

Exploraciones "in vivo" en hematología nuclear

José M.^a Cordero Peinado*
 José Luis Pérez Piqueras*
 J. Pedro La Banda Tejedor*
 Ignacio Secades Ariz*
 José Luis Martínez Aedo Sáez de Ormijana*



RESUMEN

La Medicina Nuclear permite estudiar al paciente hematológico no sólo desde el punto de vista cuantitativo (determinación de la volemia) o morfológico (gammagrafía esplénica o de la médula ósea), sino que ofrece mayor interés por las exploraciones funcionales (cinética de células sanguíneas, estudio del metabolismo del hierro, test de Schilling) que permiten acceder al diagnóstico fisiopatológico de una serie de alteraciones hemáticas no alcanzable por otros procedimientos.

Por otra parte el marcaje celular (plaquetas y leucocitos) y su posterior seguimiento en el organismo tienen una aplicación cada día mayor en una serie de campos fuera ya del estrictamente hematológico: seguimiento de trasplantes de órganos, detección de focos piógenos, etc.

Se han incluido aquí los exámenes morfodinámicos en pacientes con especial énfasis en sus indicaciones e interpretación de resultados, de acuerdo con las técnicas habitualmente empleadas en nuestro Servicio.

SUMMARY

Nuclear Medicine allows us to study a hematological patient not only from a quantity point of view (blood volume determination) or a morphological point of view (spleen or bone marrow gammagrafia). It is also very useful in functional explorations (blood cell kinetics, studying the metabolism of iron, Schilling test) which allow fisiopathological diagnosis of a series of blood alterations, being the only way to reach these diagnosis.

On the other hand cellular marking (platelets and leucocytes) and the follow-up in the body are very useful in other fields apart from the hematological field: following organ transplants, detection of infections sources, etc.

Included are the morfodynamic exams on patients, special emphasis is made on the indications and the interpretation of results, this is all done with the common techniques used in our Department.

DETERMINACION DEL VOLUMEN SANGUINEO

El volumen sanguíneo es un parámetro relativamente constante, aumenta de forma paralela al desarrollo corporal durante la infancia por igual en ambos sexos y se estabiliza a partir de la pubertad, siendo algo mayor en los varones. Existen variaciones moderadas en función de factores raciales, constitucionales, etc., pero en condiciones fisiológicas en cada individuo se mantiene de forma constante. En un adulto se puede establecer una relación entre peso, talla o superficie corporal y su volemia, existiendo diversos normogramas y fórmulas para el cálculo de los valores teóricos, con bastante precisión para sujetos que no

sean muy jóvenes o ancianos, muy delgados o muy obesos. (Cuadro I).

Hay distintas técnicas para la medida del volumen sanguíneo que van desde el empleo de colorantes, marcaje con CO, métodos inmunológicos, etcétera, si bien los más utilizados por su precisión y simplicidad son los procedimientos de M.N., basados en el principio de dilución de un trazador radiactivo, administrado en una cantidad precisa y tras su distribución de forma homogénea y estable en la sangre, medir su concentración en una muestra, de acuerdo con la fórmula:

$$\text{VOLUMEN SANGUINEO} = \frac{\text{Actividad total administrada}}{\text{Actividad de 1 ml. de sangre}}$$

INDICACIONES:

Hay dos grandes grupos de indicaciones de la determinación de la volemia:

1. Diagnóstico y cuantificación de las poliglobulias Vera, incluyendo el diagnóstico diferencial de las mismas y las falsas policitemias debidas a hemoconcentración.
2. Valoración pre y postoperatoria de pacientes con pérdidas hemáticas, enfermedades crónicas, alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico, etc.
3. Hay un tercer grupo misceláneo que comprende las alteraciones de la volemia en las macroglobulinemias, cirrosis, valoración de anemias que cursan con esplenomegalia o con hipovolemia (sobre todo las endocrinas), en las cuales el hematocrito es un parámetro que ve afectado por un incremento o descenso del volumen plasmático.

De todas ellas, la que más interés y aplicación tiene en la hematología es el estudio de las poliglobulias.

* Comandante Médico.
 Del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Militar Central "Gómez Ulla".

TECNICAS:

El procedimiento más riguroso consiste en determinar separadamente el volumen plasmático y el globular, obteniendo la volemia total por la suma de ambos; no obstante, a veces es suficiente con determinar uno de los dos y deducir la volemia y el otro componente a partir del hematocrito, de acuerdo con las siguientes fórmulas:

$$\text{VOLEMIA} = \text{V. Globular} \times \frac{100}{\text{Hcto.}} =$$

$$\text{V. Plasmático} \times \frac{100}{100 - \text{Hcto.}}$$

Hay que hacer dos observaciones cuando se determina la volemia a partir de uno de sus componentes: el hematocrito venoso es ligeramente superior al real (somático o corporal), lo que requiere corregir el valor del Hcto. venoso por un factor, usualmente 0.91, y por otra parte, aunque la medición del volumen plasmático es técnicamente más sencilla en los exámenes en poliglobulinas, es preferible determinar la masa eritrocitaria total.

Determinación del volumen plasmático

Se efectúa mediante la administración por vía intravenosa de una proteína plasmática marcada, habitualmente seroalbúmina humana (HSA) 125-yodo, 131-yodo o 99mTecnecio; las dos primeras están disponibles comercialmente ya marcadas y existen radiofármacos fríos de albúmina humana para marcar con solución de pertecnetado eluido de un generador. Existen otras posibilidades con otras proteínas plasmáticas y otros trazadores (Indio, hierro, etc.) que no son las de uso habitual.

De las mencionadas, por sus características resulta preferible la HSA-125 I, si bien la posibilidad de poder emplear en cualquier momento, sin esperar a su suministro, la marcada con Tc 99m, resulta más asequible.

Procedimiento: la dosis administrada se cuantifica rigurosamente, pesando la jeringa antes y después de la inyección y preparando una muestra de la misma que se diluye en un volumen conocido ("standard") a partir de la cual calculamos las c.p.m. totales administradas. En otra vena se extrae sangre a los 10 - 15 y 20 - 30 minutos, determinando el Hcto. de cada muestra y centrifugando el resto para obte-

VALORES NORMALES DEL VOLUMEN SANGUINEO		
VOLUMEN	HOMBRES ADULTOS	MUJERES ADULTAS
GLOBULAR	8.6 x T + 18.6 x P - 830	7.5 x T + 14.3 x P - 600
PLASMATICO	19.9 x T + 13.1 x P - 2000	9.0 x T + 24.1 x P - 770
TOTAL	28.5 x T + 31.7 x P - 2830	16.5 x T + 38.4 x P - 1370

Según Hopper: T = talla en cm.; P = peso en kg.

FORMULAS DE CALCULO DE LA VOLEMIA EN FUNCION DE LA SUPERFICIE CORPORAL		
	Volumen globular:	Volumen plasmático:
VARONES	1) V.G. = 1100 x S 2) V.G. = 1550 x S - 890	V.P. = 1630 x S V.P. = 1580 x S - 520
MUJERES	1) V.G. = 840 x S 2) V.G. = 1167 x S - 479	V.P. = 1410 x S

Cuadro I

ner plasma, mediante el empleo de tubos con anticoagulante sólido. Previamente y durante las extracciones el paciente debe estar en decúbito para evitar las modificaciones debidas a la postura.

En un contador de pozo se miden simultáneamente el mismo volumen de la solución standard (dos o tres tubos) y de las muestras del plasma, y se calculan las c.p.m. totales administradas:

$$\text{c.p.m. totales} = \frac{\text{c.p.m. 1 ml. de standard} \times \text{dilución} \times \text{Peso de la dosis}}{\text{Peso del standard}}$$

El cociente entre las c.p.m. totales administradas y las de 1 ml. de plasma nos dan el valor en ml. del volumen plasmático y con el Hcto. de las muestras deducir el resto.

Cuando se utiliza albúmina marcada es corriente detectar que la actividad de las muestras va disminuyendo con el tiempo, debido a la existencia de una ligera extravasación de la albúmina, por lo que hay que extrapolar los valores al tiempo inicial, para evitar una falsa sobreestimación.

Determinación del volumen globular

Se lleva a cabo marcando hematíes homólogos con un trazador que se fije selectivamente en los mismos sin alterarlos y que no libere tras su reinyección. Para el marcaje se utiliza el 51-Cr como cromato disódico, los complejos lipofílicos con 111-Indio o el 99m-Tc en sus distintas técnicas de las que

es preferible el marcaje "in vitro". Hay otras alternativas bien en desuso (32-P, como DFP) o no rutinarias que no se describe.

Procedimiento: es más o menos similar con los trazadores citados, extracción de sangre periférica sobre anticoagulante (muy importante el tipo, usualmente ACD acidificado), centrifugación para separar la fracción globular, resuspensión en solución salina iso o ligeramente hipertónica, incubación con el trazador, que en el caso del 99m Tc requiere un tratamiento químico previo de los hematíes, centrifugaciones y lavados posteriores para arrastre del marcador no fijado, preparación de un standard de la muestra a administrar para calcular la actividad inyectada e inyección i.v. cuidadosa, pesando antes y después la jeringa. A los 15 y 30 minutos (o 60 en caso de esplenomegalia) en un sitio diferente al de la i.v. previa se obtienen muestras de sangre total, de las que se determina Hcto. y se realizan contajes junto al standard diluido. Determinada la actividad total inyectada y dividida por la de 1 ml. de sangre total obtenemos el valor de la volemia y con el Hcto. de las muestras el volumen globular.

En este caso, puede advertirse a veces que la actividad de las muestras aumenta con el tiempo, debido a un enlentecimiento en alcanzar el equilibrio, en cuyo caso los valores a emplear en el cálculo serán los tardíos una vez estabilizados.

De los isótopos mencionados, el utilizado más ampliamente es el 51-Cro-

mo, con el que compite por su menor periodo y eficacia de marcaje el ¹¹¹Indio. De otra parte la posibilidad de utilizar ^{99m}Tc, disponible en todo momento, mediante "kits" fríos, evita la servidumbre del suministro de los anteriores en exploraciones que convenga no demorar, o que necesiten ser reiteradas posteriormente.

Determinación simultánea de ambos volúmenes

Se puede efectuar de forma simultánea estas mediciones siempre que los trazadores tengan un espectro de emisión de energía suficientemente diferentes para poder contar con el equipo en "ventanas" lo suficientemente separadas para que no se interfieran los contajes. De todos modos, en el de menor energía es preciso valorar la contribución del otro isótopo. El empleo de emisores beta y gamma simultáneamente es posible, pero es una opción más teórica que práctica.

Una buena posibilidad es utilizar HSA-125 yodo y hematies marcados con ⁵¹Cromo; otra alternativa válida sería marcar eritrocitos con ¹¹¹Indio o ^{99m}Tecnecio, utilizando también seroalbúmina ¹³¹yodo.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS:

En la práctica se relacionan los valores obtenidos con los teóricos que corresponderían al paciente en función del peso, talla o superficie corporal y sexo, que no deben diferir más de un 5 a un 10%.

En los niños sobre todo y en los ancianos, estos valores teóricos tienen una variación mayor, estando la volemia incrementada y reducida respecto a la de los adultos. Otro problema lo constituyen los adultos cuyo rango de peso y talla se separa de lo usual, así como aquellos que tienen malformaciones importantes, amputados, etc.

MEDIDA DE LA DURACION DE LA VIDA DE LOS HEMATIES

Puede estudiarse mediante técnicas directas o indirectas, siendo las primeras las que manejamos, mediante el marcaje con un radioisótopo de las células de la serie roja, que admite dos posibilidades: de "estirpe" o "en cohorte" utilizando precursores de la hematopoyesis, que dan lugar a una población de eritrocitos marcados de la misma edad y que van a permane-

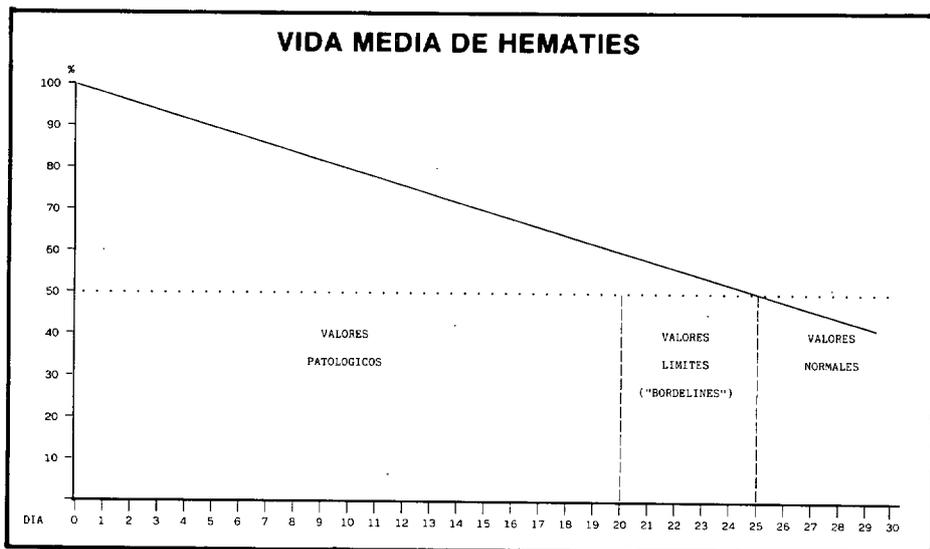


Figura 1

cer en el torrente circulatorio unos 120 a 130 días; o bien efectuar el marcaje "al azar" o "randonizado" en hematies de sangre periférica, de edad heterogénea, midiendo en este caso el tiempo en que la actividad inicial se reduce a la mitad (vida media o semivida), que oscila entre 25 y 30 o más días.

TECNICA:

En la práctica este estudio se realiza mediante el marcaje al azar, de hema-

tias homólogas, con ⁵¹Cromo en forma de cromato disódico, estando ya abandonados los procedimientos con ³²Fósforo (como diisopropilfluorofosfato).

Tras la extracción sobre anticoagulante de sangre del paciente, se centrifuga a 1.000 G., se extrae el sobrenadante, resuspende con suero y se añade una solución estéril y apirógena de cromato disódico ⁵¹Cr, de alta actividad específica. Tras incubar (mejor a 37°C) unos 20 a 30 minutos se centrifuga, aspira el sobrenadante y se

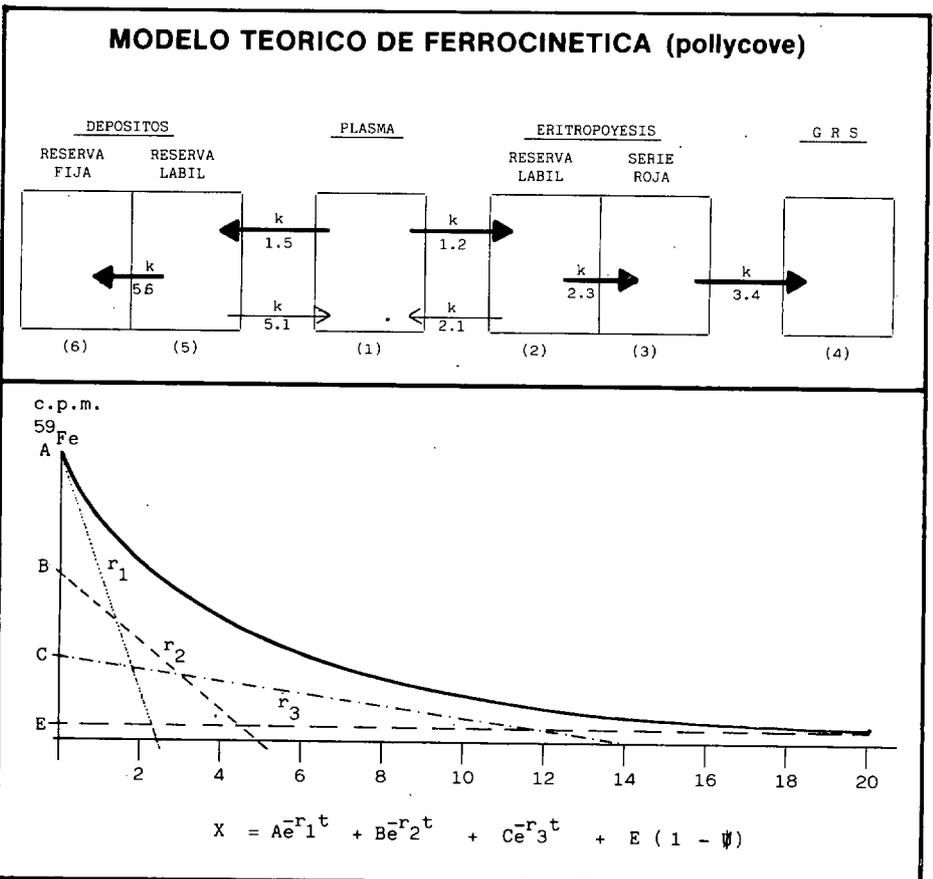


Figura 2

resuspende con suero, repitiendo los lavados para eliminar el trazador no fijado. Se separa una muestra de los hematíes para preparar una solución patrón y se administran por vía i.v., pesando la dosis.

Después se procede a efectuar extracciones a los 15 a 20, 30 y/o 60 minutos, al día siguiente y cada dos o tres días hasta que la actividad de sangre alcance el 50% o menos de la inicial.

Simultáneamente, se completa la exploración efectuando recuento de actividades sobre área precordial, hepática, esplénica y sacra, los mismo días que se realizan las extracciones.

Aunque no es necesario para cuantificar el tiempo de semivida, la preparación de un patrón de los hematíes inyectados nos permite valorar la actividad exactamente, y de ésta a partir de las primeras extracciones calcular la masa eritrocitaria total, etc.

Así pues la medida de la duración de la vida de los hematíes permite simultáneamente determinar la volemia, detectar con los contajes externos las zonas de acúmulo de eritrocitos marcados, demostrativas de nivel de hemolisis así como cuantificarla, en particular a nivel esplénico lo que es de gran utilidad para valorar la indicación de una esplenectomía terapéutica.

EXPRESION DE LOS RESULTADOS

Con los valores de la actividad de 1 ml. de sangre periférica de las primeras extracciones se establece el 100% de actividad inicial, determinando en los contajes de días sucesivos el porcentaje restante (corrigiendo los valores por la tasa de elución de cromo de los hematíes, aproximadamente el 1% diario). Los resultados se representan gráficamente, en ordenada actividad en % y en abscisas tiempos, que en condiciones normales sigue un trazado de tipo lineal, alcanzando el 50% a los 25 o más días. En las hemolisis intensas, el trazado, a más de un T 1/2 acortado, es de tipo exponencial, por lo que se rectifica al llevarlo a papel semilogarítmico.

Los contajes externos, realizados a lo largo de la exploración, tras su corrección (en función del decay del trazador, etc.) se representan gráficamente bien como c.p.m., en relación con la actividad inicial (c.p.m. día 0/ c.p.m. día D) en cada área o bien como índices de actividad hígado/precordio, bazo/precordio o hígado/bazo. En condiciones normales las actividades de

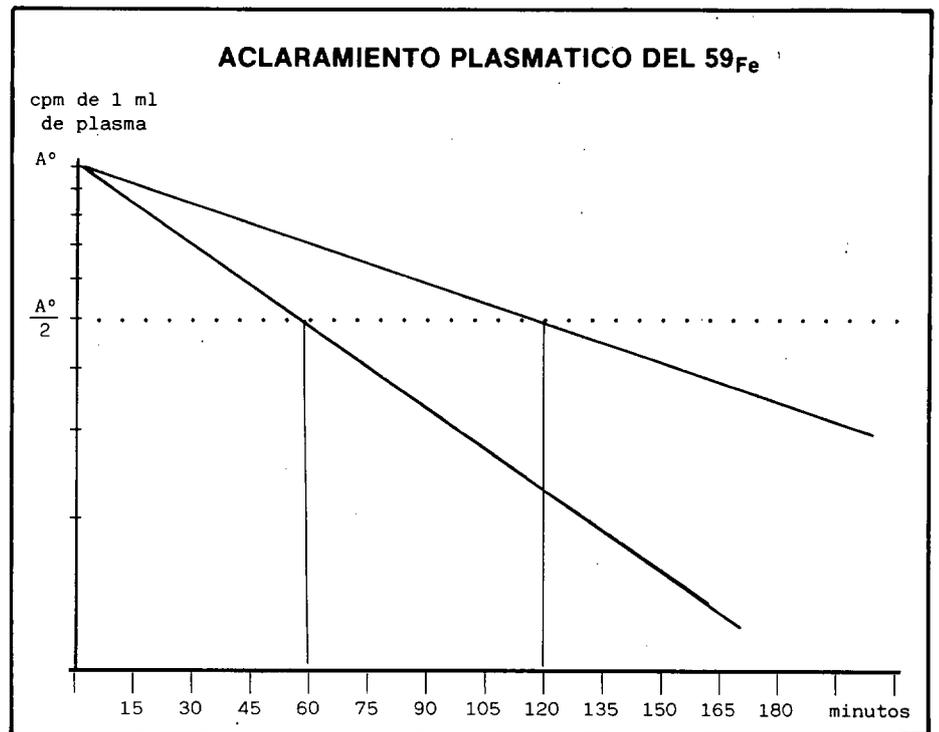


Figura 3

hígado y bazo, son algo menores que las precordiales y siguen un trazado paralelo, siendo los índices H/P y B/P inferiores a la unidad.

Los valores de la volemia y sus componentes se expresan en relación con los teóricos como ya se ha expuesto.

VALORES NORMALES Y PATOLÓGICOS

El tiempo de vida media de los hematíes fisiológicos con esta técnica es de 25 o más días, sin significación patológica su alargamiento. Valores entre 20 y 25 días, son indeterminados. Cifras por debajo de 20 días son patológicas.

Los contajes externos permiten detectar niveles de hemolisis, siendo especialmente útiles para cuantificar el componente de secuestro esplénico: el índice bazo/precordio es patológico a partir de valores de 1.2, e indicativo de hiperesplenismo desde 1.5 a 1.75, siendo un parámetro fiable en la indicación de la esplenectomía. Cuando se desea cuantificar el secuestro esplénico solamente se puede recurrir a estudios más cortos con marcajes con 111-Indio.

Hay que hacer algunas observaciones: diferencias entre los contajes de sangre del primer día y los siguientes, así como acúmulos de actividad esplénica precoces y transitorios son indicativos de una excesiva fragilización de los hematíes durante su marcaje. En los casos de hemolisis intensa con marcado acortamiento de la vida media, el valor obtenido puede estar fal-

seado (aunque siempre será patológicamente breve) al igual que en los casos con dos poblaciones celulares, crisis de hemoglobinuria paroxística durante la prueba, etc.

INDICACIONES:

Se deducen de lo expuesto, es decir valorar cuantitativamente el acortamiento de la vida media de los hematíes, detectar focos de hemolisis en particular valorar la participación esplénica, así como ayudar a indicar la esplenectomía.

Hay otras indicaciones, detectar incompatibilidades, la existencia de una doble población de eritrocitos, mecanismo corpuscular o extracorpúscular de la hemolisis, etc.

Por otra parte, esta exploración no estará indicada en los casos de anemias hemolíticas ya diagnosticadas y conocidas en los que no se plantea la indicación de una esplenectomía o en aquellos otros en que sea de interés el estudio global del "eritrón", en los que la exploración a efectuar será la ferrocinética.

Finalmente, hay que establecer una serie de premisas:

- Para efectuar esta exploración se requiere un estado de equilibrio por parte del paciente, lo que supone la ausencia de transfusiones previas (10 a 12 semanas) y durante la prueba estabilidad de los Hctos, y descartar la coexistencia de pérdidas hemáticas que serían interpretadas como hemo-

lisis, en particular digestivas y aunque la medida de actividad en heces podría evidenciarlas y cuantificarlas, es preferible descartar la exploración por su probable invalidación.

- La duración no se puede establecer con seguridad previamente, y se puede prolongar tres o cuatro semanas durante las cuales el paciente debe acudir al Servicio de MN, lo que puede significar prolongar un ingreso hospitalario o plantear dificultades si el paciente reside fuera.
- Hay que advertir previamente al paciente de las condiciones de la prueba, incluyendo tiempo y extracciones que necesita, para contar con su colaboración y consentimiento, evitando así posibles abandonos una vez comenzada.

En los gráficos adjuntos se incluyen los valores normales y patológicos. (Fig. 1).

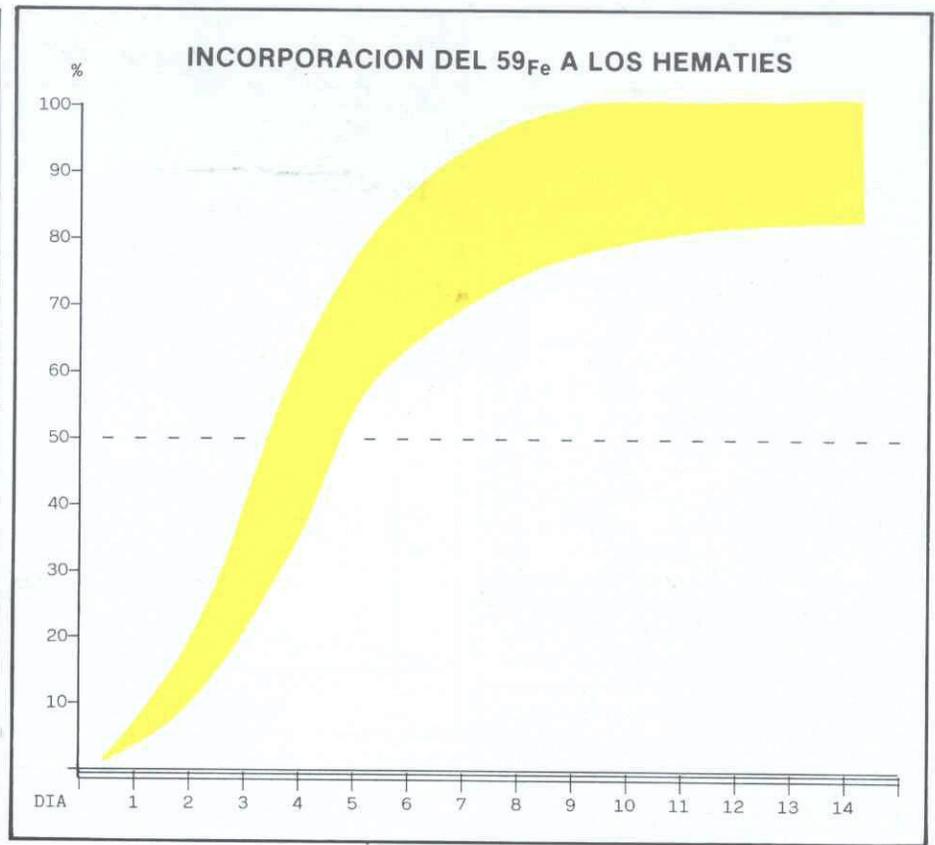


Figura 4

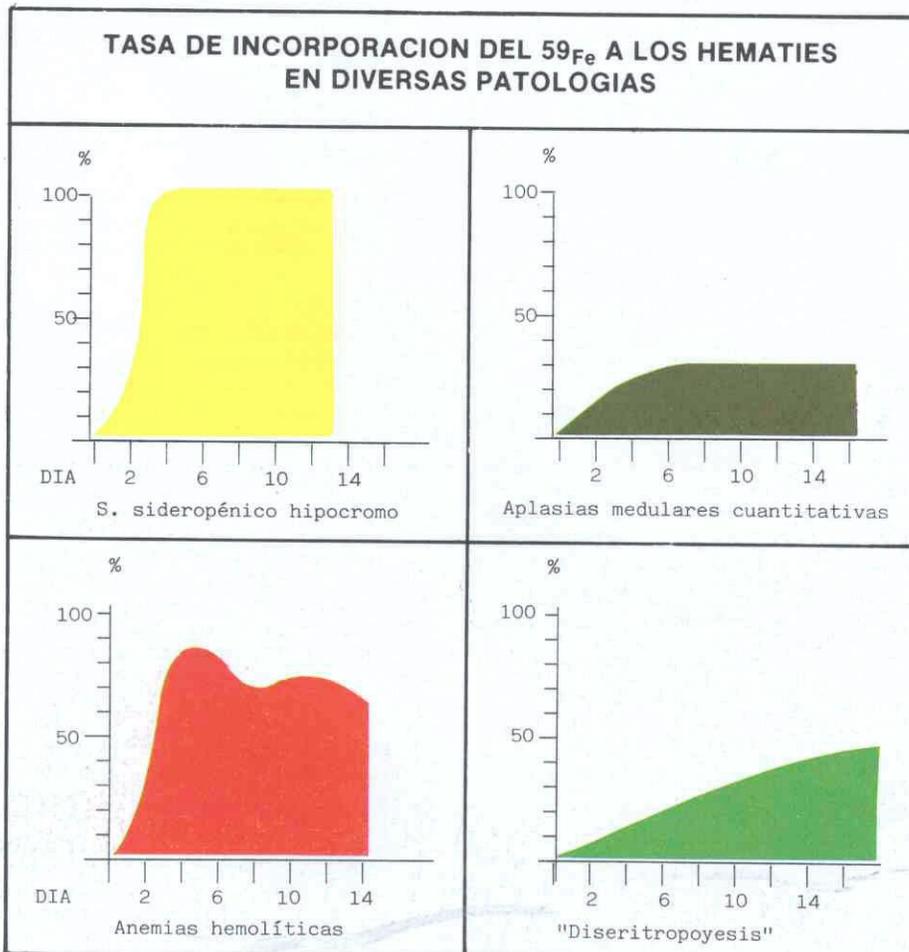


Figura 5

EXPLORACION DEL METABOLISMO DEL HIERRO: FERROCINETICA

Existen varias pruebas para estudiar el metabolismo del hierro en el organismo, desde el estudio de su absorción digestiva, midiendo el porcentaje de excreción de la dosis administrada en heces, exploración de la fijación del ^{52}Fe , estudios con hemoglobina marcada, etc., pero la más importante y quizás la de mayor interés en Hematología Nuclear es el seguimiento desde su incorporación al plasma a sus distintos destinos, en particular a los hematopoyéticos, su incorporación a los hematies y la aparición de éstos en sangre periférica; permite una evaluación cuali y cuantitativa de la hematopoyesis, debiendo a esta exploración el término "eritrón" como unidad funcional de la serie roja.

TECNICA:

Se emplea como trazador el ^{59}Fe hierro, emisor beta y gamma de 1.095 y 1.290 MeV, de 45 días de período, en forma de citrato y en una cuantía de 370 a 500 kBq (0.2 microCi por kg. de peso del paciente). Se administra previa incubación de plasma homólogo o heterólogo, según la cuantía y tasa de saturación de transferrina del paciente, que previamente debemos determinar y tras establecer la dosis administrada con la preparación de una solución patrón alícuota.

Tras la inyección del ^{59}Fe -Transferrina, se realizan extracciones a los 5 ó 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos, a las 4 a 6 horas, al día siguiente y cada dos o tres días, hasta alcanzar las dos semanas. Simultáneamente se efectúan contajes externos sobre área precordial, hepática, esplénica y sacra (como médula hematopoyética) cuidando reproducir la geometría de la medición.

De las muestras de sangre del primer día se separa por centrifugación una muestra de plasma y de las siguientes se separa plasma y sangre total o concentrado de hematies, de todas ellas y de la solución standard, se hace un contaje en un contador de pozo al término de la prueba.

A los valores obtenidos en c.p.m. de los contajes externos de cada área, se les resta la actividad de fondo, se corrigen en función de la pérdida de actividad del ^{59}Fe , o mejor aún, por el factor de lectura de la solución standard, que comprende además, la eficiencia del detector y se expresan o representan gráficamente como c.p.m. netas, como cociente de actividad inicial (día 0) por la de los días siguientes en cada órgano o como índices áreas hepática, esplénica y sacra/área precordial.

Todos estos parámetros experimentales se valoran en función del modelo compartimental teórico (normalmente el de figura 2, Pollycove), necesitando con frecuencia ajustarlos a otros modelos matemáticos específicos de los distintos procesos patológicos. En cualquier caso, de los valores obtenidos, se van deduciendo los siguientes.

RESULTADOS:

1. A partir de la actividad de las muestras de plasma del primer día obtenemos el tiempo de semiacaramiento precoz del ^{59}Fe (normal desde 60 a 120 minutos), conociendo este parámetro podemos calcular el espacio de difusión de la transferrina, aproximadamente el volumen plasmático y con el Hcto. de las extracciones calcular también el volumen globular.
2. Con el tiempo de semiacaramiento y la sideremia establecemos el recambio de hierro plasmático, expresado como cuantía diaria, en relación al peso del paciente o por volumen de sangre: PITR (Plasma Iron Turnover Rate) normal de 30 a 40 mg. de Fe/día o PIT (Plasma Iron Tur-

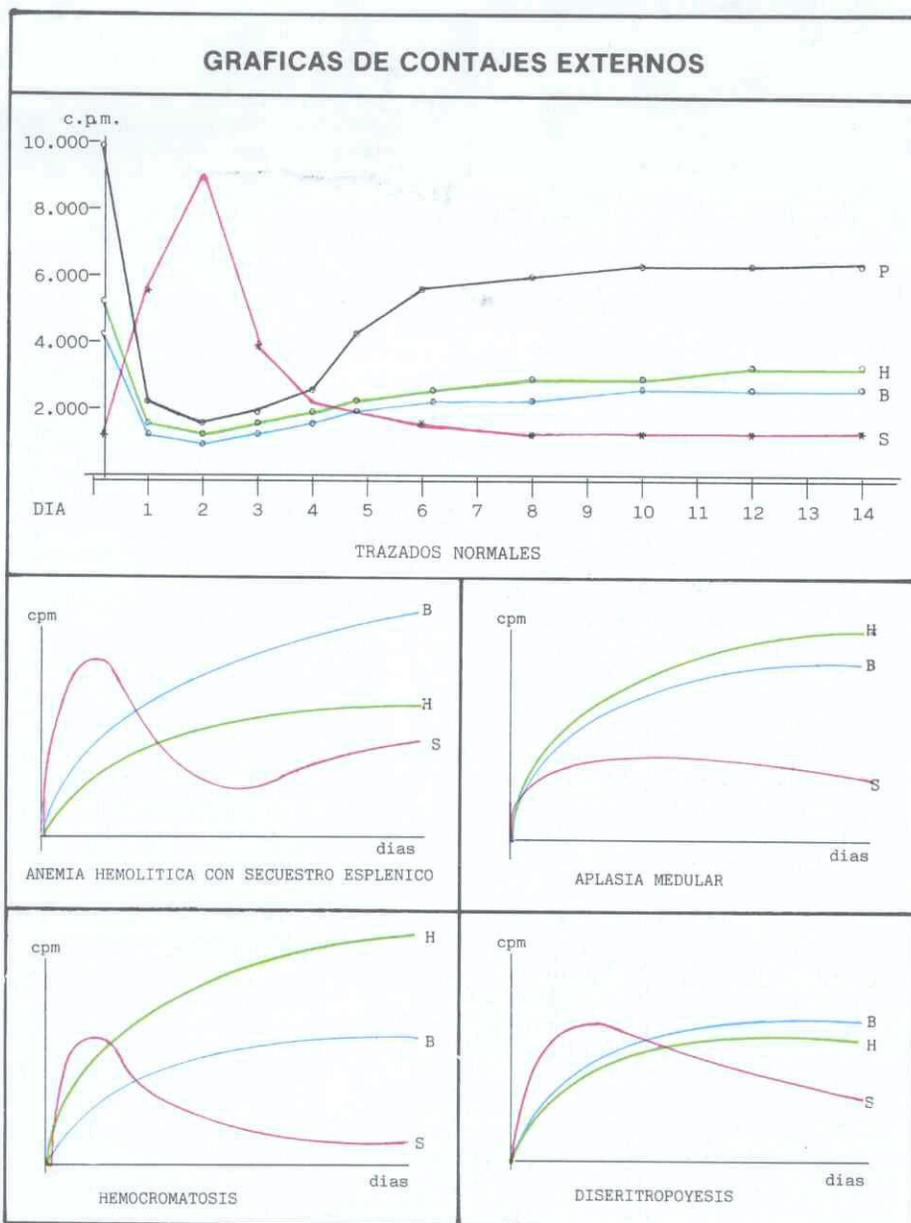


Figura 6

3. La medida de la actividad incorporada a los hematies de los días siguientes nos informa del porcentaje de incorporación así como de la rapidez del mismo; se expresan como tasa máxima de incorporación (superior al 75 - 80% hasta el 100%), y como tiempo de semiincorporación —el que tarda en incorporar la mitad de la tasa máxima— que oscila entre 2.6 y 4.3 días, también llamado tiempo de tránsito medular.
4. Conociendo los parámetros de recambio del Fe plasmático y de incorporación eritrocítica se determinan los valores del recambio férrico de los hematies: RCITR y RCIT (red Cell Iron Turnover/

Rate) siendo los normales de 35 a 40 mg/día y de 0.5 a 0.6 microgramos de Fe/100 ml. de sangre total diarios.

5. De los niveles de hemoglobina y con los datos precedentes se pueden deducir otros parámetros: producción diaria de Hb tasa de hemolisis, duración de la vida de los hematies, etc.
6. Los contajes externos nos dan un trazado característico, la actividad precordial descende rápidamente el primer día, para experimentar a partir del 3.º ó 4.º día un incremento progresivo, que se estabiliza a partir del 6.º al 9.º día; el área sacra muestra un rápido incremento el primer día, hasta el 2.º ó 3.º en que descende paulatinamente, situándose por debajo de las restantes las curvas hepática y esplénica

muestran una actividad paralela y menor que la precordial de no producirse acúmulos en estos órganos.

De todos estos parámetros, de forma resumida podemos establecer tres puntos:

- I. El aclaramiento plasmático precoz nos indica la avidez por el hierro de la médula: acortado en los estados carenciales y en las anemias hemolíticas, alargado en las aplasias y trastornos de la maduración así como en las hemocromatosis. (Fig. 3).
- II. La tasa y tiempo de incorporación nos indica el aprovechamiento hematopoyético, alto y rápido en las anemias hipocromas y hemolíticas (en estas últimas con reutilización), lento y persistentemente bajo en las aplasias, lento y progresivamente creciente en las diseritropoyesis; moderadamente descen-

dido en las hemocromatosis. (Fig. 4).

- III. Las detecciones externas nos permiten localizar acúmulos patológicos hepato y/o esplénicos, precoces, persistentes o no o progresivos demostrativos de depósitos anormales, localización de hemolisis, etc.

INDICACIONES:

Esta exploración proporciona una información valiosa aun requiriendo manipulaciones y cálculos complejos, y supone gastar tiempo y medios tanto del paciente como del médico por lo que sus indicaciones deben establecerse con rigor.

En cualquier caso debe efectuarse en sujetos previamente estudiados, a fin de adaptar la técnica y el tratamiento de la información a cada caso en particular.

Puede ser de particular interés en las anemias "oscuras" en los trastornos de la maduración medular y en las hemocromatosis.

En procesos bien definidos, en los que no es de esperar información adicional tanto diagnóstica como pronóstica o terapéutica, no está indi-

cada. Más difícil es precisar su interés en los casos de anemias moderadas, hipocromas, persistentes, generalmente en pacientes jóvenes, que constituyen una parte importante de las consultas hematológicas y en las que los resultados obtenidos se encuentran próximos a la normalidad, con esta prueba, en la mayoría de los pacientes.

En los cuadros adjuntos se representan los resultados obtenidos en las distintas fases de la exploración, que no obstante la complejidad de los modelos matemáticos puede simplificarse:

El tiempo de semiacclaramiento precoz del Fe nos informa de la avidez por el mismo de los depósitos, especialmente de la médula hematopoyética, así está claramente acortado en los anemias hipocromas hiposiderémicas y hemolíticas y relentizado en las anemias aplásicas, otros trastornos de maduración medular y en la hemocromatosis primitiva. Este parámetro junto a la sideremia nos dan los índices de recambio de Fe plasmático.

La tasa de incorporación a los hematíes, está incrementada y sobre todo su tiempo de semiincorporación acelerado en los mismos casos (carencias

CARACTERÍSTICAS DE LA FERROCINETICA EN DIVERSOS PROCESOS HEMATOLOGICOS

CUADRO CLINICO	ACLARAMIENTO PLASMÁTICO PRECOZ DEL ⁵⁹ Fe	INCORPORACION DEL ⁵⁹ Fe A LOS HEMATIES	CONTAJES EXTERNOS	OTROS HALLAZGOS
Sujetos normales	60 a 120 minutos (Tiempo de semiacclaramiento)	Mayor del 75% T 1/2: 2.6 a 4.3 día	Trazado de actividad/tiempo característico.	PITR = 30-40 mg/día RCITR = 25-30 mg/día TH = 1%; PH = 7-8 g/d
Anemias hipocromas hiposiderémicas	Rápido	Próximo al 100% T 1/2 acortado	Curva sacra y precordial elevadas y aceleradas.	Constituyen una indicación especial solo determinados casos *
Anemias hemolíticas	T 1/2 acortado	Incorporación elevada y rápida, con reutilización.	Baja actividad en H y B inicial, con acumulo posterior en ambos o esplénica.	Estudio alternativo o simultáneo con la eritrocínética.
Aplasia medulares	Lento	Incorporación baja. Tiempo normal.	Actividad sacra baja. Incremento de actividad inicial hepática sin acúmulo en bazo.	Hay que utilizar modelo específico de cálculo de parámetros teóricos.
Diseritropoyesis	Normal	Incorporación baja. Tiempo alargado.	Acúmulo sacro inicial y persistente, actividad hepática elevada.	Exploración muy útil para el diagnóstico de estos cuadros. **
Hemocromatosis	Alargado	Incorporación moderadamente descendente y enlentecida.	Actividad hepática incrementada precoz y persistentemente.	Requiere cálculo según modelo especial. Exploración muy útil.
Metaplasia Mieloide	Normal o acortado	Incorporación descendida pero rápida.	Curva esplénica de características "sacra" con persistencia de S.	Demostración de hematopoyesis en bazo y de hemolisis corpuscular.
Anemias asociadas a procesos malignos ***	Lento habitualmente	Incorporación ligeramente descendida con tiempo relentizado.	Curva sacra "aplanada" sin trazados patológicos en las demás.	Exploración sugestiva de hipofunción medular inespecífica.

* Anemias hipocromas con normo o hipersideremia.

** Comprenden una serie de trastornos de la maduración eritropoyética de etiología diferente.

*** Solo se refieren a las anemias persistentes, moderadas, previas a la eclosión de un cuadro leucémico.

Cuadro II

ETIOLOGIA DE LOS CUADROS CARENCIALES DE CIANOCOBALAMINA

de Fe y anemias hemolíticas) si bien el trazado difiere, como en las situaciones opuestas, tal como se refleja en la figura 5.

Los contajes externos nos permiten detectar fundamentalmente incrementos de actividad patológicos sobre hígado y bazo, precoces o tardíos y progresivos, así como el trazado precordio y sacro, de sentido inverso, que debe compararse con el gráfico de incorporación del Fe a los hematíes. (Fig. 6).

Esto se refleja en los hallazgos típicos en los siguientes estados patológicos (Cuadro II):

Aplasia medular cuantitativa: el tiempo de semiacaramiento está alargado, la tasa de incorporación baja y su tiempo aumentado (en cuantía con valor pronóstico).

Alteraciones de la maduración medular ("diseritropoyesis") comprendiendo las anemias megaloblásticas, sideroblásticas refractarias, trastornos congénitos, etc., que cursan con "aborto" intramedular de las células precursoras, tienen un aclaramiento precoz normal, con incorporación a los hematíes muy enlentecida y progresiva a lo largo de la prueba; los contajes sacros muestran un acúmulo inicial normal con enlentecimiento de la salida.

En las hemocromatosis aparece un aclaramiento plasmático alargado, correspondiendo los valores a un trazado triexponencial; la tasa de incorporación y su tiempo están ligeramente descendida y alargado, con valores normales de volumen globular, tasa de producción y de hemolisis. Los contajes externos confirman el acúmulo de actividad hepática. Esta exploración permite detectar alteraciones en la cuantía de las reservas y acúmulo hepático en estadios preclínicos de la enfermedad, investigando a familiares de pacientes.

En las situaciones que cursan con desaparición rápida de hierro, sideropenias y hemolisis, la curva de incorporación a los hematíes en el primer caso muestra un aprovechamiento cercano al 100%, rápido y persistente, siendo en los casos de hemolisis también acelerado, si bien no llega a ser completo, apareciendo deflexiones que denotan la hemolisis y reutilización del trazador, las tasas de recambio están elevadas, los contajes externos demuestran el secuestro esplénico y/o hepático.

Hay finalmente un grupo de enfermedades (metaplasias mieloides, anemias diversas, alteraciones asociadas

A) ALIMENTARIAS: Dieta defectuosa y prolongada.

1. Infantil: dietas con leche de cabra.
2. Adultos: vegetarianos.

B) POR DEFECTO DE ABSORCION:

1. A NIVEL GASTRICO:

- 1.1. Defecto de Factor Intrínseco:
 - a) Déficit congénito de factor intrínseco.
 - b) Anemia perniciosa: Ac anti-F.I. bloqueadores.
Ac anti-F.I. fijadores.
 - c) Gastritis atrófica: Ac anticélulas parietales.
 - d) Gastrectomías: total o parcial.
- 1.2. Por exceso de producción de CIH: S. de Zollinger-Ellison

2. A NIVEL INTESTINAL:

- 2.1. Alteraciones generalizadas del intestino delgado:
 - a) Enfermedad celiaca.
 - b) Esteatorrea idiopática.
 - c) Sprue (agudo y crónico).
 - d) Procesos infiltrativos difusos.
- 2.2. Alteraciones localizadas del intestino delgado:
 - a) Síndrome del asa ciega.
 - b) Diverticulosis.
 - c) Estenosis, resecciones, etc.
 - d) Lesiones mixtas.
 - e) Por efecto competitivo: botriocéfalo.
- 2.3. Insuficiencia pancreática.
- 2.4. Yatrógena: por PAS, colchicina, neomicina, quelantes Ca
- 2.5. Síndrome de Grasbeck-Imerslund.

C) POR DEFECTO GENETICO DE TRANSCOBALAMINAS, COENZIMAS:

* De McIntyre.

Cuadro III

a procesos neoplásicos, etc.) que pueden constituir otras indicaciones de esta prueba.

ESTUDIOS DE CINETICA PLAQUETARIA

Los primeros intentos de marcaje de plaquetas ensallaron diversos radiofármacos, de los que el cromato sódico ^{51}Cr destacó como producto de elección; no obstante la técnica requería un volumen importante de sangre del paciente (500 ml.) y un proceso de marcaje muy delicado y laborioso por lo que su utilización era muy limitada. Desde hace una década, tras la introducción de los complejos de ^{111}In , en particular el MERC (mercaptopiridina), se han incrementado las pruebas con plaquetas marcadas.

El marcaje de plaquetas con ^{111}In alcanza mayores rendimientos de marcaje, requiere menor volumen de extrac-

ción y posibilita efectuar tanto medidas en sangre periférica, como contajes externos sobre áreas de interés u obtener gammagrafías. Con todo el marcaje es laborioso y hay que seguir una técnica rigurosa a fin de minimizar las alteraciones plaquetarias durante el proceso para que al reinyectar persista su viabilidad.

Hay dos grandes indicaciones de los marcajes de plaquetas: el estudio de las alteraciones plaquetarias y el de las alteraciones vasculares en las que estas participen, incluyendo en estas últimas el seguimiento de los trasplantes de órganos al ser un signo precoz de rechazo agudo el acúmulo plaquetario.

La exploración se realiza mediante el marcaje de plaquetas "al azar", tras extracción de sangre periférica, separación, marcaje, lavados, resuspensión e inyección de una suspensión midiendo la actividad administrada. De forma semejante a los estudios de la

serie roja, se toman muestras de sangre en lugar diferente al de la inyección, en varias horas el primer día y en días sucesivos hasta un total de 7 a 10; se hacen contajes externos sobre áreas precordial, hepática y esplénica con los que se obtienen los correspondientes índices de actividad.

En función de los valores obtenidos, bien por métodos matemáticos (modelos compartimentales) o gráficos, se establecen una serie de parámetros de la cinética plaquetaria vida media (T 50%, A°), supervivencia plaquetaria y con los valores de los contajes externos se establecen los índices de actividad indicados.

Hay que señalar que en condiciones normales hay una desaparición paulatina de actividad en área precordial junto a un ascenso (curva inversa) esplénico, en hígado se detecta un incremento transitorio de actividad, quedando luego por debajo de la esplénica. Por otra parte, junto al momento en que se realicen los contajes, usualmente a los 30 minutos, puede haber ligeras variaciones según el modelo matemático que se utilice para el cálculo.

La aplicación de esta técnica a la hematología comprende a las trombopenias, ya que permite distinguir su etiología periférica o hematopoyética (vida media acortada o no), cuantificar el grado de acortamiento, y establecer la existencia de secuestro esplénico.

No detallamos las aplicaciones en patología vascular por exceder al campo de la hematología.

EXPLORACION DE LA ABSORCION DE LA VITAMINA B₁₂

A partir del aislamiento y síntesis del factor extrínseco de Castle, fue posible marcar con distintos isótopos del cobalto esta vitamina (cianocobalamina), cuyo déficit origina las anemias perniciosas, lo que permitió el estudio fisiopatológico de estos procesos, tanto por detección externa como, sobre todo, por su medida en productos biológicos. Los distintos estados carenciales de vitamina B₁₂ se resumen en el cuadro III.

Se dispone de cianocobalaminas marcadas con ⁶⁰Co, ⁵⁸Co, ⁵⁷Co y ⁵⁶Co, aunque usualmente se utilizan la ⁵⁸Co (período de 71 días y emisión gamma de 810 keV) y la ⁵⁷Co (período de 270 días y emisión de 120 keV), lo que permite el empleo simultáneo de ambas.

Las necesidades diarias de vitamina

EXPLORACION DE LA ABSORCION DE LA CIANOCOBALAMINA

1. ESTUDIOS "IN VIVO".

- 1.1. MEDIDA DE LA ACTIVIDAD CORPORAL TOTAL
 - Con trazador único
 - Con doble trazador
- 1.2. MEDIDA DE LA EXCRECION FECAL
- 1.3. MEDIDA DE LA ACTIVIDAD PLASMATICA
 - Con extracciones seriadas
 - Test plasmático de la 8ª hora
- 1.4. MEDIDA DE LA EXCRECION URINARIA (SCHILLING)
 - Técnica clásica en dos exploraciones
 - Técnicas modificadas: doble trazador y otras
- 1.5. MEDIDA DE LA ACTIVIDAD HEPATICA

2. ESTUDIOS "IN VITRO".

- 2.1. DETERMINACION POR RIA DE VITAMINA B₁₂
- 2.2. DETECCION DE ANTICUERPOS ANTI-FI
- 2.3. CAPACIDAD DE CAPTACION PLASMATICA DE B₁₂.

Cuadro IV

B₁₂ se estiman en 1 microgramo: aportada con los alimentos a nivel del estómago se liga a una glucoproteína termolabil ("factor intrínseco") como paso previo a su absorción a nivel del ileón, requiriendo un pH alcalino así como iones Ca y Mg; separada del FI en las células intestinales pasa al torrente circulatorio vehiculada por las transcobalaminas I y II, almacenándose selectivamente a nivel del hígado y en menor cantidad en otros tejidos. Una pequeña cantidad circula en estado libre, siendo eliminada por filtración glomerular a nivel del riñón. Por las heces se elimina de un 20 a un 30% de la aportada con la alimentación.

Todos estos pasos pueden ser explorados con técnicas de MN, como se describen en el cuadro IV, si bien en la práctica se reducen a la valoración por RIA de los niveles plasmáticos de cianocobalamina (normales entre 200 y 800 ng/ml.), y el test de Schilling de medida de la excreción urinaria de la actividad administrada por vía oral, mediante la técnica modificada por Katz que simplifica la exploración.

La técnica es sencilla: con el paciente en ayunas y sin habérsele administrado los días precedentes vitamina B₁₂, se le da por vía oral dos cápsulas conteniendo cianocobalamina marcada con ⁵⁸Co y otra marcada con ⁵⁷Co y factor intrínseco, a las dos horas se inyecta 1 mg. de vitamina B₁₂ sin marcar para arrastrar las absorbidas (marcadas) y se procede a la recolección de la orina durante las 22 a 24 horas siguientes. En un contador de pozo se mide la actividad de unas muestras estándares de las dosis admi-

nistradas y de la orina del paciente: contando en los "picos" del ⁵⁷Co y del ⁵⁸Co, se determina cómo interviene este último en las c.p.m. del ⁵⁷Co, ya que la mayor energía del ⁵⁸Co permite medir su actividad sin interferencias. Con estos resultados se determina el porcentaje de excreción de la dosis administrada así como entre ambos, que permite valorar los resultados aún en casos de deficiente recolección de la orina o alteraciones renales.

En sujetos normales se obtiene una excreción mayor del 10 - 12% de ambas, siendo la relación ⁵⁷Co/⁵⁸Co de 0.7 a 1.4. En los cuadros deficitarios de factor intrínseco (anemia de Addison-Biermer, gastrectomizados, etc.) el porcentaje de ⁵⁸Co excretado es menor del 5%, y del ⁵⁷Co entre el 7 y el 15%, la relación de ambos es mayor de 1.75. En los pacientes con mala absorción sin déficit de FI, se obtienen valores menores del 5% para ambas, con un cociente entre 0.7 y 1.4.

En determinados casos de mala absorción, tras mejorar el proceso primitivo, se puede confirmar la etiología reiterando esta prueba que debe normalizarse.

EXPLORACION DEL BAZO

La exploración del bazo fue patrimonio de la MN, hasta que la introducción de nuevas técnicas de diagnóstico por la imagen (ecografía, TAC, RNM) entraron en competencia; por otra parte, conforme se ha ido conociendo el papel fisiopatológico de este órgano han ido aumentando los estudios funcionales del mismo con técnicas isotópicas.

PROCEDIMIENTOS DE FRAGILIZACION DE HEMATIES:

- 1) Sensibilización por calor: incubación en baño de María a 49.5°C durante 20 minutos.
- 2) Fragilización por medios químicos: tratamiento con mercuriales BMHP, AMHP, MHP "fríos", o con 197 Hg como trazador, fenilhidracina, ACD, Sn, fenilhidracina, etilmeleimida, etc.
- 3) Sensibilización por procedimiento inmunológico mediante adición de IgG anti D.
— En función del tipo de exploración se marcarán con 99m Tecnecio, 111 Indio o 51 Cromo, 113m In, etc. salvo en el caso de 197 Hg-BMHP.

Cuadro V

Las funciones esplénicas comprenden de forma resumida:

1. Hemocaterética: eritrocitaria sobre todo, aunque también comprende a las plaquetas y leucocitos.
2. Hematopoyética: activa en el periodo embrionario y situaciones patológicas, así como de control (¿hormonal?), incluyendo su acción selectiva sobre hematíes (poblaciones anormales y cuerpos de inclusión) además de la anterior.
3. Inmunológica: a varios niveles, tanto como órgano linfocitario, productor de anticuerpos, mediadores fagocitarios, etc., como "filtro" de inmunocomplejos circulantes.
4. S.R.E.: captación de partículas circulantes (coloides).
5. Otras: como depósito y reservorio (plaquetas, fVIII).

GAMMAGRAFIA ESPLENICA

Aparte de posibles acúmulos de detectores positivos, y de la visualización esplénica normal en distintas exploraciones (citrato de galio 67, leucocitos marcados, etc.), las imágenes específicas del bazo se obtienen normalmente con dos tipos de radiofármacos:

- Suspensiones coloidales (sulfuro, cloruro, antimonio, phitato, etc.) marcadas casi siempre con 99m Tc, que nos proporcionan una imagen hepatoesplénica, o
- Trazadores selectivos: hematíes desnaturalizados por diversos procedimientos marcados, que ofrecen una imagen esplénica exclusiva. (Cuadro V).
- Hay otras posibles alternativas, que incluyen los trazadores de médula ósea (milimicroesferas, indio, hierro, etc.), que son de aplicación restringida y no se usan habitualmente.

Los coloides marcados con 99m Tc son de fácil preparación, y a diario se

emplean en las gammagrafias hepáticas. Los hematíes marcados y desnaturalizados requieren una elaboración más compleja, pero proporcionan una mejor información.

La gammagrafía del bazo nos proporcionan una información sobre la situación, volumen, forma (y número a veces) y distribución intraparenquimatoso del radiofármaco, por lo que serán:

Indicaciones:

- Diagnóstico diferencial de los procesos ocupantes de espacio del hipocondrio izquierdo.
- Estudio de las anomalías morfológicas esplénicas, malformaciones, detección bazos accesorios, etcétera.
- En esplenomegalias, incluyendo la distribución del trazador para demostración de zonas "frías" selectivas propias de alteraciones circunscritas (quistes, hemorragias, etc.) o difusas (infiltraciones sobre todo neoplásicas).
- Traumatismos, etc.

Técnica:

Consiste en la extracción de hematíes (homólogos habitualmente) sobre anticoagulante (ACD-A) y proceder a su desnaturalización por algún procedimiento de los incluidos en la tabla. Tras su marcaje —previo, simultáneo o posterior según— se reinyectan y a partir de los 10 a 15 minutos ya se pueden obtener las imágenes.

El método más corriente es la desnaturalización por calor y marcaje con 99m Tc, en el que tanto la temperatura, tiempo, reductores (Sn) deben vigilarse estrictamente para conseguir una buena imagen gammagráfica.

EXPLORACIONES FUNCIONALES:

Tanto los estudios de eritro y ferrocínética como las exploraciones dinámicas plaquetarias incluyen la medida de actividad en área esplénica y los índices bazo/precordio o bazo/hígado, por lo que no se tratan refiriéndonos a las técnicas selectivas de estudio de funciones esplénicas.

Secuestro esplénico:

La capacidad funcional esplénica de secuestro globular puede evidenciarse tanto en estados hiper e hipofuncionantes, mediante el estudio de la cinética de hematíes marcados de forma más sencilla que en los estudios de supervivencia eritrocitaria.

Empleando hematíes desnaturalizados se pueden establecer porcentajes y tiempo de captación de forma rápida. Más precisos son los estudios con eritrocitos no desnaturalizados, con 111-Indio ó 51-Cromo, en los que se puede determinar el tiempo de semivida (un 50% del Indio respecto al Cromo), captación esplénica e incluso estudios morfofuncionales.

Función inmunológica:

Constituye una nueva técnica, aún no desarrollada por completo, que se basa en la valoración de la capacidad de depurar inmunocomplejos circulantes, alterada en diversos procesos autoinmunes mediante la administración de hematíes homólogos marcados y sensibilizados con IgG anti D y estudio secuencial de sus niveles.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— FREEMAN, L. M.; BLAUFOX, M. D.: *Seminars in Nuclear Medicine*:
— Volumen V, núm. 1. *Hematological studies with radionuclides*.
— Volumen XIV, núm. 2. *Cell labeling*, part I.
— Volumen XIV, núm. 3. *Cell labeling*, part II.
— Volumen XV, núm. 3. *The Spleen*.
- 2.— FREEMAN and JOHNSON'S: *Clinical radionuclide imaging*. Grune & Stratton, inc. 3.ª edición, 1984.

- 3.— NAJEAN Y.: *Utilisation des techniques isotopiques en hematologie*. J. B. Bailliere & fils, Paris 1972.
- 4.— MEYNIEL G.: *Medicine Nucleaire*. Flammarion, M-S, 1975.
- 5.— Sociedad Española de Medicina Nuclear: *Seminario sobre Marcaje de elementos celulares de la sangre*, Madrid 1984.
- 6.— Libro de ponencias del XII Congreso de Medicina Nuclear. Palma de Mallorca 1986.

- 7.— FISCHER, J., y WOLF, R.: *Medicina Nuclear en la Hematología*. Publicaciones Hoehst.
- 8.— SZIRMAI: *Nuclear Hematology*. Academic Press, 1965.
- 9.— DOMENECH, F. M.: *Medicina Nuclear*. Editorial Científico Médica, 1980.
- 10.— HARBERT, J. C.: *Nuclear Medicine Therapy*. Thieme Medical Publishers, inc. 1987.