

Dr. EDUARDO

LUNA

YEPES

LOS RADIOISOTOPOS EN LA EXPLORACION DEL HIGADO

La Medicina nuclear es una especialidad relativamente nueva "que emplea sustancias radioactivas en la investigación médica, en el diagnóstico ya sea topográfico o funcional de las enfermedades y en el tratamiento de algunas de ellas".

Ha sido más útil en la ayuda que presta al diagnóstico clínico que en la que otorga al tratamiento, con excepción del uso terapéutico del ^{131}I en las enfermedades tiroideas y del ^{32}P en la policitemia vera y en las leucemias crónicas.

La terapia con el ^{60}Co (teleterapia que representa un abaratamiento respecto al tratamiento roentgenológico con los supervoltajes, y que tiene una historia que se remonta a principios de siglo, no podría muy propiamente considerarse como integrante de la llamada medicina nuclear. (1)

La mayoría de los métodos terapéuticos con radionúclidos, fue introducida por el año de 1950 y entre ellos debemos también mencionar el empleo intracavitario del ^{198}Au para "mejorar" o atenuar los derrames intracavitarios pleurales o peritoneales con resultados útiles en un 50% de los casos, por la dificultad que ha existido de seleccionar los casos clínicos (2) y la necesidad de realizar la inyección directa de radionúclidos en el interior de los tumores presentes en la fosa pituitaria y radioro en la próstata, por ejemplo, que suponen gran dominio de la técnica.

La inyección directa de radionúclidos en órganos no encapsulados ha dado malos resultados. Se han usado en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello (3) y de metástasis pulmonares (4).

Algún beneficio se ha obtenido con el tratamiento paliativo de las metástasis óseas de los tumores mamarios y prostáticos. (1), (5).

Isótopos obtenibles en forma de agujas para implantación, irradian localmente los tejidos con los rayos gamma que emiten. Así el Cobalto es un buen sustituto del radio y ambos se emplean en el tratamiento del cáncer del cuello uterino y el tántalo es más manejable que el cobalto para emplearlo en

forma de alambres implantables en tumores de superficies curvas, como los de la vejiga.

El ^{198}Au en forma de alambre de oro, puede cortarse en pequeños fragmentos y, por su corta media vida, puede dejarse permanentemente sin necesidad de ser retirado.

A través de la nariz y del seno esfenoidal, se hace penetrar una aguja en el interior de la silla turca del esfenoides, se implanta el ^{90}Y trio para irradiar la hipófisis en sujetos con carcinomatosis procedente de tumores primitivos localizados en la mama o próstata. (6)

Las pruebas diagnósticas pueden ser de tres tipos:

- a) La medición de la actividad de una muestra tomada del organismo (sangre, tejidos, orinas) usando métodos ordinarios de conteo, midiendo la radiactividad del PBI^+ (marcado), por ejemplo, como el laboratorista común puede determinar el PBI por métodos químicos, o calculando el aclaramiento plasmático o haciendo mediciones especiales en toda clase de compuestos químicos;
- b) Métodos de conteo externos o sea la medición de la irradiación gamma emitida por un organismo, desde afuera; y,
- c) Los métodos de localización visual que se han servido del tubo de Geiger- Mueller (George Moore, Minnesota 1940) ahora desplazado por los contadores de centelleo o escintógrafos o gammágrafos que dan trazados mecánicos con registros automáticos (Benedict Cassen, Los Angeles).

Más tarde, Hal Anger (California) ideó un procedimiento gráfico más rápido y fotográfico y se siguen desarrollando nuevos métodos como el del detector autofluoroscópico y el que utiliza un intensificador de imagen de rayos X (Ter-Pogossian Camara) y cámaras pollaroid y las gammagrafías a

colores, útiles por cuanto el ojo humano distingue más la gama de otros colores que no los del gris. (1)

La utilización de los mal llamados isótopos radioactivos se basa, en biología y medicina, en la posibilidad de detectar, medir y graficar las emisiones gamma provenientes de sustancias introducidas en el organismo y que tienen cierta afinidad selectiva para el órgano que se examina. (6), (7), (8), (9).

Se habla de un TRAZADOR cuando el radionúclido entra a formar parte integrante del órgano que se examina y es metabolizado y se sujeta a los mismos cambios bioquímicos que las sustancias no marcadas e ingeridas con las comidas, por ejemplo.

Este es el caso del I en el estudio de la tiroides.

Se designan INDICADORES a los radionúclidos que al acumularse en elementos celulares de un órgano, son detectables, como ocurre con el ^{198}Au , que se deposita en el sistema reticuloendotelial hepático.

Las radiaciones gamma emitidas por el tejido merced a la presencia del radionúclido TRAZADOR O INDICADOR, son captadas por un sistema detector capaz de transformar los rayos gamma en fotones, provocando un CENTELLEO como sucede al ser alcanzado un cristal de yoduro de sodio, por un haz de rayos gamma.

Los FOTONES emitidos por el fenómeno de CENTELLEO llegan al fotocátodo de un FOTOMULTIPLICADOR y por efecto fotoeléctrico dan lugar a la emisión de un HAZ DE IMPULSOS (electrones) que, elaborados por un dispositivo electrónico, actúan sobre un ELECTROIMAN que gobierna un dispositivo martilloante mecánico que marca en una hoja de papel trazos proporcionales en número al de impulsos que recibe que, como dijimos, y empleando el ^{131}I fue aplicado desde 1951 para el estudio de tiroides por Ben Cassen.

Las detecciones se realizan poniendo fijo el cristal centelleador o receptor frente al tiroides, por ejemplo, o examinando (scanning) manualmente, desplazando el

receptor frente al órgano examinado y reuniendo líneas de ISOCOMPUTO o CONTAJE numéricamente aproximado o igual y conformando áreas de mayor o menor captación, o computando los resultados del scan.

Del procedimiento manual se ha ido al mecánico, al registro en cinta magnética de los impulsos al mismo tiempo que llegan al martillo que nos da el centellograma o elaborando los datos registradores, obteniendo con un aparato fotográfico registros que permiten resaltar pormenores, o por dispositivos especiales se permite que sobre el papel y bajo el martillo se deslice una cinta con ocho colores escogidos de acuerdo a la intensidad de los impulsos, por el martillo inscriptor.

Y hablando ya específicamente de la exploración hepática, vamos a tratar del uso de los radionúclidos en estudios gammagráficos y en pruebas funcionales.

El examen del hígado mediante el empleo, no solamente en el estudio de la morfología, de las dimensiones y de la situación de este órgano, sino también en el diagnóstico de las neoplasias malignas primitivas y secundarias, en los abscesos hepáticos, en la cirrosis, la equinococosis, en los hemangiomas hepáticos y en muchas otras condiciones patológicas (10) así como en la evaluación de la quimioterapia del cáncer (11).

Entre los numerosos isótopos que pueden utilizarse en esta investigación se cuentan el ^{64}Cu , el ^{74}Au , emisores de positrones; el ^{99}Tc coloidal, ^{99}Mo , ^{197}Hg (Neohydrin), rosa de Bengala con el ^{131}I y el ^{198}Au , los dos últimos de uso más frecuente y de amplio empleo clínico desde hace muchos años. También se utiliza el Indio.

El rosa de Bengala marcado con el ^{131}I , administrado por vía intravenosa a la dosis de 5° – 15° microcuries, se une a las proteínas plasmáticas y es extraído del torrente circulatorio por las células poligonales del hígado y rápidamente alejado luego por vía intestinal, tanto que el examen debe comenzarse a los 10 a 25 minutos de la introducción intravenosa. La dosis absorbida por

el órgano es modesta y no parece superior a 0,94 rad.

El empleo del oro coloidal (^{198}Au) resulta más práctico porque, independiente de la actividad del hepatocito, permite su utilización incluso en pacientes afectos de ictericia y cirrosis, ya que el radionúclido es fijado por las células del sistema reticulo-histiocitario.

Se introduce el trazador por vía intravenosa a la dosis de 100 a 250 microcuries, pero la cantidad absorbida por el órgano oscila entre 4 y 10 rads. Un inconveniente hallase representado por la forma en que se efectúa la irrigación del órgano; en efecto, mientras el lóbulo derecho recibe la sangre procedente de los vasos mesentéricos, el lóbulo izquierdo se irriga con sangre de los vasos que llegan del bazo con un contenido de yodo radiactivo menor, ya que en parte ha sido fijado por dicho órgano.

Muchas veces, contemporáneamente a la visualización del hígado, se observa la presencia de la imagen esplénica, fenómeno achacable —según algunos— al aumento de la presión en la circulación portal y según otros a la presencia de anastomosis portocavas y extrahepáticas. Mas, raramente el fenómeno podría deberse a hiperfunción o hiperplasia del sistema reticuloendotelial.

En la centellografía hepática tienen aceptación tanto la solución propuesta por Bascheieri (17), que emplea dos detectores de centelleo contrapuestos y de movimiento apareado, como el método de registro a colores.

Siempre existe el problema de que es imposible poner de manifiesto zonas frías de diámetro inferior a dos centímetros, en particular cuando las lesiones asientan en el lóbulo derecho del hígado, cuyo considerable espesor obsta mayormente la demostración centellográfica, incluso recurriendo al artificio de realizar la investigación con el paciente en posición prona o en decúbito lateral derecho.

La gammagrafía hepática revela también anomalías cuando el hepatograma no es homogéneo, o es muy claro o muy irre-

gular, demostrando —o pudiendo demostrar— falta de integridad en la función hepática.

Prono los investigadores (12) se dieron cuenta de que con los radioisótopos podían establecerse verdaderas pruebas de función hepática, llegando a considerar al scanning hepático como superior a toda otra prueba de función hepática, con menos del 2,5% de falsos positivos cuando se manifestaba anormal e indicando enfermedad hepática localizada. A la fosfatasa alcalina considerada casi tan sensible en la detección de enfermedad hepática localizada, se le atribuye el doble de falsas positivas. Admitiendo que, a pesar de lo dicho anteriormente, en las enfermedades hepáticas difusas, el scanning es mucho menos sensible que las otras pruebas hepáticas empleadas. (13)

Lo propio sucedió al utilizar el RB ¹³¹I para distinguir ictericias quirúrgicas de las no quirúrgicas o clínicas, demostrando la existencia o no de obstrucción biliar y el índice de depuración del colorante de la sangre por acción del hígado.

El RB ¹³¹I puede destacar la indicación quirúrgica en un paciente icterico con niveles altos o estables de bilirrubina sanguínea, demostrando la permeabilidad del sistema biliar. (14)

En el diagnóstico de cirrosis portal, por ejemplo, los isótopos nos ofrecen tres clases de datos fundamentales:

La función vascular, la función celular y la morfología, así como la función excretoria biliar.

Se emplean, pues, la gammagrafía y las pruebas de aclaramiento y doble aclaramiento.

En la prueba de aclaramiento o cromodiagnóstica se administra RB ¹³¹I (de 20 a 25 microcuries) el que, como ya se ha dicho siendo vehiculizado por las proteínas plasmáticas, se comportan como la bromosulfaleína, siendo depurado de la sangre metabolizado en el hígado, fijado en la célula hepática, concentrado en ella y eliminado por las billis.

Por estar marcado, emite rayos gamma y puede ser detectado desde el exterior a través de un contador de centelleo que da una representación gráfica en forma de una curva que normalmente presenta una brusca subida que dura unos dos minutos, correspondientes al **periodo de dilución en la sangre** y por ello traduce **la capacidad vascular del hígado**.

Luego la curva se aplana, al suavizarse, subiendo menos verticalmente, llegando a los 15 o 20 minutos al máximo de su altura, parte del trazado que corresponde a la **fijación hepatocelular del rosa de bengala**.

Después viene un segmento rectilíneo horizontal de 25 a 30 minutos de duración y que representa el **equilibrio entre depuración y eliminación del medio colorante**.

Al final, la curva desciende, descenso que principia a los cuarenta y cinco minutos de la iniciación de la prueba o inyección del colorante y **expresa la función eliminadora biliar**.

En la cirrosis portal, la primera parte de la curva es más lenta y breve, con disminución del ascenso en los primeros minutos y **representa la disminución de la capacidad vascular del hígado** (en las alteraciones vasculares gruesas).

La segunda parte del segmento ascendente de la curva también se identifica y acorta, **expresando la disminución de la actividad de la célula hepática**.

La declinación de la curva se retrasa y expresa la **depuración lenta, consecuencia de la insuficiencia hepatocelular**.

La prueba muestra fundamentalmente las alteraciones en la función de la célula hepática, siendo aplanaada —la curva— con el segmento vertical corto, en la cirrosis portal.

El oro coloidal radiactivo (¹⁹⁸Au), neocalicomas, no se elimina como el rosa de bengala que se metaboliza en el hígado en unos treinta minutos. Con él se determina el volumen de sangre circulante y se detectan aún pequeñas insuficiencias circulatorias.

Se inyectan de 50 a 70 millicuries (o más), intravenosamente. Se fija en las células de Kupffer exclusivamente, dando una curva ascendente en la sangre tanto mayor, cuanto mayor es la velocidad de secreción hepática.

En la cirrosis portal, por ejemplo, con acentuado problema circulatorio, la prueba da resultados patológicos o anormales francos.

La prueba de doble aclaramiento utiliza el aclaramiento del ^{198}Au que da datos de tipo circulatorio asociado a la administración de un colorante que mide la función celular del hígado (B.S.P. o R.B. marcados). Cuando hay insuficiencia vasculocelular hepática se puede determinar cual prepondera. En las lesiones celulares incipientes se alargan los tiempos de semiacclaramiento de ambos colorantes.

Dividiendo por este tiempo de semiacclaramiento, la base del logaritmo natural, se obtiene una constante K que indica la cantidad de "colorante" que se aclara en un minuto.

En los hígados cardíacos se altera al principio el sistema vascular y el valor de K para el Au está disminuido, siendo normal el del rosa de bengala, pero disminuye adelante con la cronicidad del proceso.

En las hepatitis, hepatopatías celulares puras, el valor de K para el Au es normal, mientras que el del rojo de bengala está disminuido.

En las cirrosis portales se afectan ambos valores disminuyendo, pues, porque se asocian las patologías tanto vascular como la de la célula hepática. (15)

El Dr. O. Loaiza en comunicación conjunta con nosotros a la Sociedad de Gastroenterología, hace un año, al analizar pruebas realizadas en el Hospital Eugenio Espejo en tesis por nosotros dirigida (16), (18) afirma que "en su estado actual de desarrollo la prueba de la función hepática con RB ^{131}I , puede suministrar datos cualitativos y cuantitativos útiles para la valoración clínica de la misma". La velocidad de absorción del colorante por las células hepáticas,

afirma, parece dar una buena valoración de la función de las células poligonales, pues muestra que la pendiente de estas curvas se reduce proporcionalmente al grado de lesión del hígado por hepatitis y/o cirrosis hepática y desciende también en las perturbaciones hepáticas experimentales causadas por envenenamiento de los conejos por tetracloruro de carbono.

La altura máxima de la curva de absorción parece estar relacionada con el número de células hepáticas en funcionamiento normal.

"La interpretación del plateau prolongado después de la absorción máxima es más complicada, pues puede indicar que existe ya sea un defecto en la función excretora de la célula, una obstrucción parcial de los conductos biliares o una congestión vascular y edema del parénquima hepático o combinaciones de todos estos factores".

Si la pendiente de absorción y los valores máximos son reducidos, es posible que el retardo en la excreción se deba a parcial o total destrucción o lesión primitiva de las células hepáticas.

Si la velocidad de absorción y el valor máximo son normales, la excreción retardada indicaría que los conductos biliares no están completamente abiertos.

En presencia de una ictericia aguda, completa, obstructiva, se muestra una curva característica de absorción que conserva un plateau constante durante varios minutos (más de noventa), que incluso tiende a ascender, lo que se manifiesta aún en el traspaso de los valores al papel semilogarítmico.

En estos casos se debe medir la actividad hepática después de las 24 horas de administrado el "colorante radioactivo", pues si se logra demostrar en este lapso la conservación de los niveles de radiactividad, es un dato que podría calificarse de patognomónico de obstrucción coledociana total aguda.

En sujetos normales el hígado debe quedar exento de colorante dentro de las cuatro o seis horas después de la inyección.

Si a las seis horas las concentraciones sanguíneas son despreciables (medida del $T_{1/2}$ —tiempo medio— de aclaramiento sanguíneo del colorante radiactivo) y los niveles altos en el hígado, tendríamos una enfermedad obstructiva aguda, pero si están elevados ambos niveles (sangre e hígado) se demostraría un defecto primario de la función de las células hepáticas.

A principios del año 1966 sugerimos al entonces estudiante Sr. Eduardo Araque una tesis de grado que la realizó bajo nuestra dirección y la del Dr. Loatza y la tituló: "Empleo del rojo de bengala radiactivo en el diagnóstico del compromiso funcional del hígado en hepatobiliopatías". Se realizaron veinte pruebas. (18)

Cinco pacientes normales, es decir sin problemas hepatobiliares;
dos en pacientes con hepatitis aguda;
tres en pacientes con hepatitis en fase de recuperación;
cuatro en pacientes con colangiitis;

cinco en pacientes con obstrucción biliar extrahepática; y,
uno en paciente con metamorfosis adiposa hepática.

La mayor parte de los casos, como el último mencionado, tuvieron comprobación histopatológica.

Es de lamentar que coincidentalmente, no se estudió ningún caso de cirrosis nutricional que, como hemos demostrado en tres trabajos que hemos dirigido, corresponden aproximadamente a un veinte por ciento de los muertos de hospital por cualquiera causa.

Se siguió la técnica habitualmente empleada (17), (19) y se utilizaron los equipos del servicio de radioisótopos del Hospital Eugenio Espejo, realizándose un registro gráfico y calculándose Tiempos de medio aclaramiento, captación máxima y tiempo medio de excreción.

Presentamos a continuación las gráficas de tres ejemplos típicos:

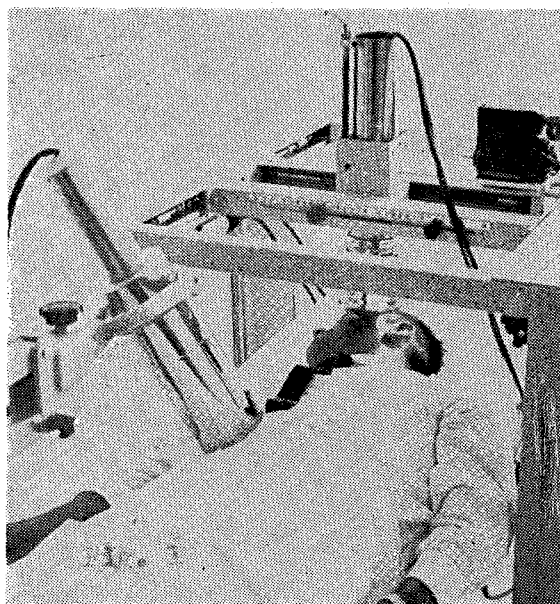
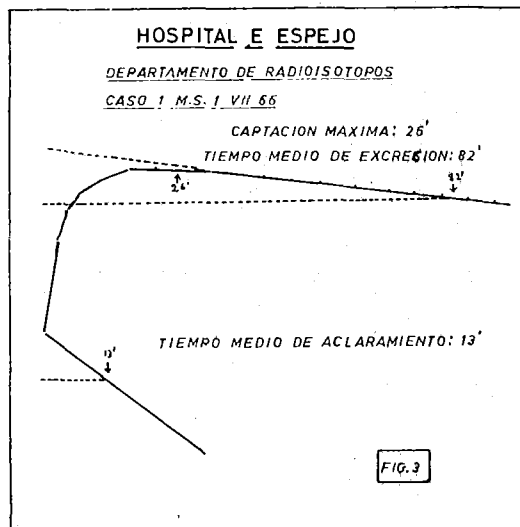
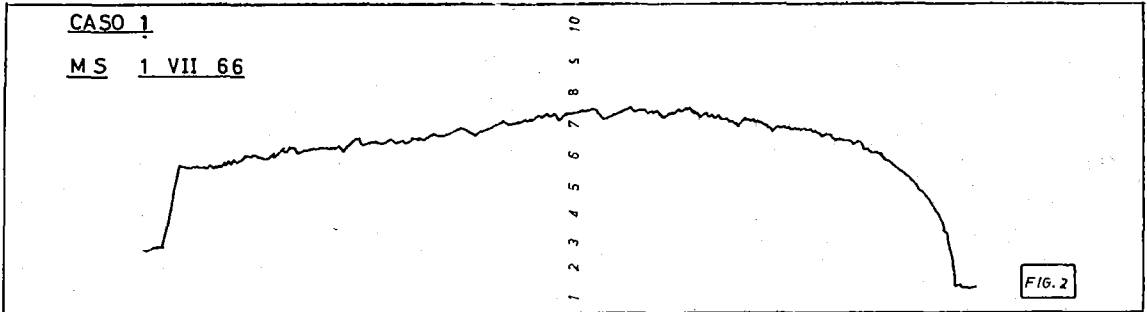
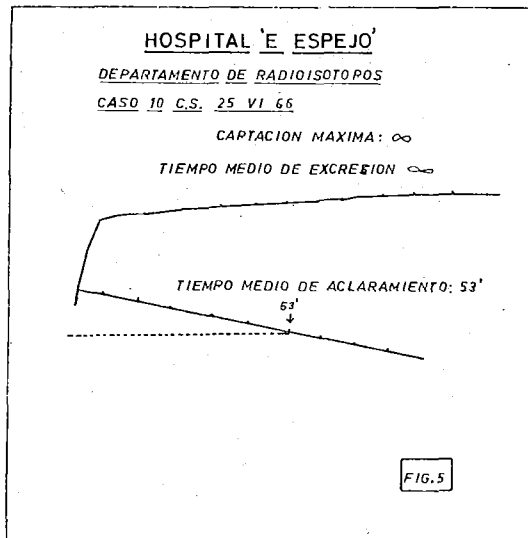
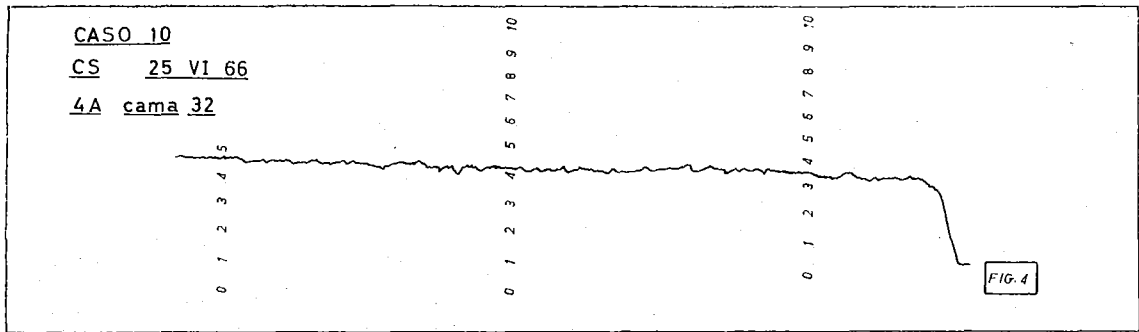


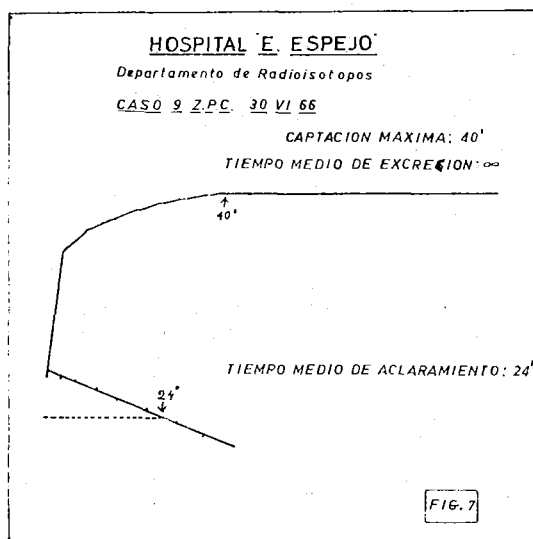
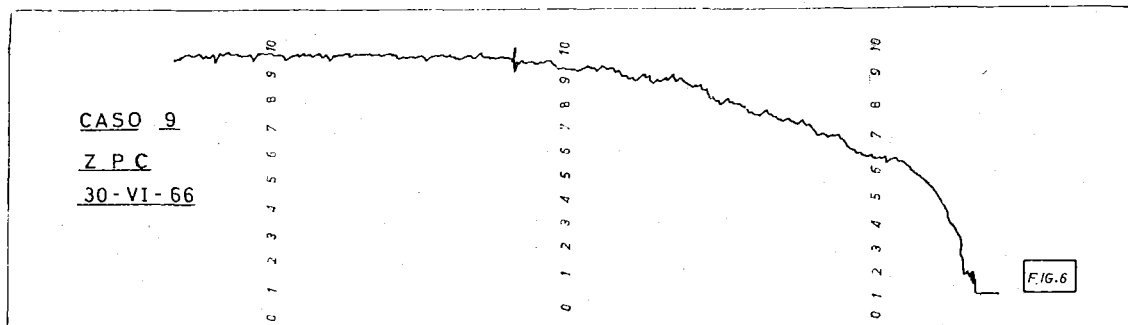
Fig. 1.—Método de examen, colocación del paciente y del equipo.



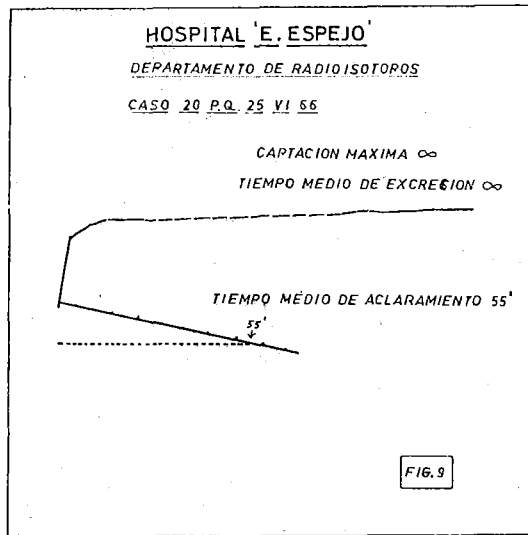
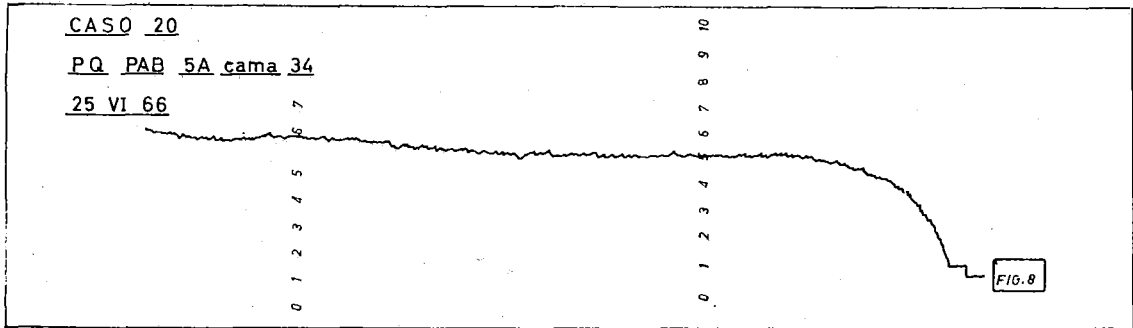
Figs. 2 y 3.—Registro y cálculos de los diversos tiempos en un caso normal.



Figs. 4 y 5.—Registro de las curvas y cálculos de los diversos tiempos en un caso de hepatitis aguda.



Figs. 6 y 7.—Registro de las curvas y cálculos de los diversos tiempos en un caso de obstrucción biliar extrahepática.



Figs. 8 y 9.—Curva y tiempos de un caso de esteatosis marcada del hígado. Son curvas observadas en la cirrosis también.

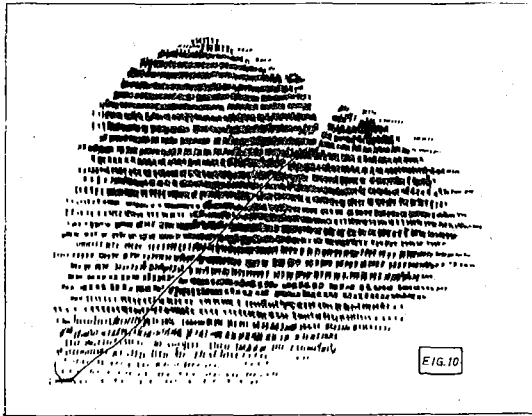


Fig. 10.—Gammagrafía de un hepatoma del lóbulo hepático Derecho.

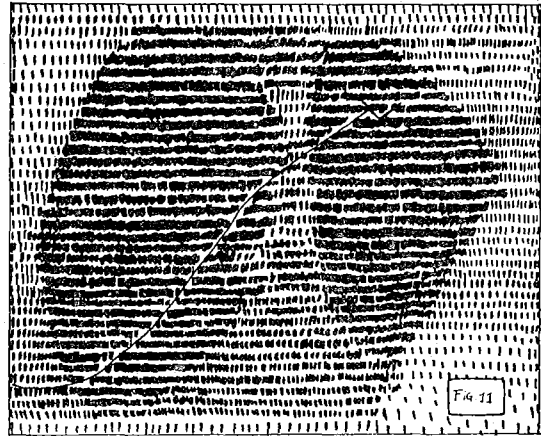


Fig. 11 —Gammagrafía de un absceso amebiano vaciado del hígado.

BIBLIOGRAFIA

1. Brucer, Dr. Marshal. (Tucson, Arizona). La Medicina Nuclear. Doc. Geigy Copyright, 1968,
2. Ariel M., Irving et al Intracavitary administration of radioactive isotopes in the control of effusions due to cancer. *Cancer* 19: 1090-1102; Aug. 1966.
3. Ariel M., Irving: Treating head and neck cancer with radioactive isotopes. *Arch. Otolaryng.* Vol. 83, April 1966 (360-67).
4. Ariel M., Irving and Pack, G. T.: The treatment cancer metastases in lung by means of radiating microspheres. *Thorax chirurgie* 14: 286-307 (Aug) 1968.
5. Cortázar J. y col. Yodo radioactivo en fisiología y patología tiroideas. *Rev. de la Soc. Col. de End.* Vol. IV. Nº 7, (Dic.) 66.
6. Havard C. and Mc Allister Joan: Radioactive isotopes in clinical medicine. *Brit. Med. Journ.* 2: pág. 487. 1967.
7. Silver Salomon. Radioactive isotopes in Clinical Medicine: *The New England Journ. of Med.* 272-9-10-11. págs. 466-515-569. 1965.
8. Silver, Solomon: *Radioisotopes in Medicine and Biology.* 2nd. Ed. Lea Febiger. Phila. 1962.
9. Quimby, Edith H. and Feite'berg, Sergei: *Radioactive isotopes in Medicine and Biology.* 2nd. Ed. Lea and Febiger. Phila. 1962.
10. Schuman, Bernard M. et al: Liver Abscess: Rose bengal ^{131}I Hepatic photoscan in diagnosis and management. *J. A. M. A.*: 187 —10; pág. 708— 11. March 1964.
11. Hanson J. Daniel et al: Liver photoscan in evaluation of cancer chemotherapy. *Archives of Surgery* 87: 3 (págs. 442-445) Sept. 1963.
12. Taplin, G. V. et al. The radioactive ^{131}I tagged Rose Bengal uptake —excretion test for liver function, using external gamma ray scintillation techniques. *Jour. Lab. Clin. Med.* 45: 665-678. 1955.
13. Gollin, Frank F. et al. Liver scanning and liver function tests. *JAMA* 187: 2; pages 151-166 (Jan/64).
14. Nordyke, Robert A. Surgical vs non surgical jaundice. (differentiation by a combination of ^{131}I RbI and standard liver function tests. *JAMA* 194: 9; Nov. 65, págs. 950-53.
15. Galan Navarro, J. L. Diagnóstico de la cirrosis portal. *Ann. Med. Quir. ESPAÑOLES.* 1963. XLVII: 7, pág. 72.

-
16. Loaiza O. Ensayo de absorción y excreción hepática del ^{131}I RB. Su empleo en la determinación de la función hepática. Comunicación a Soc. Ec. de Ga. Es. 1969.
17. Buschieri, I. Avantages de l'emploi de deux détecteurs opposés en scintigraphie. Sciences Medicales; 18: 414. 1962.
18. Araque, Eduardo: Empleo del rojo de Bengala radioactivo en el diagnóstico del compromiso funcional del hígado en hepatobiliopatías. Tesis de Grado. U. C. 1966.
19. Radioisótopos en Diagnóstico Médico. Lombardi—akers y col. Oak Ridge Tenn. 1967.

Dr. EDUARDO LUNA YEPES,
Hospital Eugenio Espejo.

NOTA: Esta comunicación fue escrita el año de 1969. La tesis del Dr. Araque bajo la dirección de los Drs. Luna Yepes y Loaiza se realizó el año de 1966.