

Teoría de trazadores Cinética Compartimental



P. Gely***
R. de la Fuente***
L. Villares***
J.L. Martínez-Aedo***
P. Gálvez***
J.L. Pérez Piqueras*

RESUMEN

Se realiza un estudio de la "Teoría compartimental" así como de los diferentes tipos de compartimentos y los cálculos matemáticos necesarios para explicar dicha teoría. Se desarrolla, así mismo, la "Determinación de flujos", el "Principio de Fick" y el "Principio de Stewart-Hamilton", todos ellos necesarios para la explicación de importantes parcelas dentro de la Medicina Nuclear.

SUMMARY

This article study the "Compartmental theory", other diferents compartments models and the mathematical approach. We include the "Flow determination", the "Fick's Principle" and the "Stewart-Hamilton's Principle" all of this are necessary for the Nuclear Medicine's understanding.

INTRODUCCION

El origen del estudio de la cinética compartimental, se remonta al año 1931 cuando UREY descubre el deuterio y SCHOENHEIMER y NEVESEY estudian la evolución de dicho compuesto a través del organismo.

El estudio de dichas técnicas dio origen a que en 1943 ZIVERSMIT y cols. presentasen unos trabajos sobre terminología compartimental y su tratamiento matemático. En 1954, HICKEY simuló con medios electrónicos los sistemas compartimentales complejos y en 1963 GARFINKEL realizó dicha simulación mediante un ordenador.

La teoría de trazadores y la cinética compartimental se basan en el hecho de que, como consecuencia de la administración de una sustancia al organismo, se produce un trayecto, metabolismo y acúmulo de esta en diferentes zonas orgánicas, dicha sustancia puede tratarse de una hormona, una droga, un grupo químico,

un ión mineral, un radiofármaco, etc., al tratar el tema en el contexto de la Medicina Nuclear, nos feriremos a radiofármacos aunque todo lo que se diga puede ser aplicable a otras sustancias.

Para explicar de forma comprensible dicho efecto, se ha utilizado el análisis compartimental, el cual estudia los dos factores que intervienen en esta distribución: el ESPACIO y el TIEMPO. La integración de ambos nos lleva al conocimiento de la cinética de los radiofármacos en el organismo.

La composición orgánica no está uniformemente repartida aunque es constante. La figura 1 describe la distribución normal de los diferentes compartimentos.

TERMINOLOGIA COMPARTIMENTAL

Para llegar a una eficaz comprensión del tema, es conveniente recordar una serie de conceptos básicos:

* **COMPARTIMENTO:** También denominado "pool" en algunos textos con terminología sajona o "espacio de dilución" en los de origen galo.

Se trata de un conjunto de compo-

nentes biológicos que, siendo inseparables unos de otros, siguen una evolución conjunta, por lo tanto, se puede definir como el espacio total en el que se diluye la sustancia, se expresa en unidad de volumen (ml) o en unidad de masa (mg).

* **SUSTANCIA FRIA:** Es aquel componente que entra en el compartimento, puede ser de diferente naturaleza (drogas, hormonas, iones minerales, radiofármacos, etc.).

* **Q:** Es el símbolo que representa la cantidad de sustancia que forma un compartimento. Para diferenciar entre los distintos orígenes de "Q" se denomina con subíndices i, j, k, etc.. Los valores de "Q" vienen datos en unidades de masa o de volumen.

* **R = dQ / dt = TRANSPORTE:** Físicamente representa un traslado de materia, en el caso de que "Q" sea una masa, el valor de "R" será:

$$R = \frac{dM}{dt}$$

En el caso de que "Q" sea un volumen "M" será un caudal de líquido y

*** Cap. de San. (Med.).

* TCol. de San. (Med.).

Servicio de Medicina Nuclear
Hospital Militar Central "Gómez Ulla"

el valor de "R" será:

$$R = \frac{dV}{dt}$$

* $K = 1 / g - dg / dt$: Es la denominada "Tasa de renovación" o "Transferencia". Se trata de la fracción del compartimento que se transporta por unidad de tiempo.

La vida media de una sustancia en un compartimento se calcula de la siguiente manera:

$$\ln \frac{Q}{Q_0} = -k \times T$$

$$Q = \frac{Q_0}{2} \rightarrow \ln \frac{1}{2} = -k \times T$$

$$T = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

Este cálculo corresponde al tiempo que tarda la sustancia en disminuir a la mitad, la cantidad inicial que entró en el compartimento.

* **EQUILIBRIO DINAMICO**: Se dice que un compartimento está en situación de "equilibrio dinámico", cuando la totalidad de los transportes de entrada es igual a la suma de los que salen de dicho compartimento.

Debido a este fenómeno, cuando pasa un tiempo después de haber introducido un radiofármaco en un compartimento, la actividad de dicho radiofármaco es igual en cualquier punto del mismo.

CLASES DE COMPARTIMENTOS

COMPARTIMENTO CERRADO UNICO. PRINCIPIO DE DILUCION

Debemos partir de la idea de que disponemos de un compartimento sin pérdidas externas, ya que todos los cálculos los deberemos realizar antes de que la actividad inyectada sea eliminada por las vías normales, o bien porque decaiga de forma natural, por lo tanto, teóricamente al menos, no debe haber pérdidas con respecto a la actividad que ha sido inyectada.

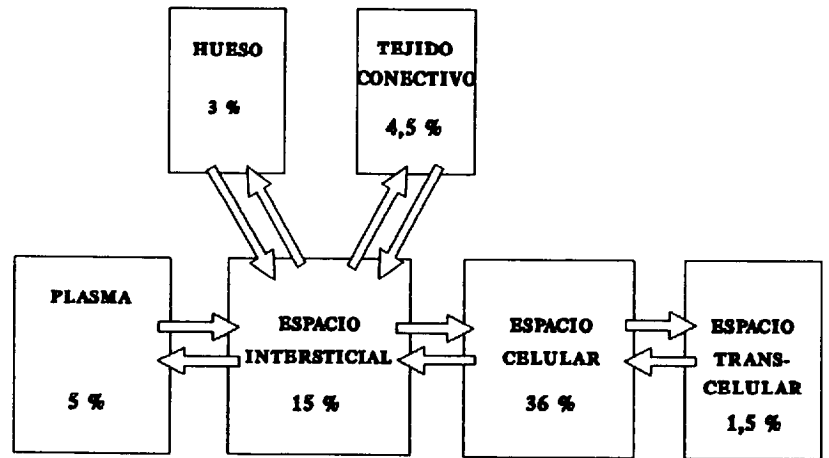


Figura 1.: Distribución compartimental en condiciones normales. Relaciones internas.

Después de la inyección se espera a que la sustancia se mezcle de forma homogénea en el compartimento, es decir, alcance la situación de "equilibrio dinámico". Se toma una muestra de volumen antes de que se produzca cualquier eliminación significativa.

Para orientar el estudio hacia la cuantificación del agua corporal total, se utiliza agua tritiada, ésta tiene la capacidad de difundir rápidamente a los espacios extra- e intracelulares; si por el contrario queremos calcular únicamente el líquido extracelular, utilizaremos radiobromo debido a que su poder de penetración en las células es muy lento y se mantiene durante periodos largos de tiempo en el medio extracelular.

El "PRINCIPIO DE DILUCION" se basa en que, conocida la actividad inicial (C_1), y el volumen inyectado (V_1), así como la actividad obtenida (C_2), se calcula el volumen en el que está diluido, es decir, el volumen compartimental.

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2$$

$$V_2 = \frac{C_1 \cdot V_1}{C_2}$$

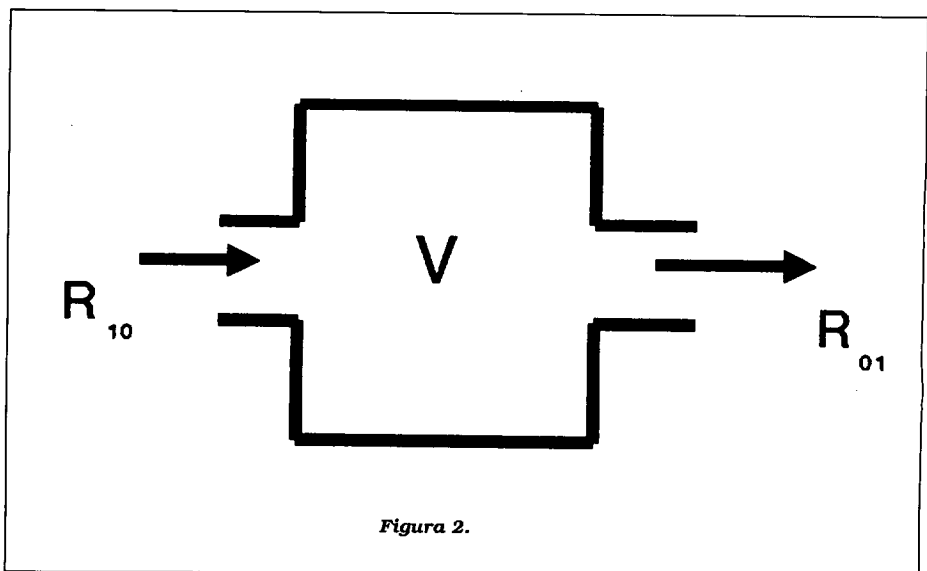
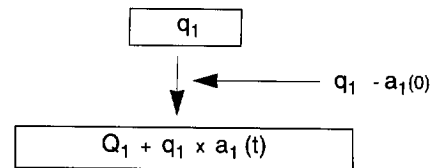


Figura 2.

$$r_1 = q_1 \times a_1 (0)$$

$$r_1 = (Q_1 + q_1) \times a_1 (t)$$

$$q_1 \cdot a_1 (0) = (Q_1 + q_1) \times a_1 (t)$$

$$q_1 \cdot a_1 (0) - q_1 \cdot a_1 (t) = Q_1 \times a_1 (t)$$

$$Q_1 = q_1 \left[\frac{a_1 (0)}{a_1 (t)} - 1 \right]$$

COMPARTIMENTO ABIERTO. EFECTO DE RENOVACION

El mismo ejemplo del compartimento anterior nos es útil, ya que, si se deja transcurrir el tiempo suficiente, se produce una eliminación fisiológica del radiofármaco o decae de forma natural.

De cualquier modo, para una más sencilla explicación adoptaremos un modelo compartimental con un flujo de entrada R_{10} y otro de salida R_{01} , según se puede apreciar en la figura nº. 2.

El flujo de salida viene dado en función de la presión de líquido existente en V.

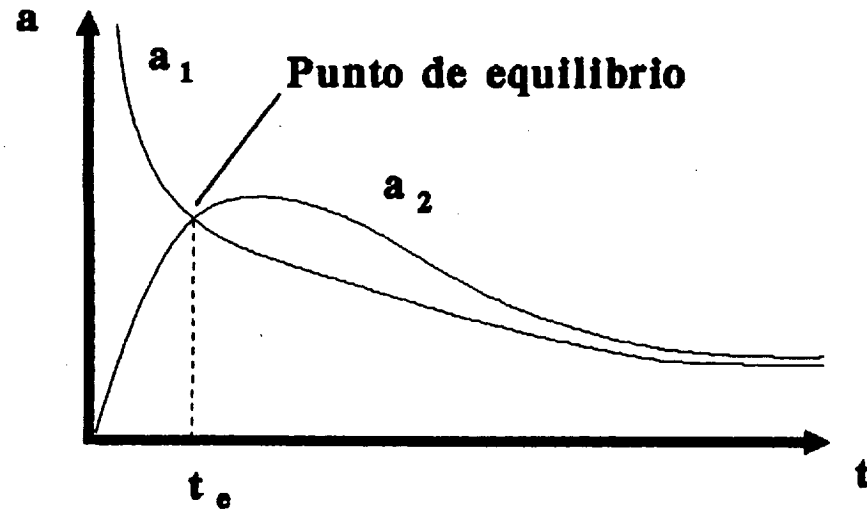
Si tomamos el valor del flujo R_{10} : 0

$$R_{01} = - \frac{dV}{dt} = k_{01} \cdot V$$

V= Volumen que queda en el compartimento.

$\frac{dV}{dt}$ Es la tasa de renovación del volumen (V) en el tiempo (t).

Si se alcanza el equilibrio dinámico, el flujo entrante (R_{10}), compensa al saliente (R_{01}) y "V" permanece constante; sin embargo si el transporte no se renueva, el trazador se va eliminando progresivamente hasta



a_1 = Curva de actividad de albúmina en líquido ascítico.
 a_2 = Curva de actividad de albúmina en sangre.

Figura 4.

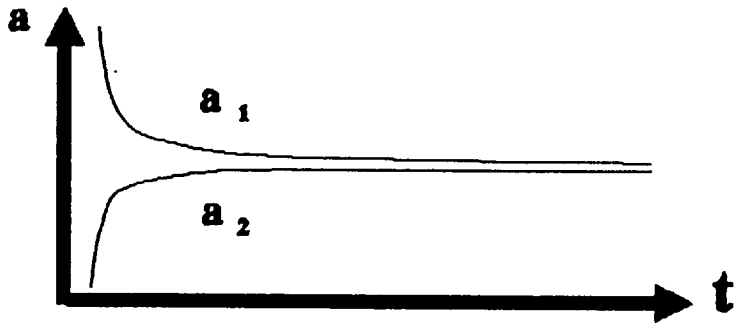
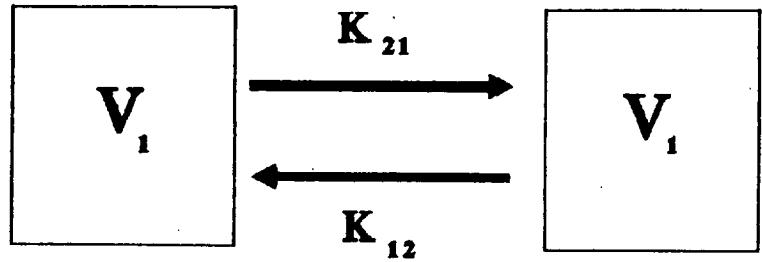


Figura 3.

su pérdida total que vendrá dada por las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dQ}{q(t)} = - \frac{dQ}{Q}$$

$$\frac{dQ}{q(t)} = - \frac{1}{Q} \times \frac{dQ}{dt} \times dt$$

$$dq = - q(t) \times k \times dt$$

Biologicamente se acepta el valor de "K" constante con respecto al tiempo, de tal forma que al realizar la integración de la última relación expresada se obtiene:

$$\ln q(t) = \ln q(0) - k \times t$$

$$q(t) = q(0) \times e^{-k \times t}$$

Habrà que tener en cuenta que el coeficiente exponencial por el (t) es igual a ln 2, para desarrollar la fórmula anterior:

$$K \times t = \ln 2 = 0,693$$

SISTEMA BICOMPARTIMENTAL CERRADO CON TRANSFERENCIA REVERSIBLE

En este caso se estudia la relación entre dos compartimentos que inter-

cambian la misma sustancia de manera recíproca (fig. 3).

No existe intercambio de sustancias con el exterior, la "tasa de renovación" es igual para el flujo de entrada que para el de salida.

$$\frac{dV_1}{dt} = K_{12} \times V_2 - K_{21} \times V_1$$

$$\frac{dV_e}{dt} = K_{21} \times V_1 - K_{12} \times V_2$$

El cambio de volumen en un compartimento, es igual al cambio que se produce en el otro compartimento, refiriéndonos siempre a valores absolutos; por lo tanto:

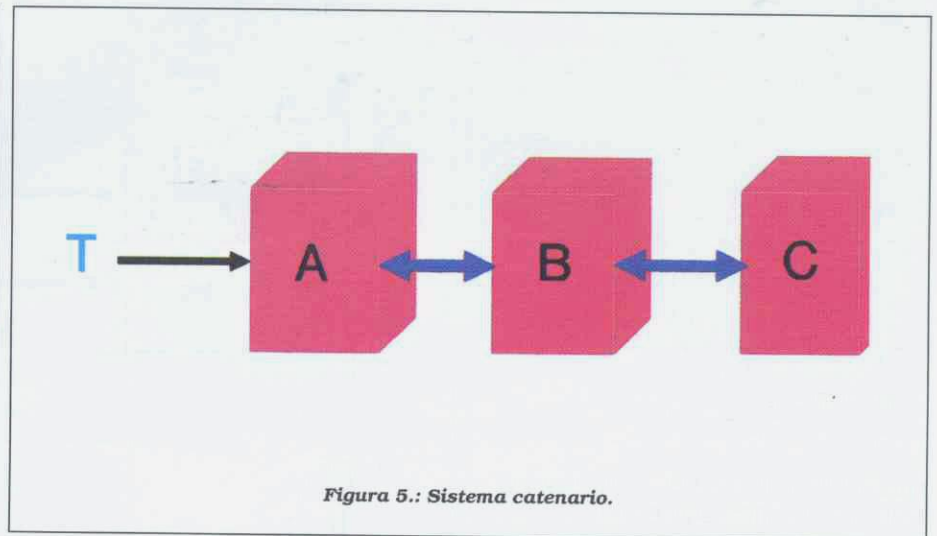
$$\frac{dV_1}{dt} = - \frac{dV_2}{dt}$$

de donde se deduce que:

$$V_1 + V_2 = \text{Constante}$$

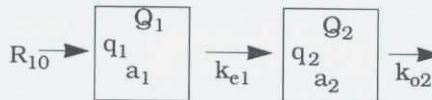
Por lo tanto, en cada compartimento habrá una actividad "a" que denominaremos "a₁" y "a₂" que al igual que el "V" también será constante:

$$a_1 \cdot Q_1 + a_2 \cdot Q_2 = \text{Constante}$$



SISTEMA BICOMPARTIMENTAL ABIERTO CON TRANSFERENCIA IRREVERSIBLE

En este supuesto, se produce una transferencia de sustancia de un compartimento a otro pero no al contrario:



$$\frac{dq_1}{dt} = - K_{21} \times q_1$$

$$\frac{dq_2}{dt} = (K_{21} \times q_1) - (K_{o2} \times q_2)$$

$$a_1 = \frac{q_1}{Q_1} \rightarrow q_1 = a_1 \times Q_1$$

El compartimento I transfiere sustancia al compartimento II, la concentración del primero disminuye rápidamente y la del segundo por lo tanto aumenta de forma inversamente proporcional al descenso de aquel, este aumento llega a un máximo y desciende después de forma paralela al primero (ver figura 4).

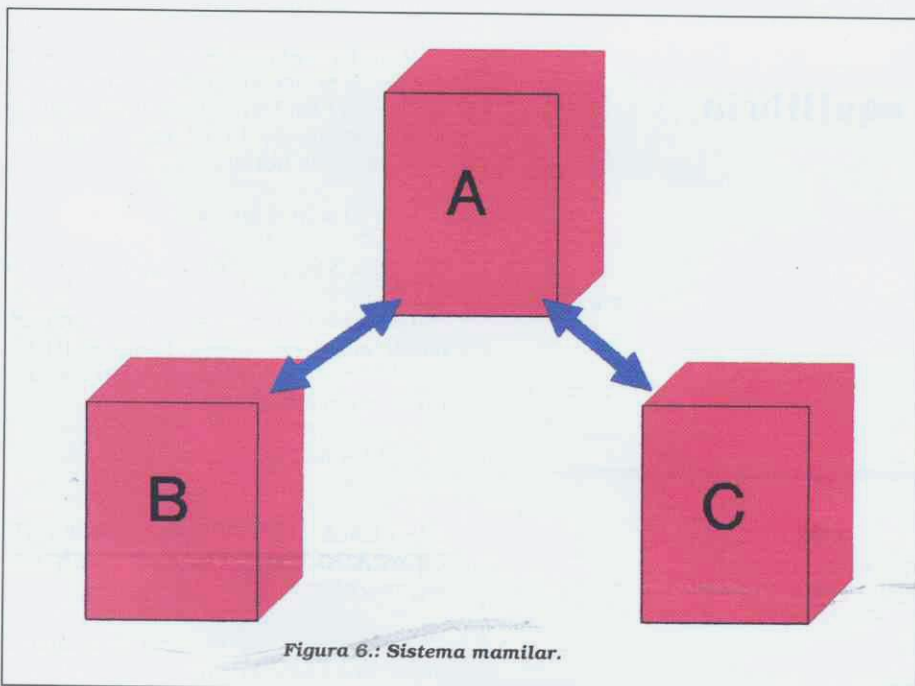
Clínicamente este modelo compartimental se puede aplicar a un paciente con ascitis. Se inyecta albúmina marcada en cavidad peritoneal, esta pasa al torrente sanguíneo y allí es metabolizada. La actividad en ambos compartimentos sigue las variaciones de las curvas representadas anteriormente (figura 4).

MODELOS COMPARTIMENTALES

Biológicamente es necesario explicar la teoría compartimental desde la base de la existencia de dos tipos básicos de disposición de dichos compartimentos, esto no significa que un organismo tenga una estructura tan simple, aunque si es cierto, que estos dos modelos son la base estructural de las diferentes relaciones intercompartimentales las cuales son extremadamente complejas. Los dos tipos a los que hacemos referencia son:

1.- SISTEMA CATENARIO: En este modelo los sistemas se colocan en serie. Existe una transferencia de flujo recíproca entre los diferentes compartimentos según se aprecia en la figura 5.

2.- SISTEMA MAMILAR: En este tipo de distribución existe un compartimento central que está en relación con los otros sistemas que forman el conjunto pluricompartimental (figura 6).



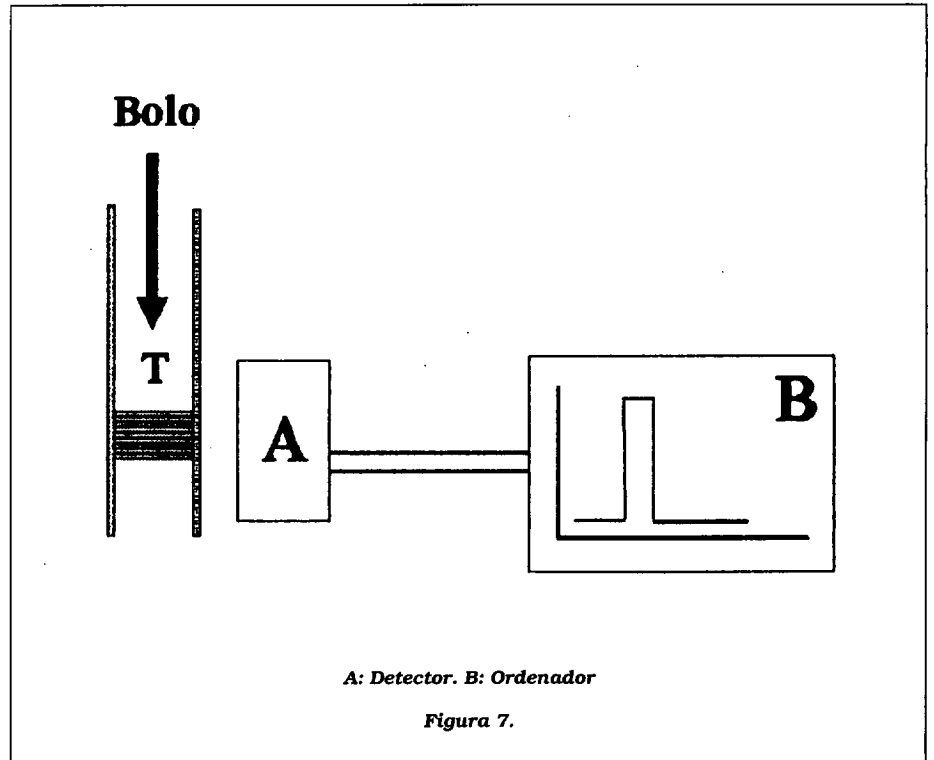
Estos dos sistemas son la base para la formación de complejos sistemas formados por varios compartimentos e interrelacionados entre sí.

DETERMINACION DE FLUJOS

Todo lo visto hasta este momento es útil en Medicina Nuclear para cuantificar flujos. Dicha cuantificación se puede referir a un órgano, como por ejemplo riñón, hígado, cerebro, etc. o bien, a un territorio en particular como pueden ser los estudios de flujos regionales, primeros pasos, etc..

Hay que tener en cuenta la existencia de errores debido a las características del trazador y a su distribución.

El paso de un bolo radiactivo debe ser lo más compacto posible para que la curva que genera su paso por el detector tenga un ascenso y descenso lo más vertical posible y, de esta forma, medir con el mínimo error el flujo detectado (figura 7). En condiciones ideales la velocidad de todas las partículas es la misma y sustituye totalmente a una parte del volumen del continente.



En condiciones reales (figura 8), el bolorradiactivo sufre una pequeña dispersión en el primer paso del trazador. Las partículas se desplazan a diferentes velocidades. Se genera una curva de ascenso y descenso más suavizado que en el caso de las condiciones ideales.

En ambos casos se trata del paso de un bolo radiactivo a través de una sección más o menos constante,

existe una tercera posibilidad en la que el bolo llega a un compartimento donde debe difundirse para alcanzar la salida y, por lo tanto, retrasándola.

Existe pues un volumen de dilución en el cual difunde el trazador hasta alcanzar la salida (figura 9).

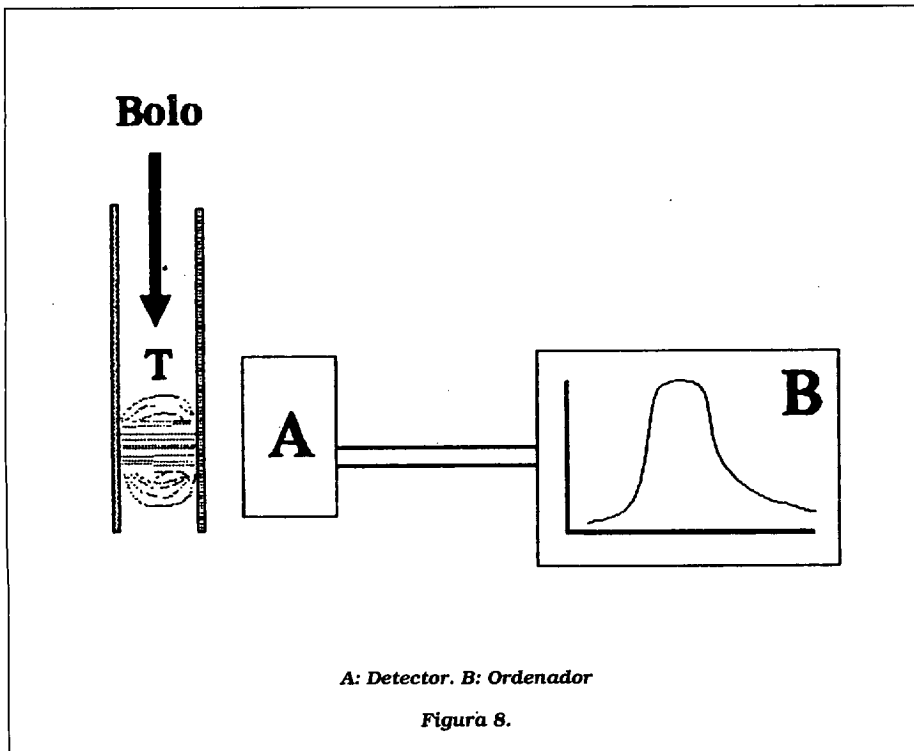
Este es el modelo aplicable a los estudios que se realizan en Medicina Nuclear, ya que, al inyectar un radiofármaco, éste entra en el organismo que asemeja un volumen de dilución.

A la forma de introducción del trazador en el compartimento la denominaremos "función de entrada", mientras que la "función de salida" será la forma de desaparición del mismo. El eje ascendente corresponderá a la primera función y el descendente a la segunda.

La curva generada por el primer paso del trazador, será de muy rápido ascenso y caída algo más lenta. Por el contrario, en los siguientes pasos del trazador por el detector, se producen las llamadas "curvas de recirculación" y estas se van aplanando progresivamente según pasa el tiempo y el trazador va alcanzando el equilibrio dinámico.

PRINCIPIO DE FICK

Se basa en el principio de que en un órgano cualquiera, el acúmulo del trazador es la diferencia entre la can-



tividad entrante y la saliente, es el principio de conservación de la materia. Si se calcula en función del tiempo obtenemos la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = F_{in} - C_{in} - F_{out} - C_{out}$$

Q = Cantidad del trazador.

t = Tiempo.

F_{in} = Flujo de entrada.

C_{in} = Concentración del trazador en el momento de la entrada.

F_{out} = Flujo de salida.

C_{out} = Concentración del trazador en el momento de la salida.

En situación de equilibrio en la que F_e = F_s se puede decir:

$$\frac{dQ}{dt} = F (C_{in} - C_{out})$$

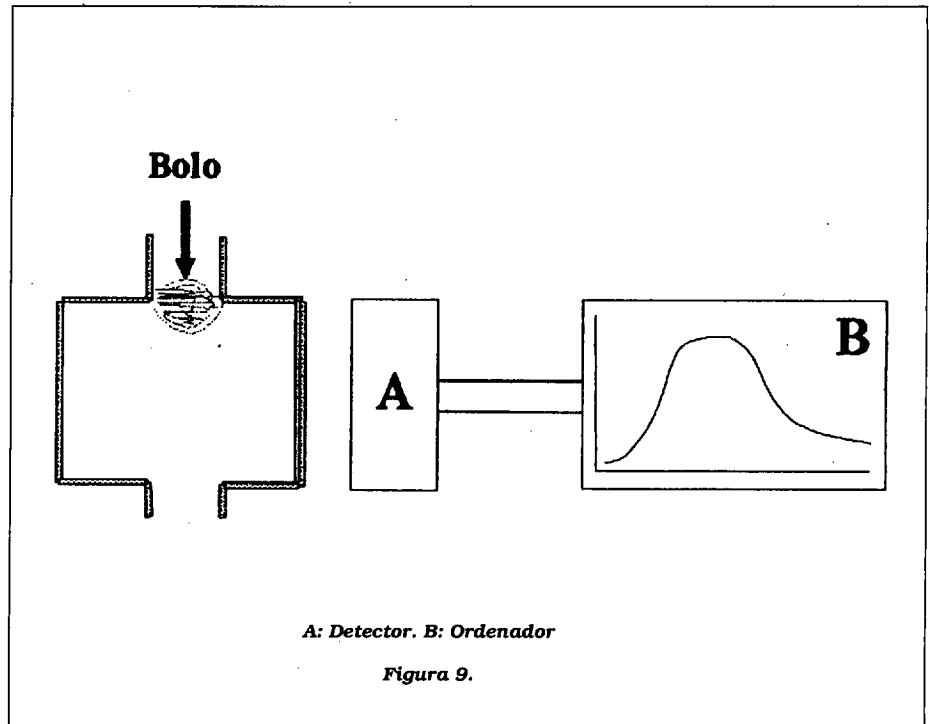
PRINCIPIO DE STEWART-HAMILTON

Se basa en el efecto de dilución que sufre el trazador una vez que ha realizado un primer paso por delante del detector:

Tomando el origen en el principio de Fick:

$$\frac{dQ}{dt} = F (C_{in} - C_{out})$$

Considerando "F" como constante



A: Detector. B: Ordenador

Figura 9.

se realiza la integral de dicha fórmula entre 0 y t:

$$Q = F \int_0^t C_{in} - C_{out} dt$$

Despejando F:

$$F = \frac{Q}{\int_0^t C_{in} - C_{out} dt}$$

Siendo el denominador la curva de paso venoso entre los tiempos 0 y t.

Este principio es útil en Medicina Nuclear para realizar cálculos y gastos cardíaco en estudios de primer paso. El ejemplo más típico es la

curva generada por el primer paso de un bolo radiactivo por cavidades derechas y una posterior recirculación por cavidades izquierdas. El segmento descendente de la primera curva se extrapola a 0, lo que permite aplicar el principio de Stewart-Hamilton según se aprecia en la figura 10.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Atkins, G.L.. Multicompartment models for biological systems. Methuen's Monographs on biological subjects, 1969.
- 2.- Desgréz, A., Moretti, J.L., Robert, J., Vinot, J.M.. "Compendio de Medicina Nuclear". Ed. AC. 1979. Madrid.
- 3.- Domenech-Torné, F.M., Setoain, J., Galofré, P. y cols.. "Medicina Nuclear, aplicaciones diagnósticas de los isótopos radiactivos". Ed. Científico-Médica. 1980.
- 4.- Matthews, C.M.E.. "Theoretical aspects of radioactive tracer studies". "Radioisotopes in Medical Diagnosis". Ed. Butterworth. London. 1971.
- 5.- Najean, Y., Ardaillou, N., y Dresch, C.. Utilisation des techniques isotopiques en Hématologie. Paris, 1969. Ed. J.B. Baillière et fils.
- 6.- Rescigno, A.. Synthesis of multicompartment biological model. Biochim. Biophysics Acta, 1956, 21, 11.
- 7.- Sheppard, C.W.. Basic principles of the Tracer Method. New York (1962); Wiley and Householder, A.S. (1951) "The Mathematical Basis of the interpretation of tracer experiments in closed steady-state systems. J. Appl. Phys. 22, 510.
- 8.- Talles, W.E.. "Computers in Medicine and Biology". Annual N.Y. Acad. Sci. 115, 543. 1964.
- 9.- Wrenshall, G.A.. "Working Basis for the Tracer Measurement of Transfer Rates of Metabolic Factor in Biological Systems Containing Compartments Whose Contents do not Inter-mix Rapidly". Can. J. Biochem. Physiol. 33, 909. 1955.

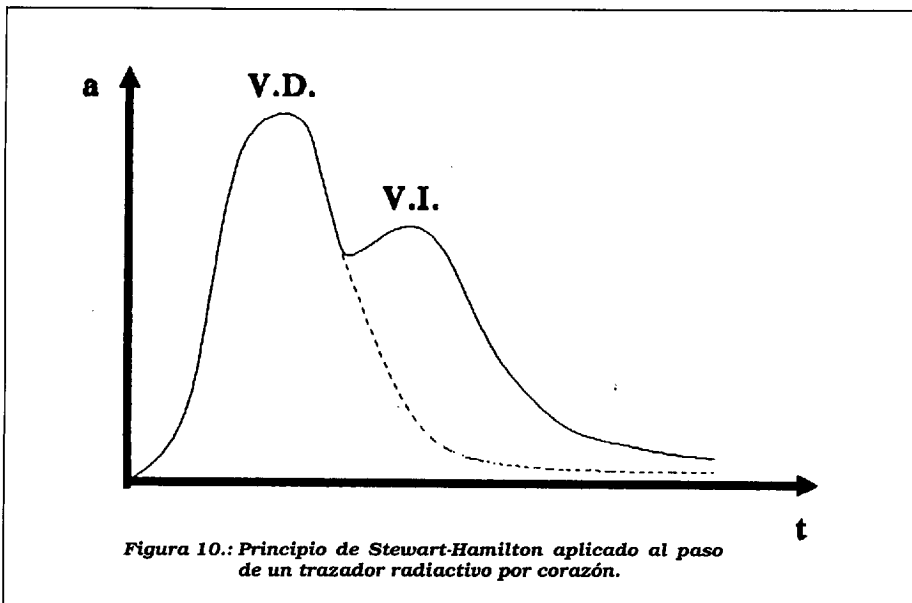


Figura 10.: Principio de Stewart-Hamilton aplicado al paso de un trazador radiactivo por corazón.