

ESTUDIO DE LA FUNCION RENAL A PARTIR DE SECUENCIAS
DINAMICAS DE IMAGENES GAMMAGRAFICAS

Tesis para aspirar al grado
de doctor presentada por
ANGEL GONZALEZ SISTAL

Laboratori de Biofisica i Bioenginyeria
Departament de Ciències Fisiològiques
Humanes i de la Nutrició
Facultat de Medicina
Universitat de Barcelona

Barcelona, 1990

2. RENOGRAFIA

2.1. Introducción

El renograma es el registro de la variación temporal de la actividad radioactiva en el campo visual de un detector de centelleo situado sobre la región de un riñón después de administrar una inyección intravenosa de un trazador radiactivo. Así pues, la renografía sólo implica la inyección del trazador emisor gamma y su registro posterior (Taplin et al., 1956), (Winter, 1956), (Winter, 1963).

La técnica se basa en la inyección de un radiofármaco por vía intravenosa y es aplicable a sujetos normales y a pacientes, con una dosis de radiación muy inferior a la de la urografía intravenosa. Es sensible a los movimientos, al estado de la gammacámara (colimación), a las ingestas de sal, hidratación, diuréticos, por lo que su utilización e interpretación en pacientes cuya ingestión quede incontrolada requiere cautela.

Puesto que cada riñón está rodeado de otros tejidos, el renograma está formado por una curva mixta. Una componente de la curva corresponde a la variación temporal de la cantidad de radiofármaco en el riñón, y la otra componente se debe a la variación de actividad en los alrededores del riñón (Britton y Brown, 1971).

Habitualmente se utilizan el ^{131}I -Hippuran

(ortoyodohipurato) para el estudio global de la función renal, y el ^{99m}Tc -DTPA (ácido dietilenotriaminagacético) para el estudio de la filtración glomerular (Carlsen et al., 1980), (Gates, 1982).

Si la función renal es normal, se obtienen buenos resultados al utilizar ^{131}I -Hippuran y ^{99m}Tc -DTPA. Si el fallo renal es moderado es mejor utilizar Hippuran en la mayor parte de los casos. La ventaja del Hippuran sobre el DTPA se debe a la eficiencia de la extracción del Hippuran por parte del riñón, que es mucho mayor que para el DTPA. En el caso de fallo renal severo, ni el Hippuran ni el DTPA dan buenos resultados (Jewkes y Jeyasingh, 1981).

En el caso del ^{131}I -Hippuran se administra la dosis de 200 μCi , siendo el tiempo de adquisición de 20 minutos. Tras la inyección de Hippuran, éste pasa rápidamente por los riñones, alcanzando un máximo en los primeros 5 minutos. En un paciente normalmente hidratado, el Hippuran se aclara del parénquima renal y del sistema colector unos 30 minutos después de la inyección, acumulándose en la vejiga con una mínima actividad extrarrenal.

El ^{99m}Tc -DTPA es aclarado en los riñones lentamente, pero una pequeña fracción es retenida en el córtex (Hiramatsu et al., 1970). La dosis administrada es de 2 mCi. Después de la inyección, a los 5 minutos, el 5% de la dosis

está en los riñones. Es excretado por filtración glomerular con sólo una mínima retención cortical, y no es reabsorbido por los túbulos renales. Como los períodos de semidesintegración y de semidesaparición biológico son cortos, permite efectuar estudios de perfusión renal por primera circulación (McAfee y Subramanian, 1984), (Carlsen, 1988).

En la actualidad, para estudiar la función tubular renal, empieza a utilizarse el $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ (mercaptoacetiltriglicina) que es un agente con características biológicas muy parecidas al $^{131}\text{I-Hippuran}$ y que presenta la ventaja de estar marcado con $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$. Tiene un rápido aclaramiento de la sangre y excreción por los riñones con una pequeña captación hepática y con una actividad residual mínima en otros tejidos. Se administra a la dosis de 1 a 5 mCi.

La captación renal de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, $^{131}\text{I-Hippuran}$ (Burbank et al., 1961) o $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ durante los primeros minutos, refleja la buena función renal, tasa de filtración glomerular (TFG) o flujo plasmático renal efectivo (FPRE) respectivamente. Si el FPRE o la TFG total son conocidos, puede determinarse el FPRE o la TFG para el riñón derecho e izquierdo.

2.2. Modelización renal

Uno de los parámetros derivados de un estudio funcional del riñón es la rapidez con la que un trazador apropiado puede eliminarse de la sangre. El índice de aclaramiento renal se relaciona con el FPRE o con la TFG dependiendo del trazador utilizado.

El aclaramiento renal puede determinarse como parte de un estudio renográfico en el cual la presencia del trazador en los riñones es monitorizado mediante los contadores externos de la gammacámara. En este caso la función del riñón izquierdo y derecho puede medirse individualmente, si bien el cálculo del aclaramiento plasmático efectuado con gammacámara no es preciso. El aclaramiento total de ambos riñones puede medirse monitorizando la desaparición del trazador de la sangre o su aparición en orina.

Con algunos de estos métodos es posible calcular directamente el índice de aclaramiento a partir de las medidas realizadas, sin ninguna hipótesis respecto a la forma exacta de la curva de aclaramiento plasmático. Sin embargo, en otros casos, es necesario establecer hipótesis en relación a la distribución del trazador en el organismo para calcular el aclaramiento renal mediante algún modelo. El uso de un modelo particular no implica que sea la verdadera representación de lo que ocurre en el organismo.

El tipo de modelo más utilizado en los estudios con trazadores es un modelo compartimental. El concepto básico que subyace en cualquier modelo compartimental es que el trazador puede distribuirse a través de varios compartimientos (Stephenson, 1948). La definición de compartimiento es simplemente cualquier espacio que mantiene una concentración uniforme de trazador (Zierler, 1981).

El modelo más utilizado para explicar la cinética de aclaramiento del ^{131}I -Hippuran es el de tres compartimientos (Figura 2.1), consistente en un compartimiento central en el que se inyecta el trazador, uno o más compartimientos periféricos con los que se produce intercambio, y un compartimiento final conectado unidireccionalmente con el compartimiento central.

Este modelo ha sido analizado en detalle por Matthews (Matthews, 1957), el cual lo aplicó al recambio proteico; por Sapirstein y colaboradores (Sapirstein et al., 1955), que lo aplicaron al estudio del aclaramiento renal y por Blaufox (Blaufox, 1972), Van Stekelenburg y colaboradores (Van Stekelenburg et al., 1976) y Lawson (Lawson, 1986).

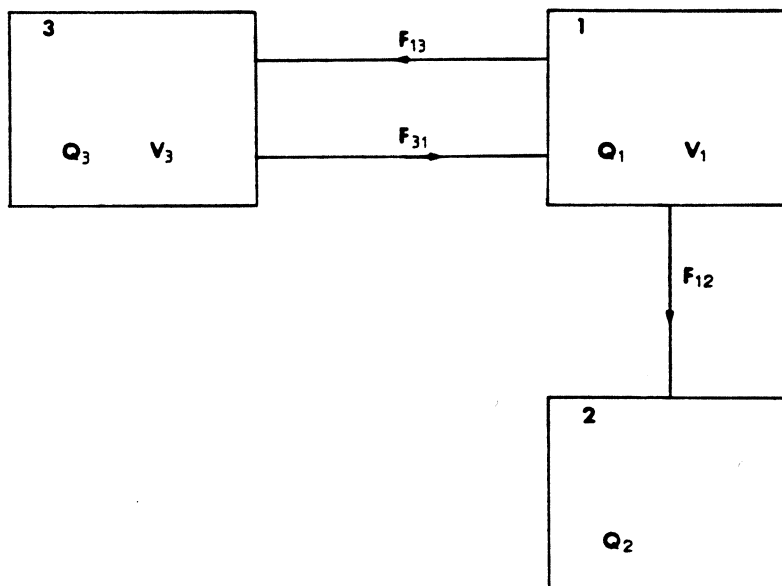


Figura 2.1. Modelo tricompartmental de aclaramiento renal. (Q_i) cantidad de trazador en el compartimiento, (V_i) volumen del compartimiento, ($F_{i,j}$) tasa de aclaramiento del trazador entre los diferentes compartimientos, (1) compartimiento central, (2) compartimiento final, (3) compartimiento periférico.

El compartimiento central contiene el trazador que se intercambia en las células tubulares proximales del riñón. Corresponde en gran parte al espacio intravascular, si bien también incluye los compartimientos que establecen un equilibrio rápido con él, por lo que deben ser considerados como una unidad.

El compartimiento final contiene el trazador que ha sido aclarado por el riñón y corresponde a la orina del riñón y la vejiga.

El compartimiento periférico contiene el trazador extravascular que no es intercambiable en las células tubulares.

El trazador puede difundir entre los compartimientos 1 y 3 en ambas direcciones, pero entre el compartimiento 1 y el 2 el flujo es sólo posible en la dirección de 1 a 2.

Al tener que inyectar una cantidad de trazador en el compartimiento central a través de una vena periférica, la hipótesis implícita en el modelo de que la concentración de trazador es uniforme en el compartimiento, no es válida para los primeros segundos después de la inyección. Durante este intervalo de tiempo la concentración del trazador en la sangre puede ser muy alta en algunos casos y muy baja en otros. El modelo compartimental no predice los detalles de esta fase.

La resolución de las ecuaciones diferenciales asociadas al modelo tricompartmental descrito, conduce a unas soluciones de tipo biexponencial para la cantidad de trazador en cada uno de los tres compartimientos. En la Figura 2.2, se muestra el decrecimiento de la cantidad de trazador en el compartimiento central, $x_1(t)$. Este decrecimiento ocurre por dos razones: primero, la captación por los riñones (representada por F_{12}), y segundo, la difusión hacia el espacio extravascular (F_{13}). A medida que

aumenta la cantidad de trazador en el compartimiento periférico 3, la difusión en sentido contrario también aumenta (F_{31}), lo que explica que la curva $x_3(t)$ presente una primera fase de ascenso correspondiente a la incorporación del trazador, seguida de una estabilización y posterior disminución. La curva $x_2(t)$, que corresponde al compartimiento final, es creciente, tendiendo asintóticamente hacia el valor 100% correspondiente a la totalidad de la dosis inyectada que ha sido totalmente aclarada por el riñón funcionalmente normal.

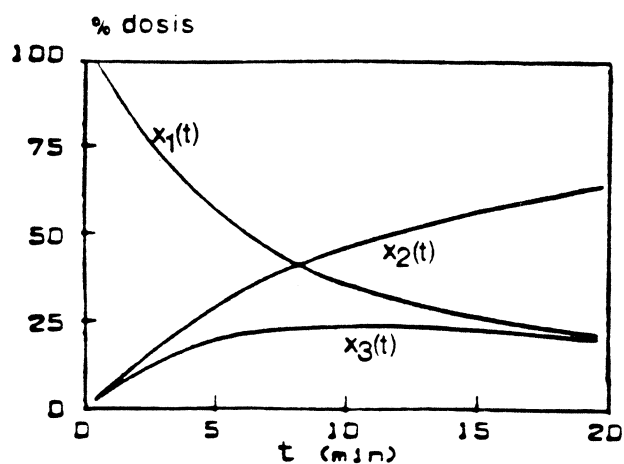


Figura 2.2. Evolución con el tiempo de las fracciones de trazador en cada compartimiento.

2.3. Interpretación del renograma

En la figura 2.2, aparece una curva creciente, $x_2(t)$, correspondiente al compartimiento 2 (renal). Este comportamiento de $x_2(t)$ no es propiamente el de un renograma (figura 2.3), debido a dos factores. En primer lugar, debe observarse que el compartimiento renal incluye el área renal y la vejiga urinaria. La gammacámara que registra la variación de la actividad con el tiempo, está situada sobre la zona que corresponde al área renal, lo que implica que después de un cierto tiempo de tránsito del trazador a través de los túbulos renales se observe una brusca disminución de la actividad ocasionada por el paso del trazador desde el riñón hacia la vejiga urinaria.

En segundo lugar, en los primeros instantes el comportamiento de la curva no corresponde al observado en la práctica clínica. La razón es que después de una inyección de ^{131}I -Hippuran, el 10% de la dosis inyectada llega a cada riñón como un bolo. Esto ocurre antes de que transcurran 15 segundos. En unos 8 segundos está en la vena renal, que es el tiempo de tránsito medio desde la arteria hasta la vena renal. El 90% de Hippuran es captado en cada paso de sangre, por lo que la cantidad en el riñón aumenta rápidamente al principio, y después más lentamente, cuando el Hippuran que sigue circulando en concentraciones menores va penetrando. Este aumento de actividad en el riñón es superior al

predicho por la teoría de compartimientos que como se ha comentado no explica cuantitativamente esta primera fase, al no cumplirse la condición de concentración uniforme en el compartimiento central.

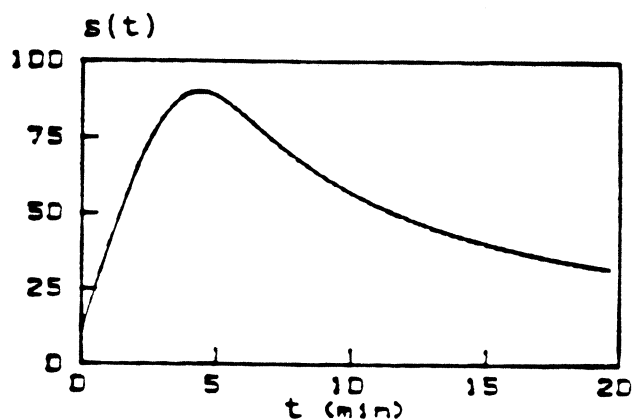


Figura 2.3. Ejemplo de renograma. Trazador: ^{131}I -Hippuran.

Por lo tanto, el renograma presenta tres fases claramente diferenciadas: una primera denominada vascular, la segunda de secreción y la tercera de excreción.

La primera fase del renograma normal va asociada a un ascenso rápido correspondiente al incremento de la radiactividad producido por la inyección del trazador. Esta fase, tiene una duración inferior a los 60 segundos y corresponde a la llamada fase vascular, si bien no representa sólo el flujo sanguíneo renal porque es la suma

de la componente vascular rápidamente declinante y la componente renal rápidamente ascendente.

La segunda fase, que corresponde a la captación del trazador por el riñón, es la denominada fase secretora, aunque no representa la secreción solamente. El bolo que llega con la primera circulación es captado por los túbulos proximales de las nefronas corticales y yuxtamedulares fundamentalmente, y secretado a los pocos segundos. Los túbulos distales participan poco en la secreción. El porcentaje de Hippuran captado, circula a lo largo de los túbulos colectores para penetrar en la pelvis renal.

El hecho de que la circulación del trazador a través de las nefronas se realice aproximadamente en el mismo tiempo en todas ellas, explica que la fase secretora finalice con una brusca disminución de la actividad correspondiente al paso del trazador captado en la primera fase hacia la vejiga urinaria. La primera llegada de actividad a la vejiga coincide aproximadamente con el máximo del renograma normal. El tiempo de aparición en la vejiga del Hippuran inyectado es de unos 180 segundos, tiempo real no sólo para el bolo que llega con la primera circulación, sino también para cada posterior paquete de Hippuran captado por el riñón.

El final de la segunda fase coincide con el inicio de

la tercera denominada excretora si bien no representa sólo la excreción. Es un registro de la cantidad de Hippuran remanente en el riñón, como reflejo de la entrada declinante, y el tránsito continuado de Hippuran así como su pérdida.

Así, el renograma representa en cada instante de tiempo la suma de varias contribuciones con diferentes pesos a lo largo del tiempo.

2.4. Corrección de la actividad extrarrenal

El interés de un estudio gammagráfico renal reside en la capacidad para la determinación de la función renal, la cual puede parametrizarse mediante el tiempo de tránsito renal que indica el tiempo medio de permanencia del trazador en el parénquima renal y el grado de participación de cada riñón en el aclaramiento renal. La estima de éstos parámetros sobre el renograma se efectúa determinando el tiempo en el instante de máxima actividad y la relación de áreas bajo la curva desde el instante inicial hasta dos tercios del tiempo en el máximo. Sin embargo, la estima de estos dos parámetros no es todo lo exacta que sería deseable. Existen dos razones para ello, la primera es el ruido estadístico propio de la desintegración radiactiva que contamina la señal; la segunda, la contribución de la actividad extrarrenal que se añade a la renal. Hunermann y Stockell, muestran que la no corrección del componente extrarrenal es causa de considerable error (Hunermann et al., 1975, Stockell et al., 1975).

Para corregir el renograma de su componente no renal y extraer la curva renal con la que pueda medirse la función renal se han utilizado diversas técnicas. La técnica descrita por Hall y Monks (Hall y Monks, 1966), consiste en obtener una representación del componente no renal colocando un detector sobre una región, como el tórax, de manera que

no quede ningún tejido renal dentro de su campo de visión. La forma de esta curva es muy similar a la obtenida sobre un punto de nefrectomía. Con el fin de normalizar la amplitud de la curva torácica para la componente no renal, se inyecta albúmina sérica humana radioyodada- I^{131} (RIHSA) antes de la administración de I^{131} -Hippuran. Esta técnica fue desarrollada por Brown y Britton (Brown y Britton, 1969) y posteriormente validada por Britton y Brown (Britton y Brown, 1970), (Britton y Brown, 1971), y por Britton y colaboradores (Britton et al., 1976) en estudios de función renal separada.

En estudios posteriores se han comparado diferentes áreas de interés para efectuar la sustracción de la componente no renal. Un área de interés situada encima del riñón izquierdo es empleada por Tamminen y colaboradores (Tamminen et al., 1978), Kenny y colaboradores (Kenny et al., 1975) utilizan, después de comparar varias regiones, un área de interés localizada entre los riñones; Gates (Gates, 1982), considera un área situada debajo de los riñones; Short y colaboradores (Short et al., 1970) utilizan como área de interés la región renal correspondiente al riñón nefrectomizado para tener una referencia más aproximada de la actividad extrarrenal.

Una técnica de sustracción de actividad extrarrenal interpolativa (Goris et al., 1976), (Brown, 1982), (Piepsz

et al., 1983) permite obtener la variación de la actividad a través de la región renal.

Rutland (Rutland, 1979), basa su técnica, que aplica a renogramas con ^{131}I -Hippuran, en el hecho de que a los 150 segundos postinyección no hay excreción significativa desde el riñón y la radioactividad en el riñón es proporcional a la integral de la curva plasmática.

Middleton y colaboradores (Middleton et al., 1989), efectúan una regresión múltiple de las curvas renales y separan la región cardíaca y las curvas correspondientes a tejidos blandos que representan la actividad extrarrenal.

Además de la existencia de la actividad extrarrenal, existen otros errores que provienen de la atenuación producida por las profundidades ligeramente distintas de los dos riñones (Norman, 1972), (Tonnesen et al., 1975). Estos autores encuentran que los errores geométricos son pequeños y aceptables. Nimmon y colaboradores (Nimmon et al., 1975) encuentran errores grandes.

Los errores debidos a la variación craneocaudal y laterolateral normal pueden corregirse utilizando colimadores con un campo de visión ancho. El aumento en el componente no renal se descuenta utilizando la técnica de substracción. Los errores debidos a los movimientos se

reducen al mínimo reclinando al paciente. Los detectores colimados han de estar dispuestos paralelamente sobre las regiones renales (Britton y Brown 1971).

Las técnicas de renografía con sustracción de la actividad extrarrenal pueden utilizarse para medir la contribución de cada riñón a la función renal total, incluso con función renal pobre (Diffey et al., 1978).