

## MEDICINA NUCLEAR APLICACIONES A LA VALORACION DEL SISTEMA DIGESTIVO

Carlos A. Fonseca Zamora\*

### INTRODUCCION

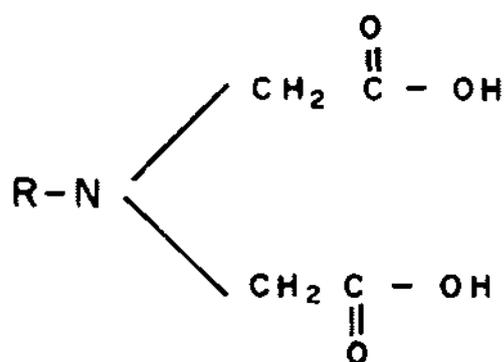
El desarrollo de las técnicas de Medicina Nuclear en el estudio de la patología del sistema digestivo en las últimas décadas ha sido notable, y su aporte valioso como complemento de los diversos métodos de investigación de laboratorio y gabinete. Sus peculiares características ofrecen un instrumento invaluable, capaz de estudiar los complejos sistemas fisiológicos y sus alteraciones sin afectar el comportamiento de los mismos. Sus principales atributos son: su carácter no invasivo, la virtual ausencia de reacciones alérgicas, la mínima preparación requerida del paciente, la baja irradiación al enfermo, lo que evita al paciente dolor y riesgo, de ahí su buena aceptación y tolerancia tanto por parte del adulto como del paciente pediátrico. A diferencia de la mayoría de las técnicas endoscópicas, radiológicas y ultrasonográficas, la información que provee la Medicina Nuclear es más funcional que morfológica y por ello se convierte en complemento excelente de las anteriores para proveer al médico con una valoración morfofuncional más dinámica e integral del órgano afectado. El advenimiento de las computadoras ha permitido la fácil cuantificación de muchas de las alteraciones detectadas, reforzando, aún más, éste aspecto tan funcional de sus observaciones y agregando mayor objetividad a las mismas, a la vez que han permitido una mejor evaluación de los resultados de las acciones terapéuticas y su impacto sobre la función alterada del enfermo. Con frecuencia en nuestro medio estos estudios se designan con el nombre de Técnicas Centellográficas, por utilizar en su realización una cámara de centello gamma que nos provee imágenes analógicas de la distribución espacial y temporal de una sustancia radioactiva en el órgano de interés. Esa sustancia radioactiva, utilizada con esos fines, reci-

be el nombre de INDICADOR y puede definirse como "todo elemento (o sustancia) radioactiva que tenga la propiedad de adoptar, en una estructura biológica anatómica, y en general, espacialmente definida; una concentración significativamente diferente de aquella que adopta en las estructuras espacialmente contiguas, y de poder ser en ese órgano identificada" (1). El uso del ordenador o computadora, en interfase con la cámara gamma, permite la transformación digital de la imagen analógica y la cuantificación de diversos parámetros que reflejarán en forma cuantitativa el alcance o significación de la alteración demostrada.

### CENTELLOGRAFIA HEPATOBILIAR

Los intentos para evaluar centellográficamente el árbol biliar, y más específicamente la dinámica de flujo biliar, se remontan a 1955; año en que George Taplin y colaboradores (30) utilizan como radiofármaco el rosa de bengala marcado con  $I^{131}$ , los centellogramas resultantes, aunque ofrecían una buena resolución temporal, proporcionaban imágenes de pobre calidad dado el tipo de emisión del  $I^{131}$ ; con características físicas poco aptas para éste propósito, lo que restó valor práctico a los estudios con él realizados. La aparición de nuevos radiofármacos se sucede en los años siguientes con éxito relativo, hasta que Harvey y colaboradores (24) sintetizan los primeros derivados N-sustituidos del ácido iminodiacético marcados con  $Tc^{99m}$ , fármacos que por sus características de afinidad por el hepatocito, que le confieren una alta especificidad de órgano y las características físicas tan adecuadas para uso clínico del  $Tc^{99m}$ , se convierten rápidamente en los radioindicadores de elección en centellografía hepatobiliar demostrando firmemente su valor clínico. El ácido iminodiacético constituye la base de estos radiofármacos, figura #1 y su afinidad por la célula hepática está en gran medida determinada por el radical R que se sustituye en el átomo de nitrógeno.

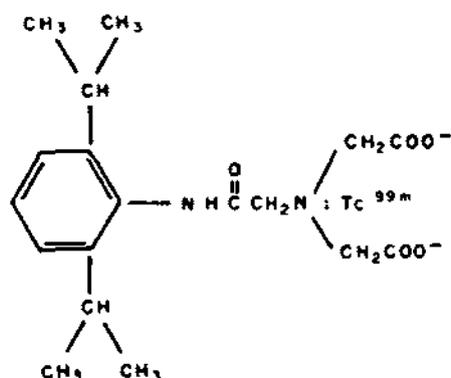
\* Médico Asistente Servicio de Medicina Nuclear. Hospital San Juan de Dios, C.C.S.S. Profesor Asociado Cátedra de Medicina. Universidad de Costa Rica.



## ACIDO IMINODIACETICO

Fig. No. 1

De los diferentes derivados comerciales disponibles el Diisopropilacetanilidoiminodiacetato (DI-SIDA) ha ganado gran aceptación debido a su gran afinidad por la célula hepática, lo que permite obtener estudios de calidad aún en presencia de altas cifras de hiperbilirrubinemia, superiores a los 20mg/dl



## DIISOPROPIL ACETANILIDO IMINODIACETATO

Fig. No. 2

El radiofármaco inyectado en una vena periférica, llega por vía sanguínea al sinusoides hepático, donde se pone en contacto con la célula hepática, pudiendo unirse a cualquiera de al menos cuatro transportadores de membrana (transportadores para aniones, transportadores para cationes, transportadores para sustratos neutros y transportadores para sales biliares), logrando en esta forma penetrar dentro del hepatocito; de donde pasan a la secreción biliar sin ser conjugados. El transporte hacia el canalí-

culo biliar implica probablemente un mecanismo de transporte activo, lo que explica el alto gradiente existente en la concentración del fármaco entre bilis y plasma. Habiendo alcanzado el canalículo biliar y logrando en la secreción biliar una alta concentración, el radio fármaco nos permitirá evaluar la dinámica de esa secreción en su tránsito hacia el intestino, poniendo de manifiesto la llegada a los diferentes componentes del árbol biliar (conductos hepático izquierdo y derecho, hepático común, conducto cístico, vesícula biliar y conducto coledoco), y finalmente el arribo de la secreción biliar a tubo digestivo. El estudio exige una preparación mínima del paciente, ayuno de dos horas, y no requiere de preparación intestinal, no habiéndose presentado hasta la fecha reacciones alérgicas. La baja dosis de radiofármaco a inyectar (5mCi) garantizan una mínima irradiación del enfermo. Su alta afinidad de órgano permite, como se mencionó; su utilización en el paciente icterico aún con niveles altos de hiperbilirrubinemia. El estudio se inicia tan pronto se inyecta el radiofármaco, obteniéndose durante la primera hora imágenes secuenciales cada 15 minutos en proyecciones anterior y lateral derecha. De los 60 minutos en adelante la secuencia de imágenes la determina el especialista a cargo del estudio. En condiciones normales las estructuras biliares mencionadas anteriormente se visualizan en los primeros 60 minutos, así como la llegada del radiofármaco a tubo digestivo. Las alteraciones de este patrón normal, proveen información que, interpretada en el contexto clínico del paciente, permiten derivar importantes conclusiones diagnósticas. Su utilidad en la práctica médica diaria se ha explorado extensamente, y su papel en las diferentes patologías hepatobiliares está hoy día bien establecido, pasando a analizar a continuación sus principales indicaciones:

## COLECISTITIS AGUDA

Es el paciente con dolor agudo del cuadrante superior derecho del abdomen y sospecha de colecistitis aguda, donde tiene gran importancia sustentar rápida y acertadamente esa sospecha clínica con el fin de tomar las decisiones terapéuticas adecuadas, en que la centellografía hepatobiliar tiene su indicación cardinal. La centellografía hepatobiliar se ha convertido por sus características, en la mayoría de los centros médicos de los Estados Unidos, en el método diagnóstico de escogencia en ese contexto

clínico (5). El patrón centellográfico, que interpretado en un cuadro de dolor agudo de cuadrante superior derecho del abdomen, correlaciona con el diagnóstico de colestitis aguda, está constituido por la visualización de la vesícula biliar en presencia de la visualización del conducto coledoco y excreción a tubo digestivo. Cuando la no visualización de la vesícula biliar es persistente por un período de cuatro horas, a pesar de una captación hepática adecuada, el diagnóstico de colecistitis aguda puede realizarse con un grado de certeza en extremo elevado (9). Una serie que evalúa 323 pacientes con seguimientos diagnósticos adecuados, demuestran una certeza diagnóstica global de 97.6% con fracción de falsos positivos de 0.58% y fracción de falsos negativos en 4.8% (13). Aún en el grupo de pacientes con colecistitis aguda acalculosa, la centellografía hepatobiliar ha demostrado características de operación que superan las de las otras técnicas diagnósticas (18). En nuestro propio servicio hemos demostrado una sensibilidad de 94.4% especificidad de 100% y certeza diagnóstica de 98.11%

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE ICTERICIAS

El desempeño de la centellografía hepatobiliar en el diagnóstico diferencial de ictericias ha sido evaluado por varios autores, obteniéndose una certeza diagnóstica global de 84%, superada por ultrasonido que demuestra una certeza diagnóstica de 93% (10). En presencia de obstrucción completa vías biliares extrahepáticas, el patrón centellográfico que muestra una captación hepática del radioindicador relativamente conservada, con ausencia de visualización de estructuras biliares y ausencia de excreción a tubo digestivo en 24 horas, tiene una certeza diagnóstica de 98% y 100%, sin embargo el diagnóstico centellográfico en obstrucción parcial de vías biliares extrahepáticas no supera el 78% (10). Por lo anterior, la centellografía hepatobiliar tiene un papel complementario a la ultrasonografía en el diagnóstico diferencial de ictericias, reservándose su uso para aquellos casos de obstrucción de alto grado de reciente inicio sin dilatación significativa de vías biliares, en cuyo caso el diagnóstico ultrasonográfico podría ser difícil (1), o bien en pacientes icterícos con antecedente de exploración previa de vías biliares extrahepáticas o antecedente de obstrucción biliar previa, en los cuales podría existir dilatación residual de vías biliares de poca magnitud. En éstos casos la evaluación morfológica ultrasonográfica se beneficia del complemento de la

valoración funcional del centellograma, pues una rápida y completa excreción del radiofármaco a tubo digestivo, excluye obstrucción actual de las vías biliares. La habilidad del ultrasonido para evidenciar en un alto porcentaje de pacientes la causa del proceso obstructivo, aunado a una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico, lo coloca como el método de diagnóstico no invasivo de elección en el paciente icteríco. Menciona a parte merece, por sus características propias, el diagnóstico diferencial de la ictericia prolongada del recién nacido. El lactante que presenta hiperbilirrubinemia conjugada prolongada constituye un problema de diagnóstico que ofrece en muchas ocasiones dificultades formidables. En éstas circunstancias se requiere una rápida diferenciación entre colestasis intrahepática y atresia de vías biliares, de forma que se puedan tomar las medidas terapéuticas adecuadas, pues la pronta corrección quirúrgica de la atresia de vías biliares es necesaria si se pretende una recuperación satisfactoria de la función hepática, y una mejoría en el pronóstico, con sobrevida adecuada. Aunque el diagnóstico de atresia de vías biliares puede realizarse mediante Laparoscopia, Colección de la Secreción Duodenal, estos procedimientos son invasivos. El ultrasonido constituye un método no invasivo, pero los patrones ultrasonográficos en atresia de vías biliares son variables y a menudo el método no puede diferenciar, con adecuada certeza, la atresia de vías biliares de la colestasis intrahepática.

El rosa de bengala  $I^{131}$  se ha utilizado, midiendo el porcentaje de excreción fecal de este radioindicador, para hacer el diagnóstico de atresia de vías biliares; sin embargo el método exige una recolección de heces de 72 horas, y siendo el riñón una vía alternativa de excreción, que cobra importancia en presencia de lesión hepatocelular, la contaminación con orina de las heces del niño invalida la prueba y produce resultados falsos positivos. La centellografía hepatobiliar con derivados N' sustituidos del ácido inminodiacético  $Tc^{99m}$  provee un método de gran utilidad que permite excluir atresia de vías biliares siempre que se logre demostrar excreción del radiofármaco a tubo digestivo. Aunque la centellografía hepatobiliar no está exenta de dificultades, que residen en el hecho de que algunos pacientes con colestasis intrahepática pueden no mostrar excreción detectable a tubo digestivo en 24 horas de seguimiento, se logra con ella una especificidad global de 80%, cifra que puede mejorarse si se premedica al paciente con fenobarital como inductor enzimático que aumenta la excreción del fármaco a

tubo digestivo en hepatitis neonatal y otras causas de colestasis intrahepática (19). Si se generan curvas de actividad versus tiempo a nivel cardiaco y hepático; y se evalúa la actividad a nivel del "pool" cardiaco, como una función que refleja el compromiso del aclaramiento hepático la certeza diagnóstica mejora, lográndose cifras de 90%, con sensibilidad de 97%, y especificidad de 82% en el diagnóstico de atresia de vías biliares (12,13).

## FISTULAS BILIARES

La detección temprana de fístulas biliares post-traumáticas o post-quirúrgicas puede reducir la morbimortalidad de ellas resultante. La centellografía hepatobiliar constituye un método fácil y accesible, que a diferencia de los métodos clásicos radiológicos y de los métodos ultrasonográficos, no se ve influenciado por el hábito corporal del paciente, presencia de gas intestinal, presencia de drenajes o heridas quirúrgicas en la pared abdominal etc. La demostración de extravasación del radiofármaco y su acumulación en la cavidad peritoneal, confirman la existencia de la fístula biliar. La realización de estudios seriados puede proveer información concerniente a la evolución de la fístula y su respuesta a las medidas terapéuticas.

## EVALUACION DEL PACIENTE POST-QUIRURGICO

En presencia de dolor recurrente del cuadrante superior derecho del abdomen post-colecistectomía, la centellografía hepatobiliar puede ser útil para poner de manifiesto la existencia de un muñón del cístico prominente. Este hallazgo condicionará la realización de estudios con métodos de mayor resolución espacial, por ejemplo ultrasonografía, con el fin de evaluar la posible existencia de cálculos en el muñón. La valoración funcional de la dinámica biliar post-colecistectomía mediante centellografía, complementa, como se mencionó en párrafos anteriores, la valoración ultrasonográfica de las vías biliares que pueden mostrar una dilatación residual como consecuencia del paso de cálculos ya expulsados, o bien como consecuencia de la manipulación quirúrgica de las vías biliares. En estos casos la demostración ultrasonográfica de dilatación no impli-

ca necesariamente obstrucción funcional, a menos que se demuestre la lesión obstructiva. En pacientes sometidos a procedimientos de anastomosis entero-biliar, la dilatación de las vías biliares intra y extra-hepáticas es frecuente, y no implica siempre obstrucción. En éstos casos cerca del 50% de los estudios ultrasonográficos son no diagnósticos (12). En aquellos casos en que el procedimiento quirúrgico incluye gastroenteroanastomosis, el centellograma permite evaluar en forma fisiológica, anterógrada, la permeabilidad de la anastomosis gastroentérica (12). En párrafos anteriores se mencionó la habilidad de esta técnica de Medicina Nuclear para poner de manifiesto la existencia de fístulas biliares, que pueden ser el resultado de los procedimientos quirúrgicos y causa de una mala evolución del paciente.

## CENTELLOGRAFIA HEPATICA

La centellografía hepática tiene sus orígenes en los trabajos de STIRRET y colaboradores (15), que logran un mapeo exitoso de la distribución de albúmina sérica radioyodada a nivel hepático y exploran en esta forma su utilidad en la detección de enfermedad metastásica a hígado, remontándose sus trabajos a 1953; sin embargo su aplicación práctica en la clínica diaria no logra utilización generalizada hasta el advenimiento de las suspensiones coloidales, primero de Oro 198 y finalmente de Sulfuro Coloidal marcado  $Tc^{99m}$  (11). La hepatoespecificidad de las suspensiones coloidales se basa en la actividad fagocítica de células reticulo endoteliales, las cuales son abundantes a nivel hepático (células de Kupffer), actividad que les permite atrapar eficientemente las partículas coloidales de Sulfuro marcado con  $Tc^{99m}$ , con un aclaramiento sanguíneo en extremo rápido, siendo la vida media del Sulfuro Coloidal en sangre de 2.5 minutos después de su inyección intravenosa. Dado que las células reticuloendoteliales son también abundantes a nivel esplénico, a nivel medular y en menor grado a nivel pulmonar, todas estas estructuras acumularán el radiocoloide en forma proporcional a la cantidad de células reticulo endoteliales que contengan y a la oferta de radiofármaco que cada una reciba. La distribución homogénea de las células de Kupffer a nivel hepático, garantiza en condiciones normales una distribución uniforme del radiocoloide en el parénquima del hígado. La deposición de este radioindicador a nivel esplénico también será uniforme. En las condiciones usuales de examen y en sujetos sanos, únicamente se visualizará el coloide depositan-

do a nivel de hígado y bazo, evidenciándose la captación medular y pulmonar únicamente en presencia de alteraciones a nivel hepático y según su severidad, o en condiciones de hiperplasia medular, a excepción de la población pediátrica que puede exhibir, en condiciones normales, una leve captación pulmonar. La captación a nivel hepático y esplénico mantienen una relación que condiciona que en la proyección posterior, la densidad de información sea igual a nivel hepático y a nivel esplénico, sufriendo aumentos de la captación esplénica en condiciones patológicas que determinan compromiso de la función hepática, o bien cuando se produce aumentos de la función hemocaterética esplénica o cuando existe estímulo de la acción inmunológica del bazo. La centellografía hepática se utiliza extensamente con diferentes fines que a continuación se analizan brevemente:

### DETECCION DE LESIONES ESPACIO OCUPANTE INTRAHEPATICAS

La centellografía hepática es útil en la detección de lesiones espacio ocupante intrahepáticas, las alteraciones que éstas producen sobre el centellograma se basan en la no existencia de células de Kupffer en la lesión, por lo que en la zona por ella ocupada no habrá acumulación del radiocoloide y se producirá, por tanto, una zona de no captación. Si bien la alteración es común para todo tejido que desplace al parénquima hepático normal, y por tanto no nos permite hablar de la naturaleza del sustrato histopatológico que la produce, su interpretación, en un contexto clínico adecuado, permite deducir conclusiones diagnósticas de enorme relevancia clínica. Por muchos años la centellografía hepática fue el método diagnóstico de escogencia indiscutible en todo paciente con sospecha de lesión espacio ocupante intrahepática de etiología benigna o maligna. El advenimiento de la ultrasonografía y la tomografía axial computadorizada ambas de mayor resolución espacial y capaces de proveer una mayor información sobre la etiología de la lesión; han obligado a replantear su papel en el contexto de estas metodologías, lo que ha impulsado numerosos estudios tendientes a comparar su eficiencia y la de éstas modalidades en el diagnóstico y caracterización de las lesiones espacio ocupante intra y parahepáticas, lográndose, entre la mayoría de los autores un consenso en lo referente al papel de cada modalidad en este contexto (23). Este consenso, susceptible de cambio conforme evoluciona el desarrollo tecnológico de cada metodología, ha sido expuesto con cla-

ridad por Grossman y colaboradores (1), y se resume como sigue: - La centellografía hepática es el método más simple de realizar en forma efectiva, mientras el ultrasonido el más difícil. - El porcentaje de pacientes no aptos para examen ultrasonográfico debido a su hábito corporal, presencia de gas intestinal, drenaje, heridas quirúrgicas etc., varía de 5 a 30% en las diferentes series, según la habilidad del explorador y la población estudiada, éste porcentaje es mínimo en tomografía axial computadorizada y virtualmente 0 en centellografía. - Un uso óptimo de la tomografía axial exige su realización con y sin medio de contraste, lo que agrega riesgo de reacciones alérgicas a este método. - La ultrasonografía y la tomografía axial a diferencia de la centellografía hepática permiten una evaluación simultánea de estructuras y de órganos vecinos, que hacen posible valorar fosas vesiculares prominentes, impresiones costales, fosas renales prominentes, defectos a nivel de la portahépatitis, impresiones del ligamento falciforme y otras variantes anatómicas, que al igual que la presencia de colecciones perihepáticas, pueden ser fuentes de confusión o duda en la interpretación del centellograma. - La mayor resolución espacial pertenece al ultrasonido y la tomografía, lo que proporciona mayor sensibilidad sobre todo para lesiones profundas. - La inhabilidad del ultrasonido para penetrar gas provoca áreas ciegas en aquellos pacientes incapaces de inspirar profundamente y sostener su respiración, lo que limita al valoración del aspecto postero superior del hígado, lo mismo ocurre en pacientes con elevación importante del hemidiafragma derecho. Estas limitaciones no afectan al centellograma ni a la tomografía axial computadorizada. - El ultrasonido y el centellograma tiene costo similar, aunque discretamente menor el ultrasonido, siendo la tomografía axial un estudio de costo mucho más alto. - La lista de espera suele ser muy larga en tomografía axial, no así en las otras dos modalidades. - El ultrasonido y la tomografía axial tienen capacidad para caracterizar la lesión, como se mencionó, mientras que la centellografía es sensible pero inespecífica. La tomografía axial suele ser en este aspecto más específica que el ultrasonido. - En las mejores condiciones las tres modalidades tienen sus limitaciones que afectarán en alguna manera su eficacia sobre todo en la detección de lesiones profundas en el centellograma, zonas ciegas o metástasis difusas en el ultrasonido y neoplasias isodensas en tomografía axial computadorizada. El análisis de lo anterior ha conducido al planteamiento de una secuencia lógica de estudio de amplia aceptación, y que propone al centellograma hepático como el estudio inicial, proponiéndose

el ultrasonido, por su bajo costo y ausencia de riesgo conocido, como el método complementario a realizarse en aquellos casos en que el centellograma sea positivo o equivoco. En todo caso en que la sospecha de lesión hepática es alta, como paciente con neoplasia primaria conocida y presencia de hepatomegalia y/o alteración de las pruebas de función hepática, y el gammagrama sea normal, debe realizarse un ultrasonido. La tomografía de acuerdo siempre con Grossman y colaboradores (1) se reserva para aquellos casos de conflicto entre el gammagrama y el ultrasonido, o con fines de una mejor caracterización de la lesión. En resumen el abordaje clásico propone la centellografía hepática como método de tamizaje, la ultrasonografía para confirmación y clarificación y la tomografía axial para resolver conflictos entre ambas metodologías. Los estudios de eficacia han demostrado que el uso rutinario de distribución del coloide (aumento de la captación del mismo a nivel esplénico y medular), conforme progresa la enfermedad, se observa reducción del volumen hepático, reducción que puede ser uniforme o comprometer preferencialmente el lóbulo derecho, y la redistribución del coloide se hace más marcada, la magnitud del crecimiento esplénico es variable. El hígado cirrótico podrá mostrar una apariencia moteada, que en ocasiones se acompaña de verdaderos efectos de captación, resultado de la presencia de nódulos de regeneración y/o zonas de fibrosis, o como consecuencia de pérdida o reducción del número de células de Kupffer, reducción que puede ser secundaria a necrosis o inflamación. A lo anterior se une la presencia de hipertensión portal con o sin cortocircuitos a la circulación portal. La redistribución del coloide en favor del retículo endotelio esplénico, medular y pulmonar probablemente es consecuencia de la presencia de cortocircuitos intrahepáticos, cuyo resultado es la disminución de la oferta de radiocoloide al retículo endotelio hepático y por tanto aumento de la oferta al retículo endotelio extrahepático.

En pacientes con enfermedad hepatocelular difusa, como por ejemplo en pacientes con hepatopatía alcohólica, estudios seriados con Sulfuro Coloidal  $Tc^{99m}$ , son útiles en primera instancia para valorar la severidad y aparente cronicidad del proceso y en pronosticar el progreso a la cirrosis o el retorno a la normalidad una vez que cesa la ingesta del Etanol (17). Pacientes con enfermedad de depósito de Glicógeno (enfermedad de Von Gierke) se pueden beneficiar de la centellografía hepatoesplénica, ya que si muchos de los hallazgos no son específicos, pueden detectarse defectos de captación que alerten sobre la posible presencia de hepatoadenoma o carci-

noma hepatocelular, cuya frecuencia está aumentada en este tipo de paciente (14). En amiloidosis hepática, los patrones gamagráficos también son variables y no específicos, con estudios que pueden variar desde un patrón normal o con captación hepática no homogénea, hasta imágenes con defectos de captación indistinguibles de lesiones espacio ocupante intrahepáticas. Si se complementa al estudio con una centellografía con fármacos del tipo de los fosfatos usados en gammagrafía ósea, y se demuestra captación hepática del mismo, inexistente en condiciones normales; se deberá sospechar la presencia de amiloidosis hepática. El mecanismo de la acumulación de fosfatos probablemente se relacione a los mismos mecanismos que conducen al depósito de Calcio en el tejido amiloideo (5).

## TRACTO GASTRO-INTESTINAL

Los estudios gamagráficos del hígado y del sistema biliar ha ocupado por mucho tiempo el papel principal de la Medicina Nuclear en la valoración de la patología digestiva, sin embargo en los últimos años otros estudios emergen, que por su aporte a la clínica diaria merecen una mención que por falta de espacio será breve. La posibilidad de marcar alimentos sólidos y líquidos con materiales radioactivos abre la posibilidad de valorar el tránsito esofágico, el reflujo gastroesofágico y el vaciado gástrico en niños y adultos. Las técnicas son variables y escapa a nuestro objetivo su análisis detallado ocupándonos únicamente de su fundamento general.

## TRANSITO ESOFAGICO

El método administra al paciente 15ml de agua marcada con ácido dietilentetraaminopentaacético- $Tc^{99m}$ , DTPA- $Tc^{99m}$ , en dosis de 150uCi o bien con 150uCi de Sulfuro Coloidal- $Tc^{99m}$ , el sujeto ingiere a través de una pajilla los 5 ml de agua así marcada, de una sola vez, estando bajo el detector de la gammacámara, incluyendo en el campo de visión todo el trayecto esofágico y estómago del paciente. Posteriormente y durante 10 minutos se le pedirá que trague cada 15 segundos, bajo indicación. Se realizará un registro continuo durante estos diez minutos almacenando la información en la computadora, al completar el estudio se realiza el análisis de datos con área de interés sobre esófago; misma que se selecciona y marca en la pantalla del computador con ayuda de un lápiz de luz, el conteo sobre el área de interés se utiliza para calcular el tiempo de tránsito esofágico según la fórmula:

$$ET_t = \frac{E_{max} - E_t}{E_{max}} \times 100, \text{ donde}$$

- $E_t$  representa el porcentaje del tiempo de tránsito esofágico al tiempo  $t$
- $E_{max}$  representa el conteo máximo en esófago al momento de tragar (primeros 15 segundos.)
- $E_t$  Representa el conteo esofágico en el área de interés al tiempo  $t$

La experiencia acumulada demuestra que pacientes con trastornos motores primarios del esófago la centellografía hepática en la búsqueda de metástasis tiene poco valor, excepción hecha de los pacientes con neoplasias malignas gastrointestinales, carcinoma pulmonar de células pequeñas y algunos tumores pediatricos como los rhabdomyosarcomas y el tumor de Wilms(27), al menos como estudio preoperatorio. En presencia de alteración de las pruebas de función hepática, valores elevados de antígeno carcinoembrionario, hepatomegalia ascitis o ictericia, la eficacia de la centellografía hepática aumenta grandemente.

No obstante lo anterior precisamente basándose en la inespecificidad de las alteraciones gammagráficas, Drum (14) enfatiza la conveniencia de una centellografía hepática basal en todo paciente con enfermedad maligna conocida, en los que la presencia de metástasis a hígado puede presentarse en algún momento de su evolución, y donde su presencia implicaría cambios en el manejo del enfermo. Es en esta circunstancia que el médico de referencia debe tener claro que no debe esperar un alto porcentaje de resultados positivos en éste estudio, pues su utilidad en éste caso específico, es proveer un estudio basal que facilite la detección posterior de alteraciones si se presentase evidencia clínica de enfermedad metastásica a hígado en un futuro. Los parámetros de exactitud a saber sensibilidad y especificidad, están obviamente influenciados por la instrumentación en uso y los criterios de interpretación, sin embargo en condiciones adecuadas de trabajo la sensibilidad del centellograma deberá ser de 85 a 95% y su especificidad, en un contexto clínico adecuado, de 75 a 85%, estas cifras variarán dependiendo del tipo de tumor primario, así tumores como los carcinomas de colon y recto y de células renales dan metástasis que producen rápidamente defectos focales, en pacientes con este tipo de tumor la certeza diagnóstica en su evaluación gammagráfica deberá su-

perar el 90% (14). El aspecto de complementariedad de estas diferentes metodologías diagnósticas se pone de manifiesto si analizamos previamente algunas patologías específicas que merecen mención, debido a que el uso del ultrasonido pone en evidencia, cada día con más frecuencia, lesiones espacio ocupante intrahepáticas en pacientes sin sintomatología relacionada y sin alteraciones en las pruebas de función hepática, en éstos casos el diagnóstico etiológico se convierte en un dilema. Si el centellograma con Sulfuro Coloidal no muestra alteraciones y el tamaño de la lesión es suficiente ser en él detectada, se podrá plantear con un grado de certeza adecuado la posibilidad de hiperplasia macronodular focal, sobre todo si existen antecedentes de ingesta de gestágenos orales, ya que estas lesiones contienen células de Kupffer. En muchos casos el ultrasonido pone de manifiesto lesiones silentes, cuyas características sonográficas sugieren, sin ser específicas; la existencia de hemangioma hepático. La realización del centellograma con Sulfuro Coloidal  $Tc^{99m}$ , que muestra una zona no captante, complementada con centellografía hepática con glóbulos rojos marcados con  $Tc^{99m}$ , que mostrará una lesión inicialmente hipocaptante con aumento lento y progresivo de la radioactividad en ella acumulada, podrá de manifiesto el carácter hipervascular de la lesión y la naturaleza tortuosa de su circulación, hallazgo característico de hemangioma hepático. El Citrato de Galio 67 muestra afinidad por algunas células tumorales, destacando entre ellas el hepatocarcinoma, de ahí que su uso post centellografía con Sulfuro Coloidal, se ha utilizado extensamente en un intento por aumentar la especificidad del centellograma. Esta propiedad del Citrato de Galio 67 se ha utilizado también ventajosamente para diferenciar las "pseudomasas" del cirrótico, (nódulos de regeneración y/o zonas de fibrosis), donde la acumulación del radiogalio en forma abundante en las zonas no captantes demostradas en el estudio basal con Sulfuro Coloidal, permiten sustentar el diagnóstico de carcinocirrosis, diagnóstico que con frecuencia plantea formidables dificultades a la valoración ultrasonográfica y a la centellografía hepática con Sulfuro Coloidal.

### CENTELLOGRAFIA HEPATOESPLENICA EN ENFERMEDAD HEPATOCELULAR DIFUSA

Las alteraciones en la centellografía hepatoesplénica en presencia de enfermedad hepatocelular difusa, varían de acuerdo a la severidad del proceso

y su duración. Aunque las alteraciones carecen de especificidad, cuando se utilizan en conjunto con un cuadro clínico y de laboratorio adecuado, aportan una información valiosa que permite una mejor evaluación de la severidad y cronicidad del proceso y su pronóstico. Las alteraciones observadas varían desde variaciones en el tamaño del hígado, mostrando inicialmente aumentos en su volumen, como puede observarse en afecciones agudas como hepatitis de etiología diversa o en infiltración grasa del hígado; seguida alteración en la distribución del radiocoloide y aumento del volumen esplénico. En los estadios iniciales la cirrosis hepática se presenta gammagráficamente como hepatomegalia y leve refo como acalasia y esclerodermia, muestran una disminución significativa durante todo el estudio, con tiempo de tránsito entre 15 a 40% después de ocho degluciones, donde lo normal es más del 90%. En pacientes con espasmo esofágico difuso, la disminución del tránsito esofágico se produce en la primera mitad del examen y se normaliza después de tragar unas veinte veces. La presencia de reflujo gastroesofágico también reduce el tiempo de tránsito esofágico. Este método es pues simple, fisiológico, no invasivo, con muy baja irradiación al enfermo y permite una evaluación cuantitativa del tiempo de tránsito esofágico. Su alta sensibilidad permite detectar alteraciones no evidenciables mediante cineesofagografía (31).

## REFLUJO GASTROESOFAGICO

La presencia de reflujo gastroesofágico puede valorarse fácil, rápida y exactamente mediante el uso de alimentos marcados con radionucleidos. Después de una noche de ayuno se administra al paciente, que se encuentra en posición supina bajo el detector de la gammacámara que cubre el área gastroesofágica 300ml de suero salino isotónico marcado con Sulfuro Coloidal-Tc<sup>99m</sup>, o bien la fórmula láctea del paciente si se trata de un infante, marcada con el fármaco mencionado. Se registra la información en la computadora, donde se procesa mediante áreas de interés sobre estómago y esófago calculándose el índice de reflujo mediante la fórmula:

$$IR = \frac{E_c - B_c}{G_{max}} \times 100, \text{ donde}$$

IR Representa el índice de reflujo gastroesofágico expresado como porcentaje del conteo a nivel gástrico.

E<sub>c</sub> Representa el conteo a nivel esofágico

B<sub>c</sub> representa conteo de actividad de fondo

G<sub>max</sub> representa conteo máximo a nivel gástrico

En sujetos normales el índice de reflujo fue de 2.7 0.30%, siendo mucho más elevado en pacientes con reflujo (24).

## ESTUDIOS DE VACIADO GASTRICO

La valoración del vaciado gástrico puede realizarse con alimentos marcados con radiofármacos, sean éstos sólidos, líquidos o mezcla de sólidos y líquidos, lo que aumenta la versatilidad del método. El procedimiento de marcación del alimento varía de laboratorio a laboratorio y escapa su discusión de nuestro objetivo. El radiofármaco se administra después de haber ayunado durante la noche previa y la adquisición del estudio se realiza con el paciente en posición supina bajo el detector de la cámara, se adquieren imágenes cada diez a treinta segundos en forma continua por un período de 20 a 30 minutos almacenándose la información en la computadora; de donde se procesa obteniendo una curva de actividad versus tiempo en gráfico semilogarítmico de las cuentas integradas sobre una área de interés que abarca la cámara gástrica. De esa curva así obtenida, se obtiene el tiempo medio de desaparición, que es el tiempo en que se reducen a la mitad las cuentas máximas obtenidas sobre la cámara gástrica. En condiciones normales el tiempo medio de vaciado gástrico es de 12+3 minutos para alimento líquido y de 37+5 minutos para sólidos. Las indicaciones de estudio del vaciado gástrico incluyen gastroparesia diabética, taquigastria idiopática, estados post quirúrgicos (Billroth II, vagotomía, piroloplastia) estenosis pilórica entre otros (32).

## DETECCION DE MUCOSA GASTRICA ECTOPICA

La presencia de mucosa gástrica ectópica podemos encontrarla en Divertículo de Meckel, esófago de Barrett o quiste gastrogénico intratorácico. El pertenecio de Tecnecio 99 metastable (Tc<sup>99m</sup>04) se secreta activamente por la mucosa gástrica después de su administración intravenosa, esta propiedad provee un método gammagráfico fácil, fisiológico y seguro, que permite detectar su existencia cuando la sintomatología del paciente plantea esta

posibilidad. El mismo mecanismo de secreción de pertecneiato  $^{99m}\text{Tc}$  por la mucosa gástrica se ha utilizado con éxito para diagnosticar la existencia de antro gástrico retenido post gastroyeyunoanostomosis tipo Billroth II, en presencia de úlceras recurrentes del estoma.

### DETECCION Y UBICACION DE SANGRADO DIGESTIVO BAJO AGUDO

La detección y ubicación del sangrado digestivo constituye un problema diagnóstico, sobre todo si el sangrado se produce distal al duodeno, pues los métodos endoscópicos ubican con facilidad sangrados gastroesofágicos y duodenales, no pudiendo decirse lo mismo cuando el sangrado se produce en puntos distales a esas estructuras. Para detectar angiográficamente un sangrado digestivo, éste tiene que ser activo y superior a 0.5ml por minuto. Gammagráficamente pueden detectarse sangrados de menor cuantía (0.05 a 0.1 ml por minuto), por lo que su localización centellográfica se acepta hoy en día como método diagnóstico inicial, que puede preceder el estudio angiográfico selectivo, una vez que el centellograma ubica el punto de sangrado. Se han utilizado en Medicina Nuclear dos abordajes fundamentales. El primero usa radiofármacos que son rápidamente removidos del compartimento intravascular, de forma que en caso de sangrado digestivo activo se produce extravasación del radiofármaco en el punto de sangrado evidenciándose el foco de extravasación una vez que el radiofármaco es aclarado de los vasos sanguíneos, generalmente por acción del retículo endotelio, pues este método utiliza Sulfuro Coloidal  $^{99m}\text{Tc}$  que se atrapa a nivel del retículo endotelio hepatoesplénico o glóbulos rojos marcados con Tecnecio 99 metastable y desnaturizados por calor, que son rápidamente atrapados a nivel esplénico. Este método tiene la desventaja de exigir para su detección sangrado activo en el momento de inyectar al paciente, el método fue inicialmente descrito por Abass Alavi y colaboradores (15). La naturaleza intermitente de la mayoría de los sangrados digestivos, impone evidentes limitaciones al método arriba descrito e impulsó a la búsqueda de un método capaz de detectar sangrado de muy bajo gasto pero de naturaleza intermitente. Esto se logra utilizando radiofármacos que permanecen en el espacio intravascular por largos periodos de tiempo, específicamente utilizando la marcación "In Vitro" de glóbulos rojos con  $^{99m}\text{Tc}$ , o bien una marcación "in vivo" cuya descripción escapa al objeto de nuestra discusión. La descripción

original del método se debe a Winzelber y colaboradores y se remonta a 1979 (2). Este método tiene la ventaja de permitir imágenes seriadas por un período de 24 horas, lo que se adapta mejor a la naturaleza intermitente del sangrado y permite aumentar la sensibilidad de la prueba, dado que el 85% de los sangrados fueron positivos una hora o más después de la inyección intravenosa del fármaco. Nuestra propia experiencia nos ha permitido comprobar las bondades de esta metodología en contraposición al método que utiliza Sulfuro Coloidal.

### DETECCION DE ABCESES INTRAABDOMINALES Y VALORACION DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

La presencia de abscesos intraabdominales puede ponerse de manifiesto mediante el uso de técnicas de Medicina Nuclear, con esta finalidad se han utilizado varios radiofármacos. El Citrato de Galio  $^{67}\text{Ga}$ , se ha utilizado extensamente en el diagnóstico de procesos inflamatorios intra y extraabdominales. Aunque sus mecanismos de acumulación en la lesión inflamatoria son complejos (22), su unión a proteínas plasmáticas como transferrina y lactoferrina después de su inyección intravenosa, y el marcaje de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos "in vivo", constituyen dos de los mecanismos cardinales que permiten su acumulación en aquellos focos inflamatorios donde se produce exudación de proteínas y migración de leucocitos. Su uso en pacientes con fiebre de origen obscuro es ventajoso (28) por permitir el rastro de cuerpo entero, que puede poner de manifiesto abscesos que cursan sin signos de localización, lo que permite la ubicación de las áreas a ser estudiadas con ultrasonografía o tomografía axial computadorizada (21). La marcación selectiva de leucocitos con isótopos radiactivos, mediante marcación "in vitro" de leucocitos autólogos y su reinyección al paciente, permite también la detección de abscesos intraabdominales, ahí donde ocurre la migración y acumulación leucocitaria. La marcación puede realizarse con Indio-111(18) o con  $^{99m}\text{Tc}$  (31), teniendo estos dos fármacos la ventaja sobre el Citrato de Galio 67 de una menor y más tardía excreción a tubo digestivo, lo que facilita la interpretación. Algunos autores han utilizado con éxito los granulocitos marcados con In-111 para valorar la extensión y actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal (10).

## DEFICIENCIAS NUTRICIONALES DEBIDO A MALA ABSORCION Y PERDIDAS A NIVEL DE TUBO DIGESTIVO

La presencia de trastornos nutricionales como consecuencia de mala absorción y pérdidas intestinales se han valorado mediante técnicas de Medicina Nuclear, algunas de éstas han alcanzado gran popularidad y su uso en la práctica clínica es rutinario otras tienen un uso limitado. Entre las primeras destacan: -La excreción urinaria de Cianocobalamina marcada con Co 57 o prueba de Schilling, que evalúa la absorción de vitamina B 12 en pacientes con anemia megaloblástica. - El uso de Cromo 51, que inyectando intravenosamente se liga a las proteínas plasmáticas, lo que permite la valoración del paciente con hipoproteinemia donde se sospecha enteropatía perdedora de proteínas. En esta prueba se realiza una recolección de heces totales durante 5 días y se cuantifica en ellas la excreción de Cloruro de Cromo 51, si la excreción es superior a 2% reafirmará el diagnóstico de enteropatía perdedora de proteínas.

### RESUMEN

El desarrollo de la Medicina Nuclear en las últimas décadas ha sido vertiginoso y su impacto sobre la mayoría de las especialidades clínicas, notable. El aporte de esta disciplina en la valoración de la patología del sistema digestivo se enriquece con el advenimiento de los derivados N-sustituídos del ácido iminodeacético, que permiten estudios diagnósticos de las vías biliares con excelentes características de operabilidad, complementando la información radiológica y ultrasonográfica, variando en muchos casos los algoritmos diagnósticos clásicos. La centellografía hepatoesplénica sigue ocupando un papel importante en el estudio de las lesiones focales intrahepáticas, y el uso de radiofármacos múltiples permite, en muchos casos complementar ventajosamente los hallazgos ultrasonográficos cuando estos no logran aclarar adecuadamente la naturaleza de las lesiones intrahepáticas focales detectadas. En la valoración de la enfermedad hepatocelular difusa el carácter morfofuncional de la información proporcionada por los estudios gammagráficos se constituye en excelente medio para evaluar la severidad, cronicidad y evolución del padecimiento. La disponibilidad de computadoras, en interfase con las cámaras gamma, ha permitido, mediante el uso de alímentos marcados, evaluar el tránsito esofágico, de-

tectar y cuantificar el reflujo gastroesofágico y valorar los trastornos del vaciamiento gástrico. El per-  
teneato de (Tc99m04-), análogo del ion Cl-, es secreto activamente a nivel de la mucosa gástrica después de inyección intravenosa, esto permite su utilización para detectar eficientemente el divertículo de Meckel conteniendo mucosa gástrica ectópica. La ubicación topográfica del sangrado digestivo bajo puede constituir un difícil problema, la utilización de suspensiones coloidales y la centellografía abdominal con globulos rojos marcados pone a disposición del clínico una técnica sencilla y no invasiva que ha demostrado su utilidad en este contexto. El uso de radiofármacos como el citrato de galio 67, gracias a su propiedad de ligarse a las proteínas plasmáticas y a los globulos blancos permite la detección de procesos inflamatorios activos, lo que se ha utilizado ventajosamente para el diagnóstico de abscesos intra-abdominales; su excreción a través de tubo digestivo puede causar problemas de interpretación que se evitan con el uso de globulos blancos marcados con Tc-99m ó In-111, radiofármacos que demuestran su utilidad no solo en la detección del absceso intra-abdominal en pacientes sin signos de focalización, sino también en la evaluación de la enfermedad intestinal inflamatoria. La utilización de radiofármacos en el diagnóstico y evaluación de pacientes con deficiencias nutricionales secundarias a mala absorción y pérdidas a nivel de tubo digestivo, completan el marco de utilidad de estas técnicas en el vasto panorama de las enfermedades del sistema digestivo.

### BIBLIOGRAFIA

1. Alavi A., Dann R.W., Baum S. et al: Scintigraphic detection of Acute Gastrointestinal bleeding. *Radiology* 124: 753, 1977
2. Coleman R. E., Black R.E., Welch D.M. et al: Indium-111 labeled leucocytes in Evaluation of Suspected Abdominal Abscesses *Am. J. Surg.* 139,99,1980
3. Chaudhuri T.K. and Chaudhuri T.K.: Gastrointestinal imaging with Radionuclides In: Nuclear Medicina Annual- 1983, edited by L.M. Freeman and H.S. Weissman, Raven Press, New York, 1983

4. Drum D.E.: Current Status of Radiocolloid Hepatic Scintiphotography for space- Occupying Disease. *Semin, Nucl. Med.* 12: 64, 1982
5. Fonseca C., Greenberg D., Rosenthal L. et al: Assesment of the Utility of Gallbladder Imaging with <sup>99</sup>Tc-IDA *Clin. Nucl. Med.* 3: 437, 1978
6. Fonseca C., Rosenthal L., Greenberg D. et al: Differential Diagnosis of Jaundice by <sup>99</sup>Tc-IDA hepatobiliary Imaging *Clin. Nucl. Med.* 4: 135, 1979
7. Gerhold J. P., Klingensmith W.C., Kurri c.c. et al: Diagnosis of biliary atresia with radionuclide Hepatobiliary immging. *Radiology* 146: 499, 1983
8. Grossman D.Z. and Thomas F.D.: Position of Nuclear Imaing in The Age of Transmission Computed Tomography and Ultrasound In: *Nuclear Medicine Annual 1980*, edited by L.M. Freeman and H.S Weissman, Raven Press, New York, 1980
9. Harper P.V., Lathrop K.A. and Richards P.: <sup>99m</sup>Tc as a colloid *J. Nucl Med.* 5: 382, 1964
10. Harvey E., Loberg M.D. and Cooper M.: Tc-<sup>99m</sup>HIDA: A New radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging. *J. Nucl. Med.* 16: 533, 1975
11. Harbert J.C.: Efficay of Liver Scanning in Malignant Diseases. *Semin. Nucl. Med.* 14: 287, 1984
12. Hilson, A.J.W., and Maisey, M.N.: Gallium -67 Scanning in Pyrexia of unknown origin: *Br. Med. J.* 2: 1330, 1979
13. Korobkin M., Collen P.W., Filly R.A. et al: Comparison of Computed Tomography Ultra-sonography and Gallium -67 Sacnning in the Evaluation of suspected Abdominal Abscess. *Radiology* 129: 89, 1978
14. Leonard J.C., Hitch D.C. and Marion C.V.: The use of diethyl IDA Tc-<sup>99m</sup> clearance curves in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaudice. *Radiology* 142: 773, 1982
15. Loberg M.D., Nunn A.D. and porter D.W.: Development of Hepatobiliary Imaging Agents In: *Nuclear Medicine Annual- 1981*, edited by L.M. Freeman and H.S. Wissman, Raven Press, New York, 1981
16. Majd M., Reba R.C. and Altman R.P.: Hepatobiliary Scintigraphy with Tc-<sup>99m</sup> PIPIDA in infants and children. *Pediatrics* 67: 140, 1981
17. Malmud L.S. and Fisher R.S.; Radionuclide Studies of Esophageal Transit and Gastroesophageal Reflux. *Semin. Nucl. Med.* 12: 104, 1982
18. Monasterio G. and Donato L.: *Radioisotopi Nell' Indagine Medica*, Ed. Minerva Medica, Torino, 1960
19. Min-Fu Tsan: Mechanims of Gallium 67 Accumulation in Inflammatory lesions *J. Nucl. med.:* 26: 88, 1985
20. Rosenthal L., Fonseca C., Arxoumanian A. et al: <sup>99</sup> Tc-IDA. Hepatobiliary Imaging Following upper abdominal Suegery *Radiology* 130: 735, 1979
21. Sample, W.F: Editorial: Non- invasive hepatic imaging. *Appl. Radiol.* 6: 123, 1977
22. Samuels B.I., Freitas J.E., Bree R.L. et al: A comparison of Radionuclide Hepatobiliary Imaging and Real-time Ultrasound for Detection of Acute Cholecystitis. *Radiology* 147: 207, 1983
23. Schroth H.J., Oberhausen E. and Berberich R.: Cell labelling with colloidal substances in whole Blood. *Wur. J. Nucl. med.* 6: 469, 1981
24. Saverymuttu S.H., Camilleri M., Ress H. et al: Indium -11- Granulocyte Scanning in the Assesment of Disease Extent and Disease Acti- vity in Inflammatory Bowel Disease: A compar- ison with colonoscopy, Histology, and Fecal Indium -11- granulocyte Excretion. *Gastroen- terology* 90: 1121, 1986.
25. Stirret L.A., Juhl E.T. and Libry R.L.: The hepatic radioactivity survery *Radiology* 61: 930, 1953

26. Taplin G.G., Meredith O.M. and Kade H.: The radioactive I-131 tagged rose bengal uptake excretion test for liver function using external gamma ray scintillation counting techniques. *J. Lab. Clin. Med.* 45: 665, 1955
27. Vanek J.A., Cook S. and Bukowski R.M.: Hepatic uptake of Tc-99m labelled diphosphate in amyloidosis: Case report *J. Nucl. med.* 18: 1086, 1977
28. Waxman A.D.: Scintigraphic Evaluation of Diffuse hepatic Disease. *Semin. Nucl. med.* 12: 75, 1982
29. Weissman H.S., Badá J., Sugarman L.A. et al: Spectrum of Cholescintigraphic Patterns in acute Cholecystitis, *Radiology* 138: 137, 1981
30. Weissman H.S. Berkowitz D., Fox M.S. et al: The role of technetium-99m Iminodiacetic Acid (IDA) Cholescintigraphy in Acute Acalculous Cholecystitis. *Radiology* 146: 177, 1983
31. Weissman H.S., Rosenblatt R., Sugarman L.A. et al: The Role of Nuclear imaging in evaluating the patient with Cholestasis. *Semin. ultrasound.* 1: 134, 1980
32. Winzelberg G.G., Mckusik K.A., Strauss H.W. et al: Evaluation of Gastrointestinal bleeding by red labeled in vivo with Technetium -99m *J. Nucl. med.* 20: 1080, 1979