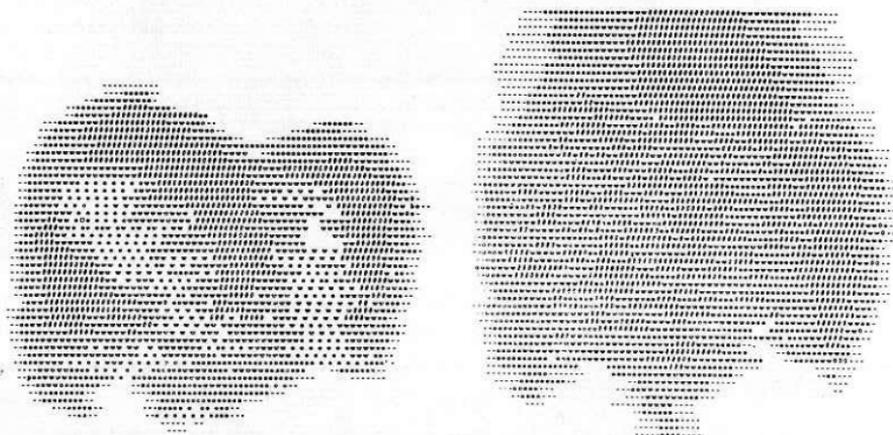
En estos casos, en los que el estudio diferencial es negativo, acostumbramos realizar un centelleograma tardío, seis horas después de la administración del cloruro de  $^{113m}\text{In}$ , puesto que hemos observado que los tumores concentran este radiofármaco en forma aparentemente selectiva aunque lenta.<sup>73</sup>

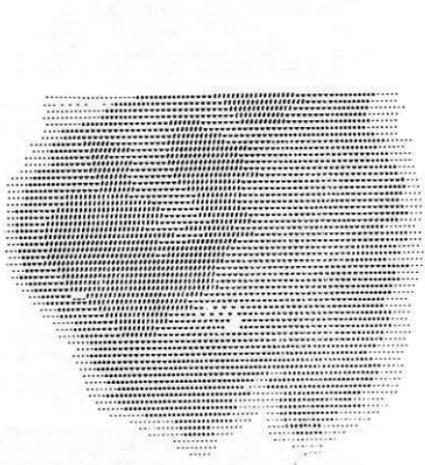
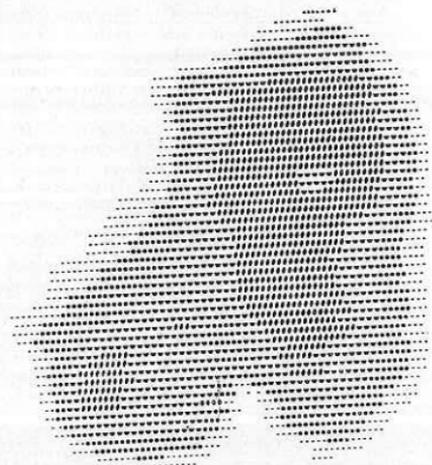
e) *Hemangioma hepático.* Se observa una gran elevación del nivel de radiactividad en el interior de la lesión, aun mayor que la radiactividad observada en el resto del tejido hepático sano (fig. 11).

### Tomografía centelleográfica del hígado

Dos de las causas de resultados falsamente negativos de la centelleografía hepática convencional en cuanto a la localización de las lesiones ocupativas del hígado son debidas a que la lesión se encuentre fuera del plano focal del sistema detector, o a que una gruesa capa de tejido funcionante capaz de concentrar al radiofármaco se interponga entre la lesión y el detector, como sucede frecuentemente cuando una lesión pequeña se encuentra situada en la

10

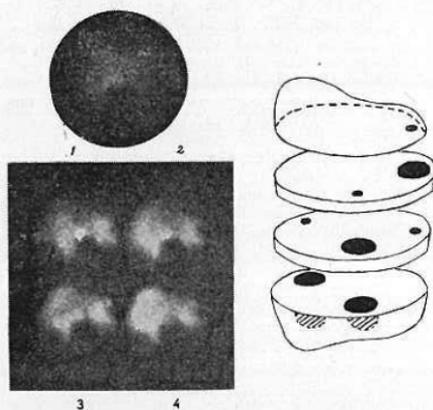




región central del lóbulo derecho. Así mismo, cuando aparece un defecto de concentración en el lóbulo izquierdo es imposible, mediante la centelleografía convencional, determinar si se encuentra en las regiones anteriores o posteriores.

Recientemente, Cuarón y col.<sup>74, 75</sup> presentaron un trabajo preliminar encamina-

do a evaluar la utilidad clínica del sistema tomográfico diseñado originalmente por Muehllhehner.<sup>76</sup> Si bien la experiencia de este grupo aún es pequeña, sus resultados son optimistas y prometedores. La obtención simultánea de imágenes que muestran la distribución del radiofármaco en cuatro planos situados a diversas distancias de la cubierta de la cámara de centelleo, permite localizar con mayor precisión la situación de la lesión intrahepática en relación a las tres dimensiones, lo que puede evitar la necesidad de obtener las tres proyecciones usuales del hígado con el consiguiente ahorro de tiempo (fig. 12).



12

MEDICINA NUCLEAR

#### REFERENCIAS

1. Taplin, G.V.; Meredith, O.M. y Kade, H.: *The radioactive (<sup>131</sup>I tagged) Rose Bengal test of liver function using external gamma-ray scintillation techniques*. J. Lab. Clin. Med. 45:655, 1955.
2. Richman, A. y Jacobs, W.: *The radioactive (<sup>131</sup>I) Rose Bengal test of liver function*. J. Mt. Sinai Hosp. 27:600, 1960.
3. Taplin, G.V.; Meredith, O.M.; Kade, H.; Westover, J.L.; Hansen, R.A. y Bennett, L.R.:

- The radioactive ( $I^{131}$ ) Rose Bengal liver uptake-excretion test. Its use in the evaluation of liver function.* Proc. Int. Conf. Peaceful Uses of Atomic Energy. Nueva York, Naciones Unidas, 1956, vol. 10, p. 355.
4. Brown, C.H. y Glasser, O.: *Radioactive Rose Bengal liver function test.* J. Lab. Clin. Med. 48:454, 1956.
  5. Taplin, G.V.; Meredith, O.M. y Kade, H.: *Development of radioactive isotope tracer test for the differential diagnosis of jaundice.* J. La. State Med. Soc. 109:255, 1957.
  6. Cohn, E.D.; Zagerman, J.; Sklaroff, D.M. y Tumen, H.J.: *The use of Rose Bengal as a test in the differential diagnosis of jaundice.* Amer. J. Gastroenterol. 28:621, 1957.
  7. Cuarón, A.; Landa, L. y Sepúlveda, B.: *El hepatograma funcional en el diagnóstico diferencial de las ictericias.* Rev. Gastroenterol. Méx. 31:339, 1966.
  8. Mena, I.; Kivel, R.; Mahoney, P.; Mellinkoff, S.M. y Bennett, L.R.: *A new method for increasing the sensitivity of the Rose Bengal  $I^{131}$  liver function test with the use of bromosulphalein.* J. Lab. Clin. Med. 54:167, 1959.
  9. Dyrbye, M.O. y Christensen, L.K.: *Clinical value of the radioactive Rose Bengal liver function test.* Acta Med. Scand. 167:239, 1960.
  10. Gordon, F.; Cuarón, A.; Sepúlveda, B. y Landa, L.: *La depuración hepática del rosa de Bengala radiactivo como prueba del funcionamiento hepático.* Rev. Gastroenterol. Méx. 34:259, 1969.
  11. Uthgenannt, H.; Dahl, P. y Piening, O.: *Comparative studies with radioactive Rose Bengal and the bromosulphalein test.* Deutsche Med. Wchenschr. 91:211, 1966.
  12. Ackerman, N.B. y McAfee, A.S.: *Malignant obstructive jaundice as detected by levels of Rose Bengal in the blood after twenty-four hours.* Surg. Forum 12:381, 1961.
  13. Nordyke, R.A.; Bland, W.H.: *Blood disappearance of radioactive Rose Bengal. Rapid simple test of liver function.* J.A.M.A. 170: 1159, 1959.
  14. Taplin, G.V.; Meredith, O.M.; Kade, H.; Winter, C.C. y Johnson, A.D.: *New radio-diagnostic techniques for investigating parenchymal and obstructive liver and kidney diseases.* Proc. Second U.N. Int. Conf. Peaceful Uses of Atomic Energy, Nueva York, Organización de Naciones Unidas, 1956, vol. 26, p. 136.
  15. Bland, W.H. y Nordyke, R.A.: *The blood disappearance of radioactive Rose Bengal. A rapid simple test of liver function.* Clin. Res. Proc. 5:40, 1957.
  16. Taplin, G.V.; Hayashi, J.; Johnson, D.E. y Dore, E.: *Liver blood flow and cellular function in hepatobiliary disease. Tracer studies with radiogold and Rose Bengal.* J. Nucl. Med. 2:204, 1961.
  17. Antognetti, L.; Ferrini, C. y Bestagno, M.: *Aspetti applicativi dei radioisotopi della semiologia funzionale del fegato e dell'apparato gastroenterico.* Min. Nucl. 4:37, 1960.
  18. MacIntyre, W.J.; Christie, J.H.; Koch-Weser, D. y Gómez Crespo, G.: *The ratio of colloidal gold-Rose Bengal clearance as a differential measurement of impaired hepatic function.* En: *Radioactive Isotope in Klinik und Forschung*, Fellinger, K. y Hofer, R. (Eds.). Munich, Urban und Schwarzenberg, 1963, vol. 5, p. 378.
  19. Lushbaugh, C.C.; Kretschmar, A. y Gibbs, W.: *Liver function measured by the blood clearance of Rose Bengal- $I^{131}$ : A review and a model based on compartmental analysis of changes in arm, blood and liver radioactivity.* En: *Dynamic clinical studies with radioisotopes*. Kniseley, R.M.; Tauxe, W.N. y Anderson, E.B. (Eds.). U.S. Atomic Energy Commission/Division of Technical Information, Oak Ridge, 1963.
  20. Nordyke, R.A. y Bland, W.H.: *The differential diagnosis of biliary tract obstruction with radioactive Rose Bengal.* J. Lab. Clin. Med. 51:565, 1958.
  21. Kellers Hon, C.; Desgrez, A.; Caroli, J. y Delaloye, B.: *Rose Bengal marquee. Epreuve dynamique a doses traçantes. Sa valeur dans le diagnostic des icteres.* Rev. Int. Hepat. 10:1103, 1960.
  22. Schuman, B.M.; Reynolds, W.A. y Eyler, W.R.: *The limitations of the  $I^{131}$ -Rose Bengal liver function test in the differential diagnosis of jaundice.* Gastroenterology 45: 73, 1963.
  23. Shapp, H.L.; Krivit, W. y Lowman, J.T.: *Diagnosis of complete extrahepatic obstruction by Rose Bengal ( $I^{131}$ ).* J. Pediat. 70: 46, 1967.
  24. Eyler, W.R.; Schuman, B.M.; Dusault, L.A. y Hinson, R.E.: *Radioiodinated Rose Bengal liver scan as an aid in differential diagnosis of jaundice.* Amer. J. Roentgenol. 94:469, 1965.
  25. Dobson, E.L.: *A method for measuring liver circulation rate using chromic phosphate and the dye T-1824.* Tesis, Universidad de California, 1946.
  26. Vetter, H.; Falkner, R. y Neumayr, A.: *The disappearance of colloidal radiogold from the circulation and its application to the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic subjects.* J. Clin. Invest. 33:1594, 1954.
  27. Halpern, B.N.; Bizzio, G.; Benacerraf, B.; Stiffel, C. y Hillmand, B.: *Cinétique de la phagocytose d'une serumalbumine humaine spécialement traitée et radiomarquée et son application à l'étude de la circulation hépatique chez l'homme.* C.R. Soc. Biol. 150:1307, 1956.
  28. Fellinger, K.; Gisinger, E. y Vetter, H.: *Der Stoffwechsel des  $Fe^{59}$ -markierten kolloidalen Eisensaccharates beim Menschen.* En: *Radio-*

- aktive Isotope in Klinik und Forschung*. Fellingner, K. y Vetter, H. (Eds.). Munich, Urban und Schwarzenberg, 1956, vol. 11, p. 13.
29. Razzak, H.A. y Wagner, H.N.: *Measurement of hepatic blood flow by colloidal gold clearance*. J. Appl. Physiol. 16:1133, 1961.
  30. Schapiro, R.L.; MacIntyre, W.J. y Schapiro, D.I.: *The effect of homologous and heterologous carrier on the clearance of colloidal material by the reticuloendothelial system*. J. Lab. Clin. Med. 68:286, 1966.
  31. Haas, J.P.; Brod, K.H. y Schmitt, K.J.: *Zur Szintigraphie und Durchblutungsmessung der Leber mit einem <sup>99m</sup>Tc-Kolloid*. Deutscher Röntgenkongress, Baden-Baden, 1964.
  32. Rankin, J.G.; Playcust, M.R. y Beal, R.W.: *Significance of alterations in extraction and distribution of colloidal chromic phosphate in patients with liver disease*. J. Lab. Clin. Med. 58:920, 1961.
  33. Hofer, R. y Egert, H.: *Radiogoldverteilung im Knochenmark*. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 19:36, 1963.
  34. Kellershon, C.: *Discussion remark*. En: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*. Fellingner, K. y Höfer, R. (Eds.). Munich, Urban und Schwarzenberg, 1963, vol. 5, p. 358.
  35. Larsson, G.: *Discussion remark*. En: *Medical radioisotope scanning*. O.I.A.E. Viena, 1959, p. 117.
  36. Davis, J.W.L.: *Blood volume studies*. En: *Radioisotopes in medical diagnosis*. Belcher, E.H. y Vetter, H. (Eds.). Londres, Butterworth & Co., 1971, p. 319.
  37. Taplin, G.V.; Hayashi, J.; Johnson, D.E. y Dore, E.K.: *Liver blood flow and reticuloendothelial system studies with radiocolloids*. En: *Dynamic clinical studies with radioisotopes*. Kniseley, R.M.; Tauxe, W.N. y Anderson, F.B. (Eds.). U.S. Atomic Energy Comm./Div. Technical Information, Oak Ridge, 1964, p. 285.
  38. Rosenthal, L.: *Application of colloidal radiogold and radioiodinated Rose Bengal in hepatobiliary disease*. Amer. J. Roentgenol. 107:561, 1967.
  39. Ueda, H.; Kitani, K.; Kameda, H.; Yamada, H. e Ito, M.: *Detection of hepatic shunts by use of macroaggregated albumin-<sup>131</sup>I*. Gastroenterology 52:480, 1967.
  40. Hofer, R.; Ogris, F. y Pfeiffer, G.: *Splenoportoscintigraphy to demonstrate portosystemic shunts*. J. Nucl. Med. 9:624, 1968.
  41. Nakamura, T.; Nakamura, S.; Suzuki, O.; Aikawa, T.; Onodera, A. e Iida, H.: *Measurement of intrahepatic shunted blood flow by means of heat-denatured radioiodinated serum albumin in experimental hepatic injuries*. Angiology 20:502, 1969.
  42. Stirret, L.A.; Yuhl, E.T. y Libbey, R.L.: *New technique for diagnosis of carcinoma metastatic to the liver*. Surg. Gynec. Obstet. 96:210, 1953.
  43. Chiang, T.C. y Chen, K.Y.: *Radioisotope scanning in primary carcinoma of liver*. Amer. J. Roentgenol. 109:749, 1970.
  44. Ozarda, A. y Pickren, J.: *Topographic distribution of liver metastases: Its relation to surgical and isotope diagnosis*. J. Nucl. Med. 3:149, 1962.
  45. Osorio, A. y Touya, J.J.: *La gammagrafía en la hidatidosis hepática del niño*. Arch. Pediat. Uruguay 39:189, 1968.
  46. O'Mara, R.E. y McAfee, J.G.: *Scintillation scanning in diagnosis of hepatic abscess in children*. J. Pediat. 77:211, 1970.
  47. Landa, L.; Cuarón, A. y Sepúlveda, B.: *El uso del gammagrama en dos planos en el diagnóstico de la amibiasis hepática*. Sem. Med. Argentina 135:1867, 1964.
  48. Cuarón, A.; Landa, L. y Sepúlveda, B.: *Topographic distribution of amoebic abscesses studied by liver scanning*. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 16:603, 1965.
  49. Gutiérrez, G.; Mercado, A.; Sánchez, R.; Cuarón, A. y Pigeon, H.: *Absceso hepático en niños: Aspectos clínicos, de laboratorio, radiológicos y gammagráficos*. Rev. Mex. Pediat. 34:197, 1965.
  50. Sepúlveda, B.; Cuarón, A.; Landa, L. y Gordon, F.: *La aplicación de los radioisótopos al diagnóstico en gastroenterología*. GAC. MÉD. MÉX. 97:692, 1967.
  51. Cuarón, A.; Landa, L. y Sepúlveda, B.: *La gammagrafía a color en el estudio del absceso hepático*. Gac. Sanit. (Milán) 22:57, 1967.
  52. Cuarón, A.; Landa, L. y Sepúlveda, B.: *Allocation of the amoebic abscess according to the distribution of the intrahepatic branches of the portal vein*. J. Nucl. Med. 8:311, 1967.
  53. Cuarón, A.; Gordon, F.; Muñoz, R.; Sotomayor, M. y Trejo, G.: *Centellegrafía hepática*. Rev. Mex. Radiol. 24:47, 1970.
  54. Cuarón, A. y Gordon, F.: *Liver scanning: Analysis of 2500 cases of amoebic hepatic abscesses*. J. Nucl. Med. 11:435, 1970.
  55. Sepúlveda, B.; Landa, L. y Cuarón, A.: *El uso combinado del gammagrama hepático y de la esplenoportografía en el diagnóstico de los tumores y de los abscesos del hígado*. GAC. MÉD. MÉX. 94:913, 1964.
  56. Landa, L.; Cuarón, A. y Sepúlveda, B.: *Utilidad de la esplenoportografía y del gammagrama con isótopos radiactivos en el diagnóstico de los procesos localizados en el hígado*. Rev. Gastroenterol. Méx. 29:153, 1964.
  57. Gutiérrez, G.: *Aspectos clínicos de la amibiasis invasora en niños*. Arch. Inv. Méd. (Méx). 2: Supl. 1, 355, 1971.
  58. Jhingran, S.G.; Jordan, L.; Jahns, H.F. y Haynie, T.P.: *Liver scintigrams compared with alkaline phosphatase and BSP determinations in the detection of metastatic carcinoma*. J. Nucl. Med. 12:227, 1971.

59. Ferrante, W.A. y Maxfield, W.S.: *Comparison of diagnostic accuracy of liver scans, liver function tests and liver biopsies*. South Med. J. 61:1255, 1968.
60. Stoop, M.; Flores Izquierdo, G. y Landa, L.: *Angiografía selectiva del tronco celiaco en el estudio del absceso hepático*. Rev. Gastroenterol. Méx. 34:471, 1969.
61. Landa, L.; S. oopen, M.; Cuarón, A. y Sepúlveda, B.: *La angiografía y el centelleograma en el diagnóstico de los tumores del hígado*. Rev. Mex. Radiol. 25:123, 1971.
62. Cuarón, A.; Muñoz, R. y Gordon, F.: *Versatilidad del  $^{113m}\text{In}$  como radionúclido para la exploración centelleográfica del hígado*. III Congreso Latino Americano de Sociedades Biológicas y Medicina Nuclear, San Jerónimo Lídice, 1970.
63. Cuarón, A.; Gordon, F. y Landa, L.: *La evolución de la centelleografía en el diagnóstico del absceso hepático amibiano*. Arch. Inv. Méd. (Méx.) 3: Supl. 1, 403, 1972.
64. Cuarón, A. y Gordon, F.: *Avances en el estudio centelleográfico del absceso hepático amibiano*. Arch. Inv. Méd. (Méx.) 2: Supl. 1, 415, 1971.
65. Cuarón, A.; Gordon, F. y Muñoz, R.:  $^{113m}\text{In}$ . *Indium: The most versatile radionuclide for liver scanning*. I Asamblea Científica de la Federación Mundial de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear, Los Angeles, 1971.
66. Gordon, F.; Cuarón, A.; Muñoz, R. y Landa, L.: *Scanning of the hepatic blood pool in the differential diagnosis of space-occupying lesions of the liver, with emphasis on amebic abscess*. Ann. Int. Med. 78:247, 1973.
67. Cuarón, A.; Gordon, F. y Muñoz, R.: *Scanning of hepatic blood pool in liver amebiasis*. Amer. J. Roentgenol. 117:373, 1973.
68. Muñoz, J.R.; Sotomayor, J.M.; Gordon, F. y Cuarón, A.: *Centelleografía de la placenta con  $^{113m}\text{In}$* . En: *Memorias de la III Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear*. San José Purúa, 1969, p. 167.
69. Muñoz, J.R.; Sotomayor, J.M.; Trejo, G.; Gordon, F. y Cuarón, A.: *Versatilidad del  $^{113m}\text{In}$  como radionúclido para la exploración centelleográfica*. Rev. Biol. Med. Nucl. 2:187, 1970.
70. Gordon, F.; Cuarón, A.; Muñoz, R. y Landa, L.: *El  $^{113m}\text{In}$  en el diagnóstico de diferentes padecimientos hepáticos*. En: *Memorias de la VI Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear*. Guanajuato, 1972, p. 7.
71. Gordon, F.; Cuarón, A.; Muñoz, R. y Landa, L.: *Comparison between colloidal  $^{113m}\text{In}$  and ionic  $^{113m}\text{In}$ -chloride as agents for the study of liver tumors*. Radiology (En prensa).
72. Lubin, E.; Laor, J.; Shimeoni, A.; Lemitus, Z.; Pick, A.I.; Kadish, M.; Dintzman, M. y Garti, I.: *Two-stage scintiscanning in the differential diagnosis of vascularized and non-vascularized intrahepatic space-occupying lesions*. Nucl. Med. (Stuttg.) 9:17, 1970.
73. Cuarón, A.; Muñoz, R. y Gordon, F.: *Datos no publicados*.
74. Cuarón, A.; Gordon, F. y Muñoz, R.: *La cámara de centelleo tomográfica*. VII Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear. Mérida, 1973.
75. Cuarón, A.; Muñoz, R.; Gordon, F. y Landa, L.: *La tomografía centelleográfica en la localización de los abscesos hepáticos amibianos*. XIII Congreso Internacional de Radiología. Madrid, 1973.
76. Muehlehner, G.: *A tomographic scintillation camera*. Phys. Med. Biol. 16:87, 1971.

## V ANTROPOGAMMETRIA CLINICA

ENRIQUE TOVAR-ZAMORA \*

La identificación y cuantificación de la radiactividad en el cuerpo humano ha sido problema de gran interés, debido a la necesidad de analizar la radiactividad natural o la administrada artificialmente, ya sea con fines de protección o para

realizar estudios biológicos; esta necesidad ha sido estímulo importante que aunado al adelanto espectacular en la instrumentación nuclear y al mejor conocimiento de la radiactividad, ha producido notable avance en la medicina nuclear.

Los trabajos iniciales consistieron en el análisis del radio administrado con fines

\* Departamento de Medicina Nuclear. Instituto Nacional de la Nutrición.

terapéuticos o ingerido accidentalmente por cierto tipo de obreros que manejaban material radiactivo.<sup>1</sup> En ese tiempo, las limitaciones de instrumental hicieron imposible el análisis correcto de la radiactividad en el cuerpo humano. Sin embargo, a pesar de lo rudimentario de los estudios, se tuvieron bases para conocer los factores de error, tales como la diferente distribución de un radionúclido en el cuerpo humano, con cambios en relación al tiempo, el efecto de la radiactividad ambiental, la inestabilidad de los instrumentos y otros más que fueron piedra angular de la antropogammatetría actual.

Evans, en 1938, fue quizá el primero en hacer antropogammatetría en condiciones similares a las actuales, valiéndose de sistemas de tubos Geiger; en 1950 se contó ya con instrumental adecuado para medir la radiactividad natural proveniente del potasio y así deducir el contenido total del elemento en el cuerpo humano.<sup>2</sup>

Debido a que el fin primordial de la antropogammatetría era la vigilancia y protección del personal en contacto con radiactividad, la aplicación clínica ha sido poca y es raro encontrar un antropogammámetro dentro de las facilidades de instrumental de un departamento de medicina nuclear, a pesar de que su complejidad y costo sean menores que parte del equipo usado rutinariamente.

La ventaja primordial del antropogammámetro a nivel clínico consiste en la determinación de cantidades mínimas de radiactividad sin necesidad de recolectar excreta y sin error por pérdidas insensibles, para así poder deducir, a partir del comportamiento de la substancia radiactiva administrada, la normalidad o anormalidad del organismo. Esta posibilidad, cuando se auna con alguno de los métodos

actuales de la medicina nuclear, facilita y mejora la certeza de algunas pruebas, como son la valoración de la absorción intestinal, la medición del sodio y potasio intercambiables, la determinación del catabolismo proteico y muchas otras similares.

### Descripción del antropogammámetro

En el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de la Nutrición se cuenta con un antropogammámetro de tipo clínico diseñado por Dudley<sup>3</sup> en el Organismo Internacional de Energía Atómica. El aparato consta de dos cristales de NaI (TI) de 10 cm.  $\phi$  por 7.5 de ancho, sostenidos por una armazón de acero a 65 cm. de distancia entre sí. Cada cristal está rodeado por un colimador de plomo en forma de pantalla, de 225 Kg. El alto voltaje necesario para los dos fotomultiplicadores lo proporciona una sola fuente, con posibilidad de balance para equilibrar la respuesta de ambos cristales. Los pulsos electrónicos de ambos fotomultiplicadores son amplificados y mezclados antes de ser seleccionados por un analizador monocanal que cuantifica la medición en un escalador de décadas y un reloj. En el espacio entre ambos cristales se desliza una camilla de madera de 8 mm. de espesor, con un desplazamiento de 280 cm. en un mínimo de 10 minutos, debido a un motor sincronizado al reloj del detector.

El aparato en conjunto permite un ángulo de visión de ambos cristales a todo lo ancho de la camilla y a 75 cm. de largo en cualquier momento, en tal forma que al desplazar entre ambos cristales a la persona acostada en la camilla es posible medir el contenido de radiactividad de

todo el cuerpo. Con el objeto de reducir la influencia de la radiactividad ambiental, se colocó el aparato en el sótano del edificio, donde las paredes y el techo están formados por cimientos de concreto, y se agregaron 750 Kg. de bloques de plomo como blindaje adicional. En esta forma, la radiactividad ambiental produce aproximadamente  $4 \times 10^3$  cuentas por minuto (cpm), en una banda de energía de 0.17 a 1.4 MeV con variaciones máximas de 3.4 por ciento a lo largo de dos años de uso del aparato. La eficiencia del equipo permite medir los radionúclidos más usuales en medicina en el rango de nanocuries y llena sus funciones de permitir estudios con la administración de cantidades pequeñas de radiactividad sin llegar a poder medir la radiactividad natural del cuerpo humano.

Otras de las condiciones indispensables para un antropogammámetro es la uniformidad de la eficiencia en cualquier punto dentro de su campo de visión. Este aparato mantiene uniforme su eficiencia cuando se cambia la posición de una fuente puntiforme de radiactividad dentro del área de un cilindro elíptico que simula el corte transversal del cuerpo humano.

La variación común es del orden de uno por ciento, la variación máxima es de cuatro por ciento con varios radionúclidos ensayados. La variación a lo largo del cuerpo se compensa con el desplazamiento horizontal y el acomodo de piernas, brazos y cabeza con cojines de hule espuma. Así, al obtenerse uniformidad en la medición, independientemente de los cambios de geometría, se puede medir con certeza la radiactividad del cuerpo humano, indistintamente, si es que está distribuida en forma uniforme o se encuentra concentrada en algunos órganos en espe-

cial, o aun si cambia de sitio de concentración en relación al tiempo.

### Aplicaciones clínicas del antropogammámetro

Las aplicaciones más comunes del antropogammámetro son: la vigilancia del personal que tiene contacto profesional o accidental con sustancias radiactivas; los estudios de absorción intestinal, cuando se puede hacer equivalente a la retención de las sustancias radiactivas administradas; el análisis de los espacios de distribución y contenido corporal de elementos como sodio y potasio, y los estudios metabólicos, cuando la retención varía en función del tiempo en forma proporcional al catabolismo y excreción de la sustancia en estudio.

A continuación se hace una breve descripción de estudios usados como métodos de investigación clínica, algunos de los cuales han llegado a ser pruebas rutinarias en el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de la Nutrición.

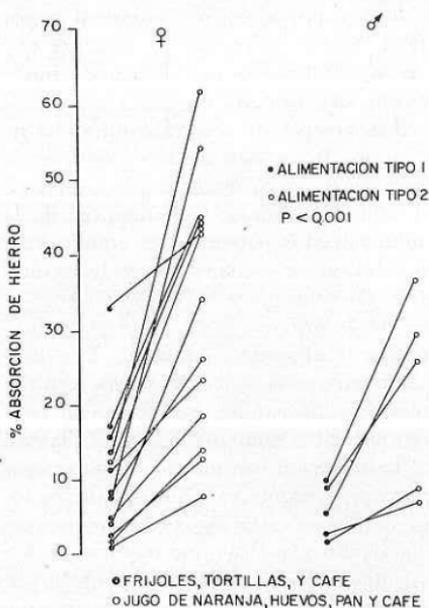
#### *Retención de hierro*

El hierro de la dieta es absorbido en proporción relativamente baja si se compara a otros nutrientes; sin embargo, la cantidad absorbida es utilizada y retenida por tiempo prolongado. Esta característica permite considerar como equivalente de la absorción intestinal a la retención de hierro en el cuerpo humano. Así, si se administra una cantidad conocida de hierro y se permite que pase el tiempo necesario para que la porción no absorbida sea eliminada en la materia fecal, la medición de la cantidad retenida es equivalente a su absorción intestinal. Por ello, gracias al

antropogammámetro clínico, se vuelve realmente sencillo valorar la absorción intestinal de hierro, con una medición inmediata a la administración de la dosis de prueba, que consideramos como 100 por ciento, y otra medición entre 5 y 15 días después. En nuestro departamento se han empleado 3 mg. de hierro en forma de ascorbato, que contiene de 1 a 5 microcuries ( $\mu\text{Ci}$ ) de  $^{59}\text{Fe}$ , y en esas condiciones la retención de más de 25 por ciento de la dosis administrada se considera como sugestiva de deficiencia de hierro o de alguna alteración en su metabolismo, aun antes de que se modifiquen las características del hierro plasmático o aparezca anemia.<sup>4</sup>

Por otra parte, esta misma metodología, aunada al concepto de marcado extrínseco del hierro dietético, ha permitido hacer estudios de la absorción intestinal del hierro en diferentes dietas y conocer la influencia que algunos alimentos muestran en el mejor aprovechamiento del hierro a partir de la dieta habitual del mexicano. Estudios de esta naturaleza han mostrado cómo, a pesar de existir cantidad adecuada de hierro en los alimentos, aparece deficiencia del elemento por no llegarse a suplir la pérdida normal o anormal. También, se ha podido mostrar el mejor aprovechamiento del hierro de alimentos de origen animal o el aumento en la absorción del hierro a partir del frijol y del maíz cuando se agregan otros alimentos tan simples como el jugo de naranja. Estos estudios han sido objeto de interés especial en el Instituto Nacional de la Nutrición durante varios años<sup>5, 6</sup> (fig. 1).

La aplicación clínica de la medición de la retención de hierro radiactivo en condiciones fijas predeterminadas, permite el diagnóstico fácil de la deficiencia de hie-



1 Cambios en la retención de hierro radiactivo en relación a dietas diferentes.

rrero antes de llegar a las alteraciones hematológicas y sin riesgo por la irradiación, debido a las cantidades mínimas de radio-núclido empleado. En algunos casos también es posible reconocer la pérdida anormal de hierro por el descenso rápido de la radiactividad retenida inicialmente.

#### Retención de vitamina $B_{12}$ radiactiva

La vitamina  $B_{12}$  presenta características similares a las del hierro, es decir, una vez absorbida se mantiene en el organismo por tiempo prolongado y permite hacer equivalente su retención a la absorción intestinal. El antropogammámetro y la vitamina  $B_{12}$  marcada con radionúclidos del cobalto ofrecen al clínico la posibilidad de diagnosticar el defecto de absor-

ción, sea por alteración intestinal o por falta de factor intrínseco, antes de que las manifestaciones por deficiencia nutricional sean floridas.

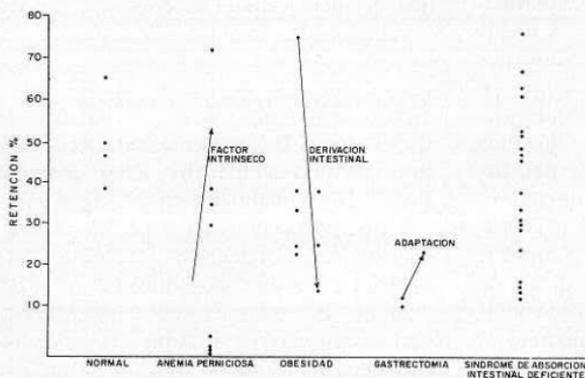
Las pruebas de absorción intestinal de vitamina B<sub>12</sub> se han llevado a cabo desde hace años, de acuerdo al procedimiento de Shilling, método que requiere de la administración parenteral de grandes cantidades de esta vitamina y de la recolección de orina para hacer equivalente la excreción urinaria de la sustancia radiactiva a la absorción intestinal. Este procedimiento está sujeto a mayor error y modifica los estudios posteriores de concentración de vitamina B<sub>12</sub> en el plasma.

La retención medida con el antropogammámetro requiere de dosis de un microgramo de vitamina B<sub>12</sub>, que contiene menos de 0.5  $\mu$ Ci y aunque requiere de 5 a 10 días de espera, ofrece ventajas de exactitud, sencillez y menor costo, que compensan la espera requerida. Además, es posible practicar simultáneamente la prueba con y sin factor intrínseco, mediante el uso de dos radionúclidos del cobalto. En nuestra experiencia, la retención de más de 20 por ciento de la dosis administrada, después de 7 días, indica

la absorción adecuada de la vitamina y la diferenciación del efecto del factor intrínseco es clara al corregirse la absorción defectuosa cuando la falta de este factor es la causa de la deficiencia (fig. 2).

### Estudios con potasio radiactivo

Uno de los usos iniciales de los antropogammámetros de alta sensibilidad fue la medición del potasio radiactivo natural (<sup>40</sup>K), para calcular el contenido de este ión en el cuerpo humano. En nuestro caso, la sensibilidad del aparato requiere de administración de potasio radiactivo artificial (<sup>42</sup>K) en cantidad mínima y la determinación de la retención se efectúa al cabo de 24 y 48 horas. La relación de la actividad específica del potasio radiactivo en la orina y la retención en el cuerpo humano permiten fácilmente calcular el K intercambiable. Además, ha sido posible estudiar la eficiencia de compuestos farmacéuticos por vía bucal en personas con y sin depleción del elemento, gracias a la medición de la retención del potasio radiactivo agregado al potasio estable administrado. Sobre esta base se está estudiando la posible aplicación clínica



2 Retención de vitamina B<sub>12</sub> radiactiva en individuos normales y con diferentes procesos patológicos.

de la medición de la retención de una dosis fija de K por vía bucal como índice de depleción del elemento, en forma similar a lo descrito para el hierro.<sup>7</sup> La asequibilidad de potasio radiactivo en nuestro medio, gracias a su producción en el reactor del Instituto Nacional de Energía Nuclear, pone al alcance de la clínica este tipo de estudios en la ciudad de México.

### *Estudios del metabolismo proteico*

Los estudios iniciales del catabolismo y recambio de las proteínas plasmáticas, empleando el antropogammámetro, se basaron en la retención de la radiactividad después de la administración de alguna proteína marcada con <sup>131</sup>I. La interpretación de los resultados estaba influida por varias causas de error, como la desnaturalización de la misma proteína por el proceso de preparación, dando resultados proporcionales pero no siempre absolutos. Por ello, se sigue buscando la forma idónea de preparar las proteínas plasmáticas radiactivas. En nuestro medio, estamos estudiando la posibilidad de emplear proteínas con la incorporación endógena de <sup>75</sup>Se-seleniometionina, método que ofrece algunas causas de error, conocidas desde el diseño experimental, pero que ofrece ventajas indudables. Por ejemplo, después de la administración endovenosa de la dosis de <sup>75</sup>Se-seleniometionina, la curva de aparición en la albúmina plasmática, separada en forma específica por medio de anticuerpos anti-albúmina humana desarrollados en conejo, da un pico que varía en relación al tiempo conforme la síntesis sea normal, acelerada o disminuida. A su vez, la retención de la radiactividad puede ser medida en el antropogammámetro por tiempos prolongados,

hasta de varios meses, después de una pequeña dosis de <sup>75</sup>Se-seleniometionina. La curva de descenso de la radiactividad, corregida por la desintegración física del radionúclido, sigue una recta de tipo exponencial a partir del décimo o decimoquinto día y parece estar en proporción al mayor o menor catabolismo proteico. La vida media biológica normal de la <sup>75</sup>Se-seleniometionina ha sido comunicada como de alrededor de 100 días; en tres casos de niños con lesión renal, hipoalbuminemia y proteinuria importante se ha encontrado menor a 60 días con diferencias que no se mostraron en la curva de radiactividad de la albúmina plasmática. La retención de <sup>75</sup>selenio separado de la proteína y que obviamente sigue un metabolismo diferente, es la causa más importante de error; su excreción puede acelerarse mediante la administración de sales de selenio, que desgraciadamente son tóxicas y de riesgo en el paciente con lesión hepática. Es posible que encontrar algún portador del selenio que no sea tóxico resuelva el problema y haga de la antropogammatría de proteínas con incorporación endógena del aminoácido radiactivo, el método práctico en clínica para valorar la síntesis y catabolismo de las proteínas plasmáticas.

### *Otros estudios de aplicación clínica*

La potencialidad de la antropogammatría en clínica se muestra claramente con los ejemplos mencionados. Otros estudios como la medición de la retención de polifosfatos marcados con <sup>99m</sup>Tc para la investigación del metabolismo óseo, la medición de la retención de <sup>131</sup>I en pacientes con tiroidectomía total por carcinoma para la búsqueda de metástasis tiroideas fun-

cionales y muchos otros, indican la conveniencia de contar con estas facilidades de instrumentación en los departamentos de medicina nuclear. La medición directa de la composición química del organismo, activando el elemento en estudio por medio de un flujo de neutrones y midiendo la radiactividad producida en el cuerpo humano, son métodos todavía difíciles pero que anuncian una realidad de uso inmediato y de aplicación clínica indudable.<sup>8</sup> En conclusión, la utilidad de la antropogammimetría en clínica es irrefutable y consideramos que su práctica debería ser rutinaria en la medicina nuclear, por requerir equipo relativamente sencillo, que con frecuencia ya existe y que sólo requiere la adaptación adecuada.

#### REFERENCIAS

1. *Whole-body counting. Proceedings of a Symposium.* Viena, 1961. International Atomic

Energy Agency, Viena, 1962.

2. *Clinical uses of whole-body counting. Proceedings of a Panel.* Viena, 1965. International Atomic Energy Agency, 1966.
3. Dudley, R.A.: *The design and performance of a simple clinical whole-body counter.* En: *Radioaktive isotope in Klinik und Forschung.* Munich, Urban and Schwarzenberg, 1970, p. 9 y 135.
4. Murphy, C.A.; Tovar, Z.E. y Maisterrena, J.A.: *Uso de un antropogammámetro clínico.* México, Memorias de la Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear, 1972.
5. Maisterrena, J.A.; Tovar, Z.E. y Murphy, C.A.: *Retención de hierro radiactivo. Modelo para valorar deficiencia nutricional.* México, Memorias de la Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear, 1972.
6. Maisterrena, J.A.; Tovar, Z.E. y Murphy, C.A.: *Absorción de hierro en dos tipos diferentes de alimentación.* Rev. Invest. Clín. (Méx.) 25:1, 1973.
7. Murphy, C.A.; Larrea, R.E.; Tovar, Z.E. y Díez, F.: *Aplicación clínica del <sup>42</sup>Potasio.* Rev. Biol. Med. Nucl. 2:180, 1970.
8. Cohn, S.H.; Shukla, K.K.; Dombrowski, C.S. y Fairchild, R.G.: *Design and calibration of a broad beam <sup>238</sup>Pu Be Neutron Source for total body neutron activation analysis.* J. Nucl. Med. 13:487, 1972.

## VI EXPLORACION DEL TORAX CON RADIOISOTOPOS

ALBERTO ZIMBRÓN-LEVI \*

La exploración de los órganos y del esqueleto torácicos empleando materiales radiactivos se ha ido incrementando en forma notable conforme se han producido los avances en la producción de radiofármacos y en la instrumentación nuclear.

En esta exposición se hará una somera revisión de los procedimientos de diagnóstico que se emplean rutinariamente en la mayor parte de los departamentos de medicina nuclear, dejando a un lado aquellos que están en fase de investigación.

\* Clínica Londres. México, D. F.

Entre las técnicas habituales relacionadas con la exploración del tórax, destacan, por su utilidad, facilidad de obtención, inocuidad para el paciente y por su alto nivel de información diagnóstica, la gammagrafía pulmonar en su doble aspecto, perfusorio y ventilatorio, la gammagrafía y los estudios dinámicos del corazón como son la determinación del débito cardíaco, la medición del volumen de las cámaras cardíacas, la detección de los cortocircuitos arteriovenosos en ambos sentidos y otros más.

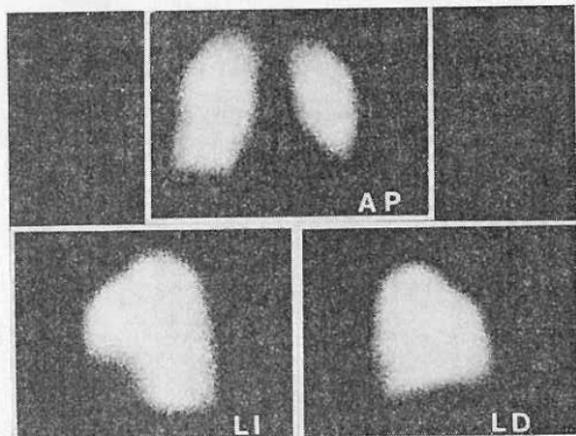
En el espacio mediastínico se estudian la presencia de tumores, especialmente los de origen linfático, así como la presencia de tejido tiroideo ectópico o aberrante, o la proyección intratorácica de diferentes tipos de bocio.

La gammagrafía perfusoria pulmonar lograda mediante la inyección intravenosa de pequeñas partículas de albúmina humana o, menos frecuentemente, de partículas metálicas, marcadas con algún radioisótopo emisor gamma, representa sin duda alguna uno de los mejores procedimientos de que se dispone en la actualidad para el estudio y control del tromboembolismo pulmonar.

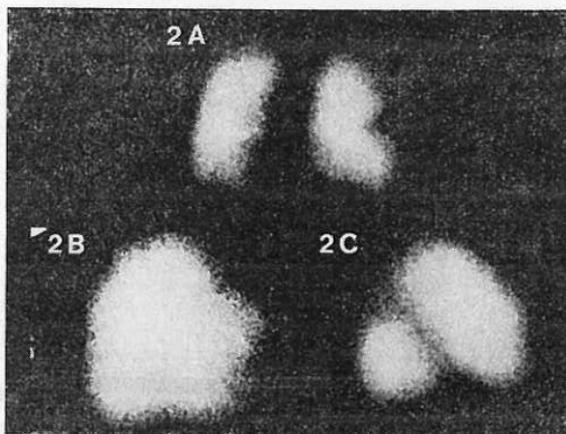
Si bien es cierto que carece del grado de especificidad que para este tipo de diagnóstico ofrece la arteriografía pulmonar, su grado de precisión diagnóstica es apenas ligeramente inferior al de esta última, siendo la gammagrafía pulmonar mucho más sencilla de practicar, con menos riesgos para el paciente y, cuando se practica con albúmina humana, puede repetirse a intervalos tan frecuentes como el caso lo requiera.

Las partículas radiactivas inyectadas en una vena periférica siguen dentro del parénquima pulmonar una distribución que revela la imagen de la circulación capilar del circuito pulmonar (fig. 1). Las zonas de isquemia, puestas de manifiesto por la disminución o ausencia de radiactividad en el área correspondiente, no son específicas de obstrucción vascular primaria ya que se presentan también en los casos de escleroenfisema, especialmente si existen bulas de mediano tamaño, así como en los casos de procesos ocupativos intraparenquimatosos que por la alteración histológica del tejido pulmonar o por simple rechazo mecánico, como en el caso de abscesos o quistes, producen también disminución en la circulación capilar.

Sin embargo, existen características que son muy sugestivas de zonas de embolia pulmonar, como son aquellas imágenes cuneiformes de base externa (fig. 2 A) o semilunares, de concavidad hacia el hilio pulmonar, y su base en la región pleural (fig. 2 B), o bien aquellas que siguen la dirección de las fisuras interlobulares (fig. 2 C). Estas características, si bien



1 Pulmón normal.



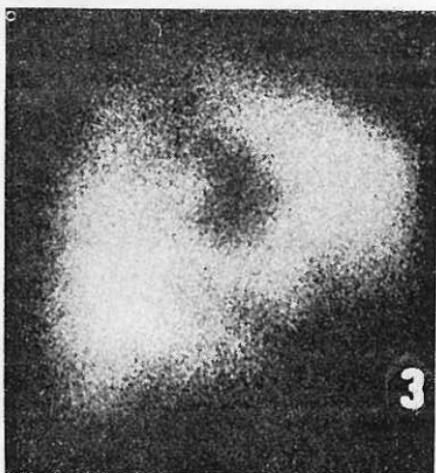
2 Tromboembolias pulmonares.

no son patognomónicas, junto con la historia clínica, las alteraciones electrocardiográficas (principalmente de la onda T) en derivaciones precordiales derechas y muy especialmente con la ausencia de signos radiológicos en las zonas de alteración gammagráfica, determinan casi con certeza la presencia de tromboembolismo pulmonar.

Generalmente, la compresión producida por derrames pleurales libres produce una imagen de líneas bien definidas, que cambian con la posición del paciente, prestándose poco a confusión con las imágenes descritas anteriormente.

Los procesos ocupativos raramente producen imágenes marginales; son de bordes generalmente redondeados, que alteran la perfusión pulmonar en forma muy diferente a la que se observa en las embolias pulmonares (fig. 3).

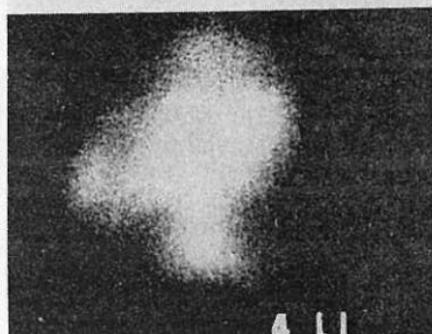
Las metástasis múltiples, así como los procesos enfisematosos avanzados (fig. 4), producen imágenes de isquemia localizada, más o menos numerosas y distribuidas en territorios que generalmente no siguen los trayectos segmentarios del sis-



3 Proceso ocupativo tumoral.

tema de las pulmonares. Lo mismo puede decirse de aquellas zonas de isquemia por vasoconstricción refleja a zonas de hipoventilación.

Si bien todas las imágenes tienen gran importancia en el diagnóstico, pronóstico y vigilancia terapéutica de los pacientes, es indudable que debido a la frecuencia,

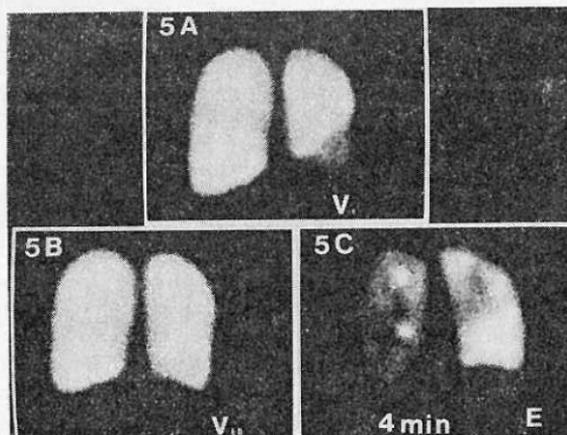


4 Enfisema pulmonar avanzado.

importancia y dificultad diagnóstica que ofrece la embolia pulmonar, es esta entidad la más habitualmente explorada desde el punto de vista de la perfusión pulmonar.

Cuando a un paciente se le hace respirar, en un sistema cerrado, oxígeno mezclado con un gas radiactivo, habitualmente  $^{133}\text{Xe}$ , se obtienen tres tipos de imágenes del sistema ventilatorio que tienen gran importancia, especialmente cuando se relacionan con los gammagramas obtenidos por vía perfusoria.

Durante las primeras inspiraciones del paciente se obtienen gammagramas que corresponden a la distribución del sistema ventilatorio (fig. 5 A). En los siguientes minutos, en que el gas entra en equilibrio con el oxígeno y dado que sólo una fracción pequeñísima del Xe pasa al torrente circulatorio, las imágenes y las curvas obtenidas al mismo tiempo proporcionan datos precisos sobre el volumen pulmonar y sobre la capacidad ventilatoria de cada una de las regiones pulmonares (fig. 5 B).



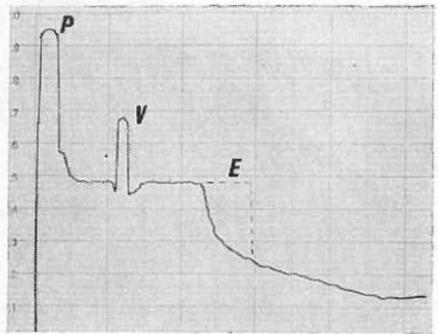
5 Secuencia gammagráfica perfusoria y ventilatoria con  $^{133}\text{Xe}$ .

En el momento en que se suspende la respiración del  $^{133}\text{Xe}$ , los gammagramas obtenidos en los siguientes minutos, en los que el paciente respira el aire ambiental y expira en un sistema de extracción del gas radiactivo, se obtienen imágenes que representan la capacidad del circuito bronquial para la libre circulación de los gases. El xenón debe ser eliminado de los pulmones durante el primer minuto de respiración. La permanencia de gas durante el segundo minuto es muy sugestiva de enfermedad bronquial obstructiva, y la observación de imágenes del radioisótopo durante el tercer minuto es signo inequívoco de obstrucción (fig. 5 C).

Una modalidad de este procedimiento consiste en inyectar el  $^{133}\text{Xe}$  disuelto en un pequeño volumen de solución salina isotónica y obtener los gammagramas producidos por el primer paso del radioisótopo en las cavidades derechas del corazón y la llegada de dicho material al lecho capilar pulmonar. De esta manera se obtiene un gammagrama perfusorio. Casi instantáneamente el  $^{133}\text{Xe}$  abandona el torrente circulatorio y se hace respirar al paciente en un circuito cerrado de oxígeno y purificación de  $\text{CO}_2$  para obtener las imágenes ventilatorias en estado de equilibrio. La eliminación del  $^{133}\text{Xe}$  se estudia en forma idéntica a la anteriormente descrita.

En cualquiera de estos dos procedimientos se pueden obtener curvas que representen cuantitativamente los índices perfusorio (P), ventilatorio (V), la relación V/P y el tiempo (E) que tarda la eliminación y que mide con gran precisión el grado de obstrucción bronquial (fig 6).

Los estudios de corazón se basan en dos sistemas principales: uno, en el que el material radiactivo, generalmente ligado



6 Curva dinámica perfusoria y ventilatoria con  $^{133}\text{Xe}$ .

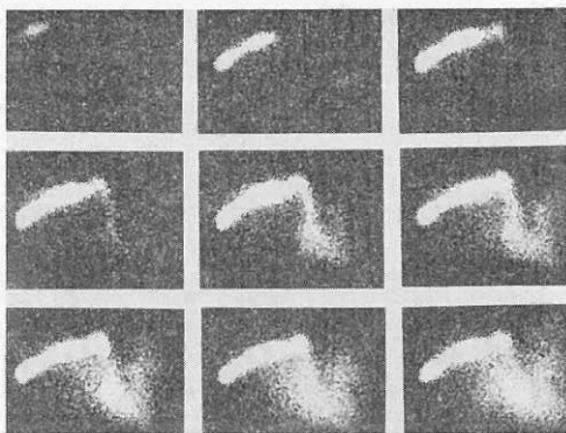
a una proteína, queda confinado en el sistema circulatorio por un tiempo más o menos largo, que permite tomar imágenes que representan el volumen de las cavidades cardíacas y de los grandes vasos mediastínicos; siendo estos gammagramas de gran utilidad en la diferenciación de las placas radiográficas que muestran aumento de tamaño del área cardíaca, permitiendo reconocer cuándo se trata de cardiomegalia o cuándo de derrames pericárdicos.

Estas mismas imágenes permiten reconocer la presencia de procesos ocupativos intracavitarios.

El segundo procedimiento consiste en la inyección de un pequeño volumen de material radiactivo de alta actividad específica en una vena periférica, y obtener gammagramas secuenciales del primer paso del radioisótopo a través de cavidades derechas, por circuito pulmonar, llenado de cavidades izquierdas y salida por arteria aorta (fig. 7).

Estas imágenes pueden obtenerse mediante una cámara Polaroid® operada manualmente, con cámaras automáticas de 35 ó 70 mm., o bien con una grabadora

7 Gammagrafía dinámica de corazón normal.



de video que registra la información proveniente de la cámara de centelleo.

Este último procedimiento es el de elección puesto que permite repetir el estudio sin la presencia del paciente y registrar fotográficamente las partes más útiles y demostrativas del estudio. Puede además lograrse la superposición fotográfica de intervalos diferentes del mismo estudio, lo que permite obtener gammagramas que muestran los sectores importantes de la imagen dinámica del corazón, como son las cavidades y el septum, con supresión de la imagen de la circulación pulmonar, que con frecuencia oculta alguna de las áreas de interés en la gammagrafía del corazón (fig. 8).

Por otra parte, durante la repetición del estudio con el sistema de video pueden seleccionarse áreas de especial importancia del gammagrama y obtenerse curvas en las que se puede medir el tiempo de circulación entre un circuito y otro, determinar el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo en determinados sectores, así como definir la presencia o ausencia de comunicaciones arteriovenosas o a nivel del septum.



8 Superposición de los intervalos de 3 a 7 y 13 a 18 seg. con exclusión de los demás segundos.

Como un procedimiento más avanzado, puede utilizarse la información registrada en la cinta de video para alimentar sistemas de computación para realizar análisis completos y de gran precisión de los datos obtenidos.

Existen en la actualidad pequeñas computadoras especialmente diseñadas para ser acopladas a los equipos gammagráficos, que analizan los datos durante la ejecución del procedimiento diagnóstico y transforman, si se desea, tanto los datos numéricos como las imágenes mismas del sistema analógico con que se producen, en sistemas digitales, con lo que se facilita la cuantificación de las alteraciones encontradas.

Algunos de estos equipos incluyen también circuitos para transferir la información almacenada en la cinta profesional de video a cintas de pequeño tamaño, de las conocidas comercialmente como *cassettes*, para conservarlas en archivo.

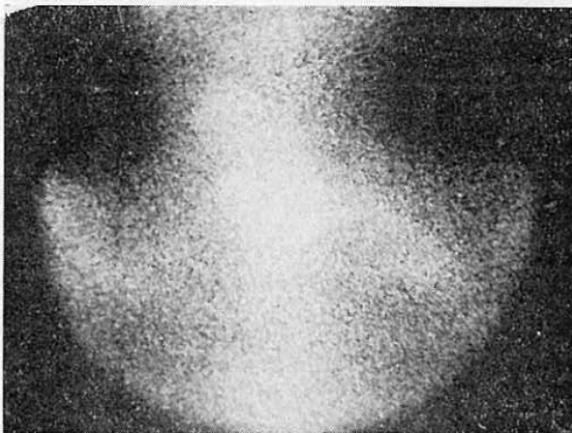
La investigación de procesos tumorales o intracardiacos se realiza por los procedimientos ya descritos ya que, en el primer caso, alteran la irrigación sanguínea en el sitio en que se encuentran y, en el segundo de los casos, ocupan espacio deformando los contornos de las imágenes de las cavidades cardiacas.

La presencia de masas tumorales mediastínicas puede ponerse de manifiesto

con el empleo de aminoácidos marcados con material radiactivo, como la seleniometonina, producida por la sustitución del átomo de azufre en la metionina por un átomo de  $^{75}\text{Se}$ . En otros tumores, y muy especialmente en los de origen linfático, el  $^{67}\text{Ga}$  se ha revelado como un elemento de gran utilidad.

La presencia en el tórax de tejido tiroideo funcionante, sea normal, tumoral o metastásico, puede localizarse fácilmente utilizando radioisótopos de yodo como el  $^{131}\text{I}$  y el  $^{123}\text{I}$ .

Por último, se cita al  $^{85\text{m}}\text{Sr}$ , empleado hace algunos años, y el uso actual del  $^{18}\text{F}$  y de polifosfatos y difosfonatos combinados con sales de estaño y marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  para la obtención de imágenes de sitios de alteración ósea. Estos gammagramas son particularmente importantes cuando se sospecha la presencia de tejido tumoral primario o metastásico ya que en estos sitios se fijan de manera importante estos compuestos radiactivos, lo que permite visualizarlos en los gammagramas, aun antes de que haya manifestaciones radiológicas de su existencia (fig. 9).



9 Metástasis óseas en el mango del esternón y clavícula izquierda.

## VII LA CENTELLEOGRAFIA EN EL DIAGNOSTICO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

DAVID MARTÍNEZ-VILLASEÑOR \*  
ALBERTO VIDAURRÉ-DOMÍNGUEZ ‡

*"Como la piedra filosofal de los antiguos alquimistas y las maravillosas drogas específicas para las células cancerosas de los quimioterapéntas, puede decirse que el sueño del médico nuclear es encontrar un radiofármaco que se localice selectivamente y en altas concentraciones en las células malignas, de tal forma que en la centelleografía el tumor y sus metástasis se revelen como estrellas brillantemente iluminadas en un firmamento obscuro."*

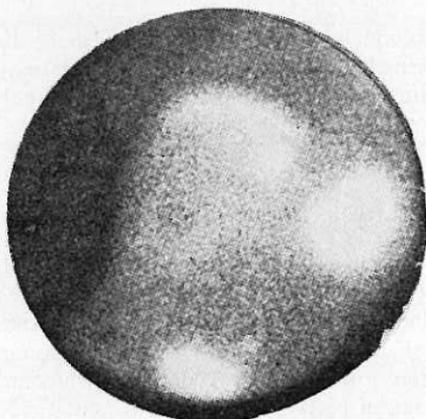
Con estas palabras Taylor<sup>1</sup> señalaba, en 1969, la necesidad de obtener mejores radiofármacos en la búsqueda de tumores. En el momento actual la situación no ha cambiado, la búsqueda continúa y se experimentan diferentes radiofármacos en el rastreo de las neoplasias malignas.

La mayor parte de los procedimientos centelleográficos de rutina proporciona imágenes que están en relación directa con el estado funcional del órgano explorado; es decir, que la imagen que se considera como normal expresa que la mayor parte de los procesos fisiológicos envueltos en el metabolismo del radiofármaco administrado se llevan a cabo en condiciones satisfactorias. En la centelleografía rutinaria se pueden observar dos clases de alteraciones: Aquéllas en las que existe una zona de disminución de la radiactividad normal del órgano (fig. 1), y aquéllas en

que hay un aumento de la misma en relación al patrón de distribución normal de los órganos explorados (fig. 2).

Las neoplasias malignas pueden producir cualquiera de ambos tipos de alteraciones en las imágenes centelleográficas por los cambios fisiológicos que suceden en el organismo.

No todas las alteraciones centelleográficas son necesariamente neoplasias malignas. Por tanto, se hace imperativo recurrir a los estudios con radiofármacos selectivos para las células neoplásicas, los cuales mostrarán zonas de mayor concentración en los tumores malignos y permitirán hacer el diagnóstico diferencial con otras alteraciones benignas que muestran estudios



1 Tumor de Wilms del riñón izquierdo de un lactante mayor. Existe aumento de tamaño con falta de concentración del <sup>99m</sup>Tc DTPA en las 2/3 partes inferiores. El riñón derecho es normal.

\* Departamento de Medicina Nuclear. Hospital Colonia de los Ferrocarriles Nacionales de México e Instituto Nacional de Energía Nuclear.

‡ Médico residente del Hospital Colonia.



LATERAL DERECHO

JLGE- 2 II 71



LATERAL DERECHO

JLGE- 1° IV 71



LATERAL DERECHO

JLGE- 21 VII 71



LATERAL DERECHO

JLGE- 15 X 71



LATERAL DERECHO

JLGE- 10 XII 71



LATERAL DERECHO

JLGE-28 VI 72



LATERAL DERECHO

JLGE- 19 X 72

2 Meningioma frontotemporal derecho. Aumento anormal de la concentración del pertecnetato de sodio radiactivo en el sitio de la lesión. Obsérvese la distribución del radiofármaco en los estudios de control postcirugía.

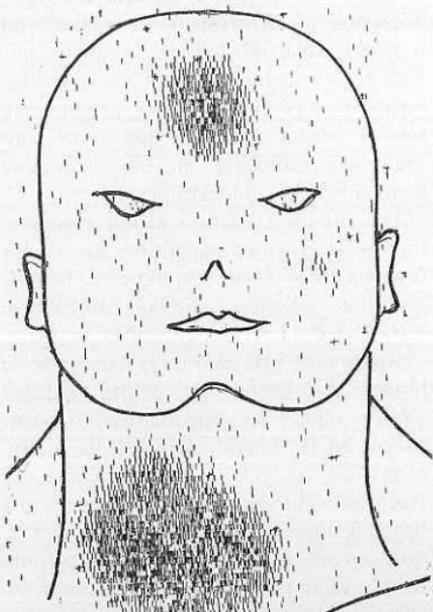
anormales. Dicho en otras palabras, la centelleografía podría determinar la malignidad de la lesión, que se sospecha por otros procedimientos de exploración.

Se han investigado diferentes radiofármacos y radioisótopos que son concentrados por las lesiones malignas. Entre ellos están la metionina marcada con  $^{75}\text{Se}$ , el  $^{75}\text{selenio}$ , la cloroquina marcada con  $^{125}\text{I}$  (en el diagnóstico de los melanomas malignos), el 5-fluoruracilo marcado con  $^{18}\text{F}$ , así como el cloromerodrín marcado con  $^{197}\text{mercurio}$ .<sup>2-6</sup> Todas estas sustancias, al parecer más específicas en la determinación de la malignidad de una lesión, proporcionan también imágenes falsamente positivas en algunos casos de

lesiones inflamatorias o en fenómenos naturales de reparación de tejidos. Existen otros radiofármacos y radioisótopos, entre los cuales citaremos el citrato de  $^{169}\text{yterbio}$  y la bleomicina marcada con  $^{111}\text{indio}$  o con  $^{99\text{m}}\text{tecnecio}$ , todos rastreadores efectivos de neoplasias malignas y con un futuro de gran significación clínica.<sup>7-10</sup> Dentro de las sustancias en experimentación, que podrían tener una gran utilidad en los próximos años, está la dopamina radiactiva,<sup>11</sup> cuya utilidad se ha demostrado en la búsqueda de neuroblastomas, feocromocitomas, así como de tumores de médula suprarrenal y sus metástasis. Otra sustancia prometedora es el  $^{131}\text{I}$  colesterol, utilizado en la localización de las glándulas suprarrenales.<sup>12</sup>

Las neoplasias malignas de la glándula tiroides producen defectos de concentración generalmente únicos, localizados en los perfiles externos de la glándula, por

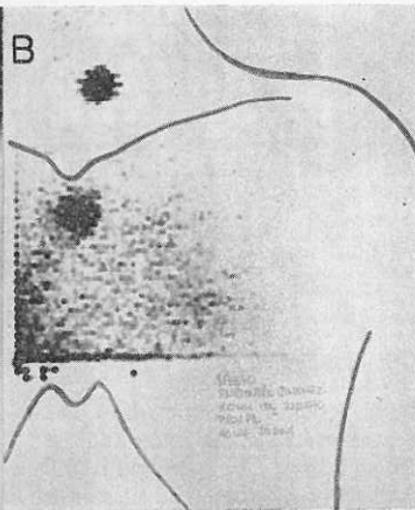
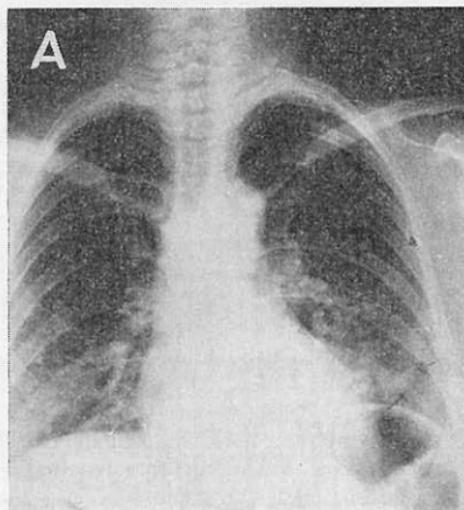
3 Carcinoma folicular de tiroides con metástasis ósea frontal. El yodo radiactivo se localiza en la lesión frontal, en presencia de tejido tiroideo funcionando en situación normal.

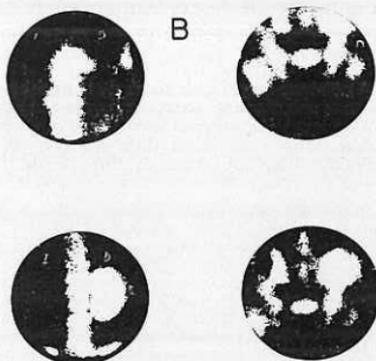
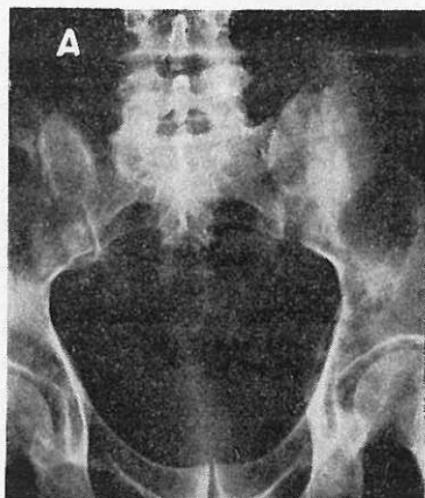


falta de competencia del tejido neoplásico para concentrar a los radioisótopos del yodo, aun en presencia de tejido tiroideo competente en el cuello. En ocasiones (fig. 3), observamos competencia simultánea de las metástasis foliculares y de la glándula tiroides, en su capacidad de concentración de yodo radiactivo. Este es un hecho importante ya que si las metástasis concentran yodo radiactivo en cantidad suficiente para ser diagnosticadas, es posible que lo concentren en cantidades suficientes para ser destruidas (fig. 4).

En la búsqueda de metástasis óseas de diferentes procesos patológicos, se utilizan radioisótopos que marcan substancias normalmente utilizadas en el metabolismo óseo. Las imágenes anormales se ven como aumento de la concentración del radiofármaco a nivel de la lesión metastásica

4 A) Telerradiografía de tórax de la paciente de la figura anterior; fue interpretada como normal. B) Concentración anormal en tórax y en tejido residual tiroideo del cuello, doce días después de la administración terapéutica de 100 mCi de  $^{131}\text{I}$ .





5. Carcinoma broncogénico, metastásico a huesos. A) Zonas de condensación ósea a nivel de la parte más inferior de la articulación sacroiliaca derecha y del iliaco del mismo lado. B) Concentración aumentada del  $^{99m}\text{Tc}$  difosfonato en columna dorsal, iliaco derecho y cabeza del fémur izquierdo. El riñón izquierdo es pequeño e hipofuncionante.

(fig. 5). Las metástasis óseas producen centelleogramas anormales aun antes de que las lesiones osteolíticas u osteoblásticas sean visibles radiológicamente.

Las imágenes centelleográficas deben ser corroboradas o comprobadas mediante

el juicio clínico adecuado y la investigación radiológica necesaria. La centelleografía ósea se realiza actualmente con polifosfatos o difosfonatos marcados con tecnecio radiactivo, el cual es un magnífico emisor gamma para trabajo clínico rutinario. Las imágenes que proporciona son de buena calidad y tienen un alto grado de resolución, que no se obtiene con los isótopos del estroncio.

Por sus características físicas y morfológicas, la glándula hepática es uno de los órganos difíciles de explorar en la búsqueda de lesiones malignas, primarias o metastásicas. La centelleografía hepática, extensamente utilizada en la búsqueda de lesiones, ha demostrado en forma categórica su alto valor informativo; sin embargo, en la determinación de la malignidad de la lesión no es categórica y frecuentemente tiene que recurrirse a una propedéutica radioisotópica complicada, que sumada a los datos clínicos permita establecer la posible malignidad de la lesión que estamos observando en el centelleograma; por ejemplo, al determinar la coexistencia o no de cirrosis con hepatoma primario del hígado (fig. 6).

En 1969, Edwards<sup>15</sup> señaló la posibilidad de utilizar el  $^{67}\text{Ga}$  como rastreador de tumores malignos. Actualmente, gracias a la facilidad de su producción en ciclotrones<sup>16</sup> y a su uso cada vez más extenso, se ha comprobado esa posibilidad.<sup>17-19</sup> La microscopia electrónica, la radioautografía, la ultracentrifugación y la filtración por gel han permitido suponer<sup>20</sup> que el galio administrado por vía intravenosa se deposita en estructuras que se parecen a los lisosomas, ligado a agentes macromoleculares de naturaleza probablemente proteica, del tipo de la hidrolasa lisosómica. Otros autores señalan que

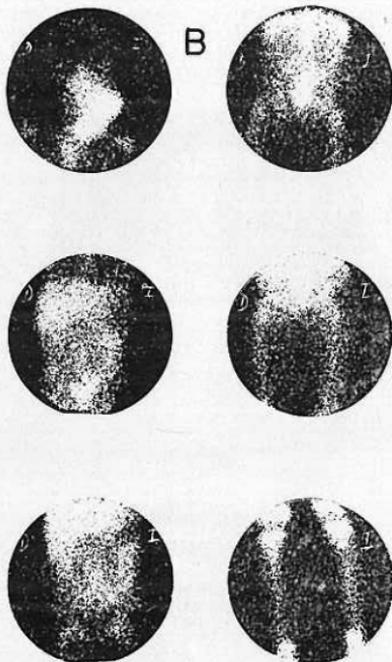


6 Centelleografía hepática con fitato estañoso marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ tecnecio. Se señalan varios defectos de concentración en el lóbulo derecho de una glándula aumentada de tamaño por metástasis de carcinoma broncogénico.

los fenómenos de penetración del galio a la célula se hacen por difusión pasiva, ligándose a las proteínas nucleares de dos formas: laxa en su mayor parte, e íntima en menor proporción. Así mismo, dicen que el galio está unido a las proteínas ce-

lulares en forma iónica y no por ligaduras covalentes, que la fracción nuclear tiene la misma concentración que la citoplásmica y que la fracción en la membrana celular contiene la mayor concentración. Por lo anterior, se supone que el  $^{67}\text{Ga}$

7 Linfoma de Hodgkin. A) Crecimiento ganglionar del lado izquierdo del cuello antes de radioterapia. B) Concentración anormal aumentada del  $^{67}\text{Ga}$  a nivel de la tumoración; el resto del rastreo fue interpretado como normal.



que está unido en forma íntima a las proteínas es el primariamente responsable de las imágenes positivas en la centelleografía después de varios días de su administración.

Normalmente, el galio muestra concentraciones relativamente elevadas en el bazo, corteza renal, glándulas suprarrenales, medula ósea, hígado y estructuras óseas, sobre todo cuando se encuentran en etapa de crecimiento.

En algunas lesiones malignas el radioisótopo penetra en forma más activa y proporciona imágenes que muestran aumento de concentración, las que se interpretan como sugestivas de malignidad. Sin embargo, algunas lesiones de tipo

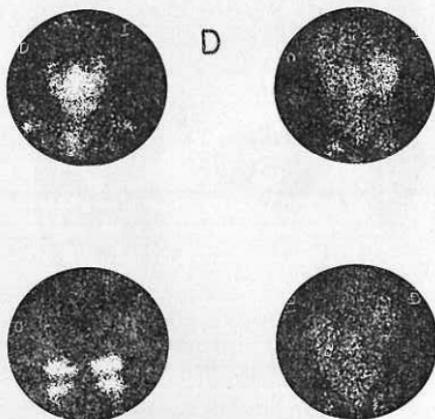
8 Linfoma de Hodgkin. Mismo caso de la figura anterior después de terminado el ciclo de radioterapia. C) Obsérvese la disminución en el tamaño de la tumoración. D) No hay concentración del  $^{67}\text{Ga}$  a ese nivel; en los demás sitios explorados se observa un patrón de distribución normal.

inflamatorio producen aumentos de la concentración, los cuales deben ser interpretados como falsamente positivos.

#### *Rastreo de tumores con $^{67}\text{Ga}$*

Se administran de 2.5 a 3.5 milicurios de citrato de  $^{67}\text{Ga}$  por vía endovenosa. Después de 48 horas se realiza el estudio, señalándose los relieves anatómicos de importancia. En la exploración de órganos localizados en la cavidad abdominal, es necesario administrar laxantes el día anterior y enemas evacuantes el día del estudio, debido a la existencia de radiactividad a nivel del intestino grueso.

La cámara de Anger permite obtener imágenes de buena calidad y con buena resolución, en un tiempo relativamente corto. La utilización de gammagrafos rectilíneos está supeditada al empleo de altas velocidades y buena resolución; condicio-



nes que desafortunadamente no siempre se logran, haciendo el procedimiento inómodo para el paciente.

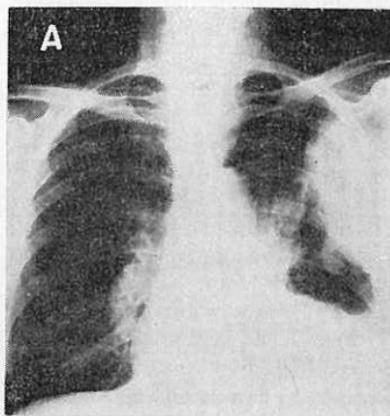
En la figura 7 se observa concentración anormal del galio radiactivo en una tumoración del lado izquierdo del cuello de un niño de diez años con linfoma de Hodgkin. Una semana después de haber terminado el ciclo planeado de radioterapia, desapareció la acumulación anterior y el estudio se consideró como normal (fig. 8). Esto señala la utilidad del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en la valoración de la radio y quimioterapia en los tumores malignos. Así mismo, al permitir la visualización del hígado y ganglios linfáticos paraaórticos, ayuda en forma importante al establecimiento de la etapa clínica en el linfoma de Hodgkin.

Aunque los mecanismos de concentración del  $^{67}\text{Ga}$  son inespecíficos, los hallazgos clínicos y radiológicos en la enfermedad de Hodgkin se complementan con la centelleografía con este radioisótopo, que es una ayuda diagnóstica suficientemente confiable y que tiene un lugar importante en el manejo de dicha enferme-

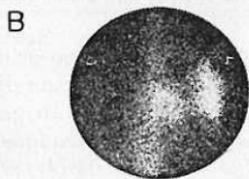
dad y de sus recurrencias sospechosas o inadvertidas después de radio o quimioterapia. En ocasiones es difícil determinar la naturaleza benigna o maligna de una lesión en una exploración radiológica del tórax (fig. 9). Después de la administración de  $^{67}\text{Ga}$ , se observó aumento de la radiactividad a nivel del segmento 6 del pulmón izquierdo, así como en la región parahiliar del mismo lado, lo cual permitió suponer la malignidad de las lesiones, comprobada por el estudio histopatológico.

El  $^{67}\text{Ga}$  también es un rastreador del sistema óseo y ayuda a determinar los procesos malignos que ocurren en el mismo. En la figura 10 se observan lesiones a nivel del tercio inferior del fémur derecho, interpretadas como osteosarcoma. Una imagen centelleográfica obtenida con difosfonato marcado con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  muestra alteraciones importantes en la es-

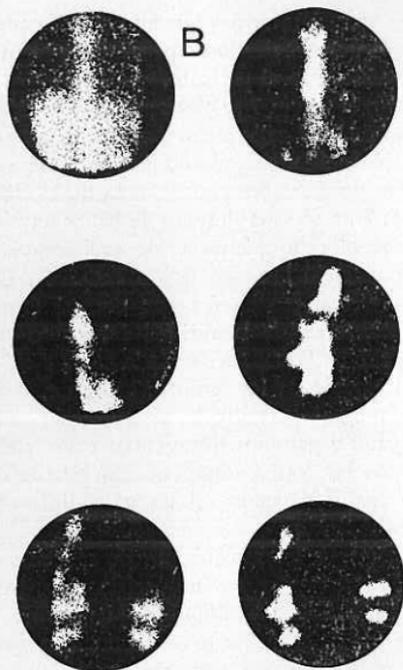
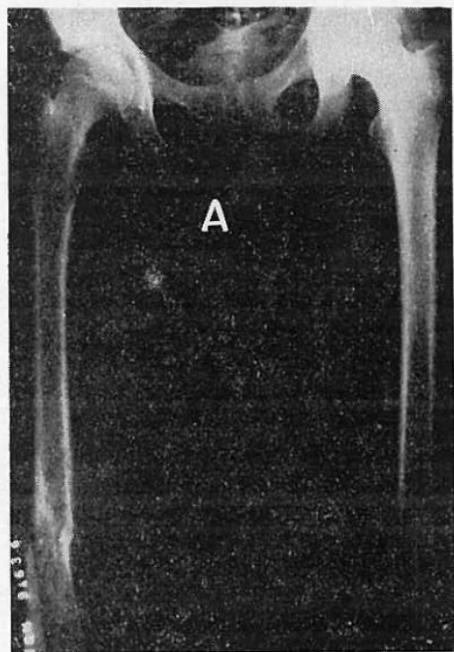
9 Carcinoma broncogénico. A) Obsérvense dos zonas de mayor densidad en el hemitórax izquierdo, una periférica y otra parahiliar. B) El  $^{67}\text{Ga}$  tiene la misma distribución en el tórax, señalando la posible malignidad de las lesiones, comprobada posteriormente.



TORAX ANTERIOR



TORAX POSTERIOR



10 A) Sarcoma osteogénico en el fémur derecho de un escolar femenino. B) Alteraciones en las imágenes obtenidas con polifosfatos marcados con  $^{90m}\text{Tc}$  y con citrato de  $^{67}\text{Ga}$ ; con ambos radiofármacos se demuestra aumento anormal de la concentración del radiofármaco en la lesión. Las diferencias en la distribución de cada uno señalan su posible malignidad.

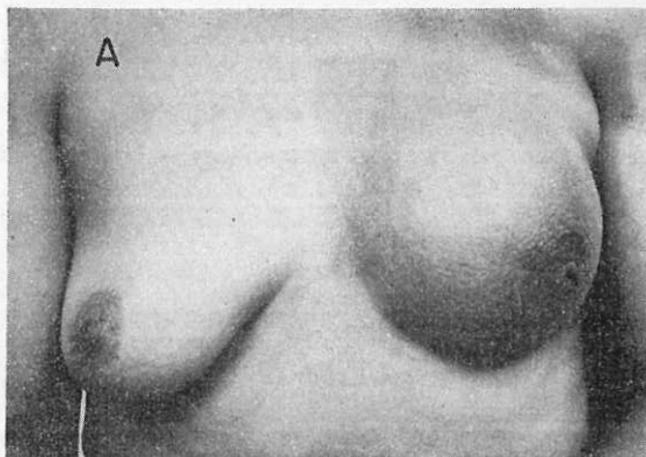
estructura y metabolismo de dicho segmento. Sin embargo, con estos datos no podría haberse establecido el diagnóstico de malignidad pero, en la exploración centelleográfica con  $^{67}\text{Ga}$  se observa un aumento de la concentración a nivel del sitio de la lesión. Esto comprueba en forma definitiva la relación que existe entre el aumento de concentración y la malignidad histopatológica del padecimiento.

Las lesiones tumorales malignas de la mama son capaces de concentrar al galio

radiactivo. En la figura 11 se muestra un aumento de concentración a nivel de la mama izquierda, que corresponde al diagnóstico clínico e histopatológico de adenocarcinoma mamario con metástasis hepáticas y sin evidencia de respuesta clínica a radioterapia, quimioterapia y ooforectomía bilateral.

### Comentarios

La búsqueda de neoplasias malignas con radiofármacos ha sido el principal motivo de interés de los grupos de investigación clínica de diversos centros hospitalarios. Sus informes incluyen el uso de diferentes radioisótopos y radiofármacos, los cuales en su momento parecieron ser magníficos



agentes rastreadores y que el tiempo ha señalado su lugar dentro de los métodos diagnósticos clínicos.

En nuestro medio, la introducción del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  es muy reciente y los resultados obtenidos hasta el momento son bastante promisorios. Cabe señalar que, en nuestra experiencia, el mayor porcentaje de centelleografías positivas lo hemos encontrado en pacientes con adenocarcinoma broncogénico, enfermedades malignas del sistema reticuloendotelial y padecimientos del sistema óseo.

En el diagnóstico de las neoplasias malignas todos los órganos están sujetos a la exploración con radioisótopos. En algunos casos se obtienen imágenes que corroboran los hallazgos clínicos, en otros se descarta la sospecha diagnóstica y en otros más, sin evidencia clínica de una lesión neoplásica, los radioisótopos definen la existencia de la misma.

La tecnología en medicina nuclear es limitada, el uso de sistemas de computación, la mejor resolución de los sistemas electrónicos, conjuntamente con el des-

11 A) Adenocarcinoma de la mama izquierda, etapa clínica IV. B) El citrato de  $^{67}\text{Ga}$  se concentra anormalmente a nivel de la tumoración, corroborando su malignidad.

arrollo de nuevos radiofármacos, incrementarán las posibilidades del diagnóstico de las neoplasias.

#### REFERENCIAS

1. Taylor, D.M.: *Radiopharmaceuticals for tumour localization. Rapporteur report.* Proceedings of the International Nuclear Medicine Symposium. 1967. Londres, William Heinemann Medical Books Ltd., 1969, p. 73.
2. D'Angio, G.J.; Loken, M. y Nesbit, M.: *Uptake of selenium 75 methionine in tumor sites of neuroblastoma patients.* Ann. Radiol. 14:351, 1971.
3. Cavalieri, R.R. y Scott, K.G.: *Sodium selenite-75 Se: A more specific agent for scanning tumors.* J.A.M.A. 206:591, 1968.
4. Beierwaltes, W.H.; Lieberman, L.M.; Varma, V.M. y Counsell, R.E.: *Visualizing human malignant melanoma and metastases: Use of chloroquine analogue tagged with iodine-125.* J.A.M.A. 206:97, 1968.
5. Fowler, J.S.; Finn, R.D.; Lambrecht, E. y Wolf, A.P.: *The synthesis of  $^{18}\text{F}$ -5 fluorouracil.* J. Nucl. Med. 14:63, 1973.
6. Sodee, D.: *Delineation of anatomic structures and the detection of carcinoma utilizing low energy mercury-labeled chlormerodrin.* En: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.* 1964, vol. 6, p. 167.

7. Hisada, K.; Ando, A.; Hirake, T.; Takino, H. y Kurata, K.: *A new tumor scanning agent-<sup>109</sup>Yb-citrate*. J. Nucl. Med. 14:408, 1973.
8. Haynie, T.P.; Konikowski, T. y Howard, J.G.: *Kinetics of DTPA-<sup>99m</sup>Tc, <sup>113m</sup>In and <sup>109</sup>Yb compounds in brain sarcoma and kidneys of mice*. J. Nucl. Med. 13:205, 1972.
9. Goodwin, D.A.; Lin, M.S.; Diamanti, C.I.; Goode, R.L. y Meares, C.F.: *<sup>111</sup>In-labeled bleomycin for tumor localization by scintiscanning*. J. Nucl. Med. 14:401, 1973.
10. Mori, T.; Hamamoto, K. y Torizuka, K.: *Studies on the usefulness of <sup>99m</sup>Tc-labeled bleomycin for tumor imaging*. J. Nucl. Med. 14:431, 1973.
11. Anderson, B.G.; Beierwaltes, W.H.; Harrison, T.S.; Azizullah, N.A. y Buswink, A.: *Labeled dopamine concentration in pheochromocytomas*. J. Nucl. Med. 14:376, 1973.
12. Blair, R.J.; Beierwaltes, W.H.; Lieberman, L.M. y Boyd, L.M.: *Radiolabeled cholesterol as an adrenal scanning agent*. J. Nucl. Med. 12:176, 1971.
13. Subramanian, G.; MacAfee, J.G.; Bell, E.G.; Blair, R.J.; O'Mara, R.E. y Ralston, P.H.: *Technetium-<sup>99m</sup>-labeled polyphosphate as skeletal imaging agent*. Radiology 102:701, 1972.
14. Hosain, F.; Hosain, P.; Wagner, H.N.; Dunson, G.L. y Severson, S.J.: *Comparison of <sup>18</sup>F, <sup>87m</sup>Sr, and <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate for bone scanning*. J. Nucl. Med. 14:410, 1973.
15. Edwards, C.L. y Hayes, R.L.: *Tumor scanning with <sup>67</sup>Ga-citrate*. J. Nucl. Med. 10:103, 1969.
16. Silvester, D.J. y Thakur, M.L.: *Cyclotron production of carrier-free <sup>67</sup>gallium*. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 21:630, 1970.
17. Larson, S.M.; Milder, M.S. y Johnston, G.S.: *Interpretation of the <sup>67</sup>Ga photoscan*. J. Nucl. Med. 14:208, 1973.
18. Pinsky, S.M.; Hoffer, P.B. y Turner, D.A.: *Place of <sup>67</sup>Ga in the staging of Hodgkin's disease*. J. Nucl. Med. 12:385, 1971.
19. Lavender, J.P.; Lowe, J. y Barker, J.R.: *Gallium-<sup>67</sup> citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions*. Brit. J. Radiol. 44:361, 1971.
20. Dalrymple, G.V.; Boyd, C.M.; Moss, A.J. y Sanders, J.L.: *Metabolism of <sup>67</sup>Ga by mammalian cells in culture*. J. Nucl. Med. 12:349, 1971.

## VIII EVALUACION CLINICA DE LA <sup>111</sup>INDIO BLEOMICINA EN LA CENTELLEOGRAFIA DE TUMORES

LESLIE ROBERT BENNETT

Durante el último decenio se ha investigado considerablemente lo relativo a los radiofármacos que localizan tumores. Los más importantes, entre aquéllos que están siendo evaluados en la actualidad, son el citrato de <sup>67</sup>galio, la <sup>111</sup>indio transferrina y los agentes inmunorreactivos marcados. Los resultados clínicos preliminares con el citrato de <sup>67</sup>galio (<sup>67</sup>Ga citrato) han sido prometedores; sin embargo, este trazador se acumula importantemente en las lesiones de tipo infeccioso o granuloso.

matoso. La acumulación y secreción fisiológica del <sup>67</sup>Ga citrato por estructuras glandulares, en ocasiones ayuda al diagnóstico de la presencia de un tumor en aquellos sitios de difícil acceso. La <sup>111</sup>indio transferrina (<sup>111</sup>In transferrina) muestra una gran captación en tumores, pero su lenta depuración en el lecho vascular la vuelve altamente indeseable para uso clínico. Los intentos de usar antígenos y anticuerpos marcados no han fructificado, debido principalmente a la dificultad de obtener preparaciones purificadas y a los problemas asociados de reactividad cruzada e inespecificidad.

\* School of Medicine. University of California, Los Angeles.

Nouel y col. recientemente renovaron el interés en el uso de drogas antitumorales marcadas, al introducir el uso de la bleomicina marcada con  $^{57}\text{Co}$  cobalto en la gammagrafía tumoral. La bleomicina es un antibiótico antitumoral que fue aislado por Umezawa y col. en 1962. Se ha demostrado que tiene una considerable eficacia contra tumores del mesénquima primitivo, sean benignos o malignos, así como contra los linfomas malignos. Merrick y col. marcaron esta droga con una forma radiactiva de un metal pesado trivalente, el indio. El  $^{111}\text{In}$  indio es un radionúclido de vida media corta, producido en ciclotrón, que posee características físicas ideales para ser registrado por los instrumentos nucleares actualmente disponibles. Estos autores demostraron que la bleomicina marcada con  $^{111}\text{In}$  indio ( $^{111}\text{In}$  bleomicina) alcanzaba una relación tumor/sangre más alta, en el fibrosarcoma de costilla de la rata, que la obtenida con el  $^{67}\text{Ga}$  citrato o la  $^{111}\text{In}$  transferrina. También estudiaron la concentración en los granulomas benignos experimentales y observaron que la relación granuloma/sangre de la  $^{111}\text{In}$  bleomicina fue menor que la de los otros agentes.

En vista de lo anterior, el presente estudio se llevó a cabo con el objeto de evaluar la utilidad clínica de la  $^{111}\text{In}$  bleomicina como agente detector de tumores.

## Material y métodos

Se estudiaron 102 pacientes con diversos tipos de tumores malignos, fueran éstos conocidos o sospechados. La mayoría de los casos (más de 75 por ciento) fueron referidos por la clínica de oncología del Centro para Ciencias de la Salud de la UCLA, donde habían sido investigados

completamente desde el punto de vista oncológico. El grupo incluyó 32 pacientes con melanoma maligno, 13 con adenocarcinomas gastrointestinales, 10 con carcinoma mamario, 8 con linfomas, 8 con tumores primarios del hueso, 7 con sarcomas de tejidos blandos y 24 con tumores diversos, conocidos o sospechados. En el momento de la evaluación, la mayor parte de los pacientes había sido observada durante tres meses por lo menos.

La  $^{111}\text{In}$  bleomicina \* se administró por vía endovenosa 48 horas antes del registro, a dosis de  $75 \mu\text{Ci/Kg.}$  de peso corporal. Se obtuvieron proyecciones anterior y posterior para un gammagrama corporal total, excluyendo las extremidades, excepto cuando estuviera indicado.

Los gammagramas se correlacionaron con los hallazgos histopatológicos en los casos operados (40 por ciento del total aproximadamente); en el resto de los pacientes se obtuvo la confirmación por medio de estudios radiológicos, gammagramas convencionales de hígado/bazo, cerebro y huesos, además del curso clínico de la enfermedad.

Todos los gammagramas fueron revisados independientemente por tres especialistas en medicina nuclear, observándose una buena concordancia en más del 90 por ciento de los casos. El resto se revisó nuevamente y se realizaron interpretaciones transigentes, las cuales se incluyeron en el estudio.

Previamente al estudio se examinaron unos cuantos gammagramas de individuos clínicamente "normales"; definiéndose de esta manera un patrón de la distribución "normal" de la radiactividad 48 horas después de la administración del radio-

\* Proporcionada por Medi-Physics Inc. Emeryville, California.

fármaco. A la luz de este patrón, cualquier región que mostrara mayor acumulación del trazador era calificada como "área anormal". Estas áreas anormales se agruparon en la forma siguiente:

- a) Aquéllas en las que la presencia de un tumor estaba documentada por cirugía y estudio histopatológico;
- b) Aquéllas en las que la existencia del tumor se infería de los datos clínicos;
- c) Aquéllas en las que en el momento de la evaluación no había datos de observación clínica;
- d) Aquéllas en las que la acumulación anormal ocurría en una lesión no neoplásica conocida;
- e) Aquéllas en las que no se había detectado evidencia de ningún proceso patológico hasta el momento de la evaluación.

Un gammagrama con múltiples áreas anormales era anotado como "una" área, a menos que las áreas anormales correspondieran a más de un grupo. En esta última situación, el gammagrama se anotaba en dos o tres grupos diferentes, conforme lo requiriera el caso. Para el análisis estadístico de los gammagramas "normales" se incluyeron dos grupos adicionales: uno, en el que la presencia de tumor era documentada en la cirugía, con examen histopatológico subsecuente, y otro, en donde había ausencia de tumor comprobada quirúrgicamente.

## Resultados

Se determinó que el tiempo ideal para la obtención de registros óptimos era de 48 horas, o más, después de la administración de la  $^{111}\text{In}$  bleomicina. Los pacientes estu-

diados en lapsos menores mostraron una más alta concentración del radiofármaco en el lecho vascular, especialmente a nivel de la silueta cardiaca.

El gammagrama "normal" a las 48 horas mostraba gran concentración de radiactividad en hígado, riñones y médula ósea/huesos. Se notó acúmulo de cantidades detectables del trazador en la región pública de hombres y mujeres (60 por ciento). Una acumulación supuestamente normal se observó en unas cuantas (25 por ciento) de las mujeres.

Se apreciaron 109 áreas anormales en 83 pacientes, de las cuales 42 (37.4 por ciento) contenían elementos neoplásicos comprobados histopatológicamente. En 13 de estas áreas (12.1 por ciento) no existía comprobación quirúrgica, pero había evidencias clínicas de la presencia de un tumor. Otras 17 (16 por ciento) correspondieron a lesiones no tumorales, como sitios de vacunación para inmunoterapia, cicatrices quirúrgicas en vías de curación, linfedema, adherencias intestinales postquirúrgicas y dermatitis y neumonitis por radiación aguda. Cuatro áreas (3.7 por ciento) no mostraron proceso patológico detectable. En 33 no había habido una observación suficiente en el momento de la evaluación. En resumen, por lo tanto, 49.5 por ciento de todas las acumulaciones anormales ocurrieron en regiones que tenían tumores.

Los gammagramas se interpretaron como normales en ocho pacientes en quienes posteriormente se confirmó la existencia de tumor. La mayoría de estos tumores eran muy pequeños (menores de 1.5 cm.) o estaban superpuestos con estructuras que normalmente acumulan cantidades substanciales del trazador, por ejemplo, médula ósea/huesos, hígado y otros.

De acuerdo con los grupos antes mencionados, se evaluó la efectividad global de los gammagramas con  $^{111}\text{In}$  bleomicina para la detección de tumores. En 68 por ciento de los pacientes hubo una adecuada observación clínica. De ellos, 71 por ciento mostraron una buena correlación entre los hallazgos gammagráficos y la extensión del tumor; en 10 por ciento no hubo correlación, y en 19 por ciento se notó acumulación anormal en lesiones no neoplásicas. Cabe señalar que en la evaluación global se evitó intencionadamente el agrupamiento bajo las categorías "verdadero/falso, positivo/negativo", ya que el grupo de pacientes estudiados era muy selectivo y muy heterogéneo en cuanto a la naturaleza de sus lesiones neoplásicas. Más aún, la cantidad de pacientes controles, "normales", fue demasiado pequeña como para justificar tal análisis.

### Comentarios

No se conoce el mecanismo exacto de la localización de la  $^{111}\text{In}$  bleomicina en los tumores. Se determinó que el momento óptimo para la toma del gammagrama era 48 horas después de la administración del radiofármaco. Se ha observado que la captación de radiactividad por los tumores es un fenómeno bastante rápido; sin embargo, es necesario esperar 48 horas después de la inyección, para mejorar la relación tumor/marco corporal, dejando un lapso suficiente para que el trazador sea depurado de la sangre. Durante este intervalo, aproximadamente 40 por ciento de la radiactividad se detecta en la orina.

Al incubar *in vitro* plasma humano fresco con  $^{111}\text{In}$  bleomicina hemos observado que algo del  $^{111}\text{In}$  migra hacia la fracción transferrina del plasma. Por lo

tanto, suponemos que *in vivo* la transferrina compite con la bleomicina por el  $^{111}\text{In}$ , por el cual, se sabe, la primera tiene una muy alta afinidad. Posteriormente, esta  $^{111}\text{In}$  transferrina se localiza en la médula ósea posiblemente. Esta puede ser, en parte, la razón de la buena visualización del contorno del esqueleto en algunos pacientes. Mientras que esta acumulación en médula ósea a veces interfiere con la interpretación del gammagrama, lo que es frecuente, es valiosa para la localización de las áreas anormales.

En el hígado con funcionamiento normal se detectan cantidades significativas de radiactividad, de aquí que sea difícil demostrar tumores dentro de este órgano. La correlación de la concentración relativa en áreas anormales focales, comparada al hígado normal de los radiocoloides y de la  $^{111}\text{In}$  bleomicina, puede ayudar a resolver este problema. En este análisis de las "áreas de interés", las partes del hígado con aumento en la relación lesión/normal para la  $^{111}\text{In}$  bleomicina (comparada a una relación similar para los radiocoloides) serían sugestivas de la presencia de un tumor más que de un quiste o un absceso necrótico.

De ninguna manera la  $^{111}\text{In}$  bleomicina es específica para tumores. Como se observó en tal estudio, puede localizarse en lesiones no neoplásicas. A mayor abundamiento, se ha observado acumulación en un paciente con infarto cerebral. Esto puede ser debido al comportamiento de la  $^{111}\text{In}$  bleomicina, como el de otros quelatos metálicos de bajo peso molecular, de concentrarse en áreas con permeabilidad aumentada a través de la barrera hematoencefálica.

En esta serie, 71 por ciento de los casos mostraron buena correlación entre el ga-

mmagrama corporal total con  $^{111}\text{In}$  bleomicina y el estado clínico de la enfermedad; mientras que 10 por ciento de los casos no mostraron correlación.

Por lo anterior, se considera que la  $^{111}\text{In}$  bleomicina es un agente prometedor

para la detección de tumores por un procedimiento centelleográfico, atraumático y no invasivo. Ciertamente, el uso de la bleomicina marcada no es la última palabra en gammagrafía tumoral, sólo abre una nueva vía para la investigación futura.

## IX RESUMEN

JORGE A. MAISTERRENA \*

En la actualidad, todas las especialidades médicas reciben ayuda, en mayor o menor grado, de la medicina nuclear, ya sea permitiendo la visualización de órganos internos por gammagrafía o centelleografía, por medio de estudios dinámicos con la cámara de centelleo, o a través de estudios metabólicos, investigando el comportamiento de una sustancia en particular, marcada previamente con el radionúclido idóneo.

Prácticamente no hay órgano, aparato o sistema que no haya sido objeto de estudio; así, se estudian desde las articulaciones y el sistema óseo, hasta órganos como la placenta. En pediatría, donde hasta hace pocos años no se consideraba conveniente emplear radionúclidos, ya se ha obviado el problema mediante el empleo de isótopos de vida media corta y baja energía, con la reducción concomitante en la exposición a la radiación.

El éxito que se ha tenido al estudiar distintos órganos o sistemas naturalmente ha sido muy variable; algunos de ellos han sido muy beneficiados, otros no tanto

hasta el momento actual. Como demostración de lo anterior está el avance obtenido en el conocimiento del funcionamiento tiroideo con el advenimiento del yodo radiactivo, uno de los radionúclidos más usados y con mayor número de radioisótopos útiles, que dió lugar a numerosas pruebas para el diagnóstico de los padecimientos tiroideos y cuyos beneficios han alcanzado no sólo la detección de enfermedades, sino que ha sido de gran utilidad para el tratamiento del hipertiroidismo y las metástasis del carcinoma folicular de tiroides. En otros casos, como sucede en el sistema óseo, su empleo es más reciente y la gammagrafía de hueso aumenta y mejora año con año, con nuevos radiofármacos, como los polifosfatos marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , que prometen un brillante futuro y su uso empieza a generalizarse entre nosotros.

Hemos visto cómo estudios bastante sencillos y precisos son capaces de prestar grandes servicios al nefrólogo en el conocimiento del funcionamiento renal. En esta presentación en particular, se ha puesto de manifiesto la enorme ventaja que representan para el grupo que labora

\* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

en el apasionante problema de los trasplantes renales, avisando tempranamente el peligro del rechazo, muchas veces antes de que pueda sospecharse por otros medios.

En el estudio de los padecimientos del sistema nervioso central se ha mencionado el éxito en lo que respecta a la búsqueda de malformaciones arteriovenosas o en el diagnóstico de accidentes vasculares cerebrales, así como en la identificación de procesos inflamatorios o de tumores y enfermedades focales del cráneo, resultando un medio indispensable en la actualidad para el neurólogo y el neurocirujano.

El hígado, máximo laboratorio del organismo, que interviene en tantos procesos biológicos, participando directamente en el metabolismo de la casi totalidad de las sustancias, es ahora uno de los órganos mejor estudiados tanto desde el punto de vista funcional como del de su flujo sanguíneo. Capítulo aparte merece el estudio morfológico del hígado ya que la gammagrafía hepática ha sido de incalculable valor para el clínico en la identificación del absceso hepático amibiano, de difícil diagnóstico en tantos casos. Al gastroenterólogo, la medicina nuclear le ha sido, de gran utilidad ya que además de los estudios hepáticos presentados, la gammagrafía ha permitido estudios de glándulas salivales, estómago y páncreas, además de facilitar la medición de la absorción de diversas sustancias marcadas.

Con el antropogammámetro la medición de la absorción de estas sustancias alcanza una sencillez y precisión desde hace años esperada y un claro ejemplo de esto es la valoración de la retención o absorción de hierro, que antes representaba un alto grado de dificultad y ahora

se puede realizar con asombrosa simplicidad. El porvenir del antropogammámetro en la clínica es prometedor, como se puede ver por los ejemplos presentados en este simposio.

Hemos visto cómo la exploración del tórax ha mejorado notablemente, y cómo con gran facilidad se practican gammagramas de pulmón y se hacen estudios dinámicos del corazón, tales como la determinación del gasto cardiaco, la medición del volumen de las cavidades cardiacas, o la detección de cortocircuitos arteriovenosos, campo en el que la investigación está ampliando el panorama en forma importante.

El capítulo de localización de tumores ha ocupado el interés de los investigadores en los últimos años. Se buscan radiofármacos con propiedades particulares que permitan el logro de este objetivo y se han ensayado diversos agentes, como hemos visto en dos de los trabajos presentados; en uno, haciendo hincapié en el uso del  $^{67}\text{Ga}$ , sus ventajas y limitaciones, y en el otro, mostrando los buenos resultados con el uso de un antibiótico con actividad antitumor marcado con  $^{111}\text{In}$ . Al pensar en estos trabajos queda la impresión que esta es una de las áreas con mayor porvenir, a la que mayor esfuerzo se le dedicará en el futuro próximo.

A grandes rasgos se han presentado algunas de las actividades que se desempeñan en medicina nuclear y que dan idea de su utilidad en el momento actual y sus proyecciones para el futuro.

Para lograr este fantástico desarrollo se ha necesitado de la cooperación estrecha de médicos, químicos, físicos, ingenieros y farmacólogos. Actualmente, la medicina nuclear se sa tornado amplia y

compleja, y ya se inicia la fragmentación del campo que fuera una sola disciplina. En efecto, las técnicas de radioinmunoanálisis ya no pertenecen a ella, y ahora son utilizadas en toda especialidad y en todo tipo de laboratorio. Por otro lado, los departamentos de medicina nuclear en las grandes instituciones tienden a dividirse. Así, la necesidad de seguir ensayando nuevos compuestos marcados para continuar investigando nuevas líneas de estudio, hace pensar en que se requiere la separación de un nuevo departamento de radiofarmacia.

Para los que hemos visto crecer esta nueva rama de la medicina, estas situa-

ciones nos producen cierta tristeza y, por otro lado, nos halagan, entusiasman e invitan a seguir adelante con la seguridad en su futuro. Todos sabemos lo riesgoso que resulta hacer pronósticos acerca del futuro en medicina, pero, en este caso, basados en la experiencia de los últimos decenios, y conscientes de la amplitud de sus horizontes, así como decididos a seguir con interés toda su evolución, deseamos que en el próximo congreso, dentro de cinco años, tengamos la oportunidad de presentar un simposio semejante y podamos constatar los adelantos ocurridos en este campo durante ese tiempo.