

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**La gammaangiografía isotópica en el estudio de los
componentes arterial y portal de la perfusión hepática**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Pedro de la Banda Tejedor

Madrid, 2015

R. 16. 985

Te 616.36-073.75
BAN

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

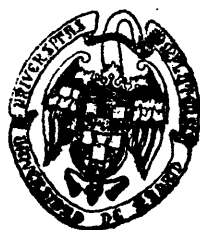
Departamento de Medicina

BIBLIOTECA UCM



530147990X

**LA GAMMAANGIOGRAFIA ISOTOPICA EN EL
ESTUDIO DE LOS COMPONENTES ARTERIAL Y
PORTAL DE LA PERFUSION HEPATICA**



Biblioteca
de Medicina

José Pedro La Banda Tejedor

Madrid, 1990

Colección Tesis Doctorales. N.º 121/90

© **José Pedro La Banda Tejedor**

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria
Madrid, 1990
Ricoh 3700
Depósito Legal: M-21938-1990**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL "GOMEZ ULLA"

TITULO

LA GAMMAANGIOGRAFIA ISOTOPICA
EN EL ESTUDIO DE LOS COMPONENTES ARTERIAL Y PORTAL
DE LA PERFUSION HEPATICA

AUTOR

JOSE PEDRO LA BANDA TEJEDOR

Sr. Dr. D. JOSE LUIS PEREZ PIQUERAS DIRECTOR DE TESIS PROFESOR TITULAR

A MIS PADRES

A MI MUJER

A MI HIJA

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor D. Manuel Diaz Rubio, Jefe del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense que acepto la responsabilidad de supervisar este trabajo y que con su experiencia facilito el desarrollo del mismo.

Al Profesor D. Domingo Espinos Perez, bajo cuya jefatura imparti docencia como profesor ayudante en la Catedra de Patologia General, donde fue iniciado el presente trabajo.

Al profesor D. Jose Luis Perez Piqueras, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Militar Central " Gomez Ulla ", excelente maestro y mejor amigo, que dirigió mi trabajo y sin cuyo estímulo difícilmente hubiera podido terminarlo.

A los Doctores Secades y Martinez-Aedo, de cuyo éxito obtuve ejemplo y estímulo.

Al Dr D. Manuel Santa Ursula Puerta, mi primer maestro en esta Especialidad.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Medicina Nuclear; Médicos, Diplomados en Enfermería, Auxiliares, etc, que me ayudaron en mi trabajo tanto como pudieron.

Al Dr Martínez Lopez y al Dr Perez-Iñigo Alonso del Servicio de Cirugía Experimental de este Hospital sin cuya colaboración habría sido imposible el desarrollo de esta tesis.

INDICE		PAG
1.	INTRODUCCION	001
1.1.	JUSTIFICACION.	002
1.2.	CONSIDERACIONES ANATOMO-FISIOLOGICAS.	008
1.2.1.	ANATOMIA VASCULAR MACROSCOPICA.	008
1.2.2.	ANATOMIA VASCULAR MICROSCOPICA.	012
1.2.3.	FISIOPATOLOGIA VASCULAR HEPATICA.	017
1.3.	CONSIDERACIONES TECNICAS.	024
1.3.1.	CONCEPTOS BASICOS EN MEDICINA NUCLEAR.	024
1.3.1.1.	ATOMOS Y PARTICULAS ATOMICAS.	024
1.3.1.2.	ELEMENTOS Y NUCLIDOS.	026
1.3.1.3.	CORTEZA ELECTRONICA. IONIZACION. EXCITACION.	027
1.3.1.4.	ESTABILIDAD E INESTABILIDAD NUCLEAR.	028
1.3.1.5.	RADIOACTIVIDAD.	029
1.3.1.6.	INTERACCION DE LA ENERGIA CON LA MATERIA.	034
1.3.1.7.	DETECCION DE LAS RADIACIONES IONIZANTES.	037
1.3.1.8.	ESTRUCTURA BASICA DE UNA GAMMACAMARA.	038
1.3.1.9.	ALMACENAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS.	040
1.3.1.10.	RADIOFARMACOS.	041
1.3.2.	CONCEPTO DE FLUJO HEPATICO.	044
1.3.2.1.	METODOS DE CALCULO.	045
1.3.3.	CUANTIFICACION DEL FLUJO HEPATICO.	052

1.3.4.	CUANTIFICACION DE LAS FRACCIONES ARTERIAL Y PORTAL.	055
1.3.5.	TEORIA MATEMATICA.	059
2.	OBJETIVOS.	081
3.	MATERIAL.	084
3.1.	GAMMACAMARA.	085
3.2.	COMPUTADORES.	086
3.3.	RADIOFARMACOS.	094
3.3.1.	HEMATIES MARCADOS.	094
3.3.2.	DTPA.	095
3.3.3.	HMDP.	095
3.4.	MATERIAL DE EXPERIMENTACION ANIMAL.	097
3.4.1.	GRUPO EXPERIMENTAL NUMERO UNO.	097
3.4.2.	" " " DOS.	098
3.4.3.	" " " TRES.	098
3.5.	MATERIAL CLINICO.	099
3.5.1.	GRUPO NUMERO UNO.	099
3.5.2.	" " DOS.	099
3.5.3.	" " TRES.	100

3.5.4.	"	"	CUATRO.	101
3.5.5.	"	"	CINCO.	101
3.5.6.	"	"	SEIS.	102
3.5.7.	"	"	SIETE.	102
3.5.8.	"	"	OCHO.	103

4.	METODOS.			104
4.1.	TECNICA EN EXPERIMENTACION ANIMAL.			105
4.1.1.	PREPARACION.			105
4.1.2.	POSICION.			105
4.1.3.	ADMINISTRACION DEL TRAZADOR.			106
4.1.4.	DOSIS.			106
4.2.	TECNICA EN EXPERIMENTACION CLINICA.			108
4.2.1.	PREPARACION.			108
4.2.2.	POSICION.			108
4.2.3.	ADMINISTRACION DEL TRAZADOR.			109
4.2.4.	DOSIS.			109
4.2.5.	DOSIMETRIA.			110
4.3.	TECNICA COMUN A AMBOS GRUPOS.			111
4.3.1.	ADQUISICION.			111
4.3.2.	PROCESADO.			113
4.4.	ANALISIS DE LOS REGISTROS HEPATICO Y RENAL.			116

4.4.1.	PUNTOS CARACTERISTICOS.	116
4.5.	TESTS DE APLICABILIDAD DE LA PRUEBA.	119
4.5.1.	VALIDACION DEL METODO DE AJUSTE DE LA FUNCION GAMMA-VARIADA.	119
4.5.2.	COMPROBACION DEL METODO MATEMATICO DE ANALISIS. (TEST DE EXACTITUD).	128
4.5.3.	ESTUDIO DE LA PRECISION DEL METODO.	133
4.5.4.	VARIACIONES DEPENDIENTES DE LA INTERPRETACION DE LAS CURVAS POR DISTINTOS OBSERVADORES.	136
4.6	PLANTEAMIENTO ESTADISTICO.	141
4.6.1.	EN EXPERIMENTACION ANIMAL.	141
4.6.2.	EN EXPERIMENTACION CLINICA.	145
5.	RESULTADOS	149
5.1.	RESULTADOS EN EXPERIMENTACION ANIMAL.	150
5.1.1.	GRUPO EXPERIMENTAL NUMERO UNO.	153
5.1.2.	" " " DOS.	155
5.1.3.	" " " TRES.	157
5.1.4.	ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS RESULTADOS DE LOS TRES GRUPOS.	159
5.1.4.1.	DISCUSION.	161
5.2.	RESULTADOS EN EXPERIMENTACION CLINICA.	165
5.2.1.	RESULTADOS EN EL GRUPO NUMERO UNO.	165
5.2.1.1.	INFLUENCIA DEL SEXO EN LOS RESULTADOS.	168

5.2.1.2.	"	DE LA EDAD.	171
5.2.1.3.	"	DEL TRAZADOR EMPLEADO.	176
5.2.1.4.	COMENTARIOS		179
5.2.2.	RESULTADOS EN EL GRUPO NUMERO DOS.		182
5.2.3.	"	" " " " " TRES.	184
5.2.4.	"	" " " " " CUATRO.	187
5.2.5.	"	" " " " " CINCO.	189
5.2.6.	"	" " " " " SEIS.	191
5.2.7.	"	" " " " " SIETE.	194
5.2.8.	"	" " " " " OCHO.	196
5.2.9.	COMENTARIOS A LOS RESULTADOS DE LOS GRUPOS UNO A OCHO.		199
5.2.9.1.	ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS DE LA VARIABLE TAP		200
5.2.9.2.	"	" " " " " " " TPI.	201
5.2.9.3.	"	" " " " " " " TMT.	202
5.2.9.4.	"	" " " " " " " FP.	203
5.2.9.5.	DISCUSION		204
5.2.9.5.1.	DISCUSION VARIABLE TAP.		204
5.2.9.5.2.	"	" TPI.	205
5.2.9.5.3.	"	" FP.	206
5.2.9.5.4.	"	" TMT.	208
6.	ESTUDIO DE LAS CARACTERISTICAS DIAGNOSTICAS DEL TEST		210
6.1.	EL CALCULO DE LA FP COMO TEST DE SCREENING EN PATOLOGIA HEPATICA.		213

6.2	EL CALCULO DE LA FP. COMO TEST DIAGNOSTICO DE LA HIPERTENSION PORTAL.	215
7.	CONCLUSIONES.	217
8.	BIBLIOGRAFIA.	225

1. INTRODUCCION

1.1. JUSTIFICACION

En el año 1985 se planteó en nuestro Hospital la necesidad de evaluar la capacidad del mismo para afrontar una intervención de transplante hepático. Todos los Servicios que pudieran verse implicados en tal tarea, fueron convocados a una reunión en la que se les proporcionó información general sobre el transplante hepático y de manera específica aquella que pudiera relacionarse con cada una de las distintas especialidades.

En aquella reunión, nosotros, recibimos un dossier de información general y un pequeño folleto de referencias bibliográficas en el que se significaban las posibles técnicas de diagnóstico del rechazo post transplante, figurando entre ellas el trabajo de WRAIGHT E.P. (1984), que describe un método de interpretación de las curvas hepática y esplénica, obtenidas tras la administración de un coloide marcado con Tecnecio, aplicado directamente al diagnóstico de las complicaciones vasculares en el transplante hepático, incluyendo al rechazo.

Nuestro objetivo inicial fue ampliar los datos bibliográficos y en poco tiempo reunimos información sobre los distintos métodos aplicables por la Medicina Nuclear para el cálculo del flujo hepático y de las fracciones arterial y portal del mismo.

En nuestra búsqueda bibliográfica nos llamó la atención el hecho de que en torno a la vascularización hepática, tanto desde el punto de vista anatómico como funcional, hubiera una gran cantidad de lagunas, dudas y conceptos no definitivamente establecidos. Concretamente; en torno a la posibilidad de medir la contribución arterial y portal de la perfusión hepática y de su significado fisiopatológico, encontramos un gran escepticismo que queremos exponer transcribiendo literalmente algunos de los párrafos mas significativos de los trabajos manejados.

POPPER H. AND SCHAFFNER E. (1962)... " la contribución de cada vaso al caudal sanguíneo hepático total es de difícil valoración "...

SCHLANT R.C. ET AL (1963) ... " desgraciadamente, en seres humanos, es difícil obtener medidas de los flujos arterial y portal "...

CHRISIE J.H. AND CHAUDHURI I.K. (1973) ... " Hay algunas dudas en cuanto a si el flujo de cada fuente varia independiente o reciprocamente " ...

LAUIT W.W. (1977) ... " A pesar de que se han hecho considerables avances en la comprensión del entramado vascular de algunos organos, especificamente el corazon, intestino y musculo esquelético, el higado permanece envuelto en la niebla de nuestra ignorancia "...

Merece la pena señalarse que el autor de estas palabras es uno de los científicos que mas ha dedicado y contribuido al conocimiento del fisiologismo de la relación hepatportal.

TERES J. Y BORDAS J.M. (1981) ... " El conocimiento del flujo hepático total y del flujo portal si bien aun no tiene , en la actualidad, una gran aplicación clínica constituye la base de las modernas investigaciones ..." ...

HUEI P.M. ET AL (1981) ... " Se han desarrollado muchas aproximaciones en orden a medir el flujo total hepático y a cuantificar la contribución hepática y portal de la perfusion hepática. No obstante, a causa de este doble aporte al hígado y por la relativa inaccesibilidad de la vena porta, no hay aun una cuantificación satisfactoria en el hombre, e incluso en animales, que pudiera ser realizable en distintas situaciones. ...

JOHNSON D.J. ET AL (1985) ... " La relativa inaccesibilidad del sistema porta ha dificultado la medida del flujo hepático "...

De todo lo anterior se desprende la sensación de que el cálculo del flujo hepático, la valoración del componente arterial y venoso en el mismo, y su significado fisiopatológico, es un problema no resuelto, pero capaz de estimular nuevas líneas de investigación y hasta de despertar la vena poética de algunos de los mas serios científicos que se ocupan del problema, como ocurre con LAUT W.W. (1981), ya mencionado anteriormente, que concluye uno de sus trabajos, dedicado al papel de la arteria hepática en el control del flujo hepático, con este poema que copiamos en su idioma original.

LAUTT'S LAMENT

I think that I shall never know
 the factor controlling hepatic blood flow.
 In spite of our tests and our pontification
 we still don't know what causes dilatation
 of the hepatic artery which stands at the ready
 keeping total blood flow to the liver quite steady.
 When the portal blood flow is quickly reduced
 the artery dilates, or so we've deduced.
 as results of accumulated dilator
 that relaxes smooth muscle and makes the flow greater
 But what is this magical dilator stuff ?
 We don't know yet for we've not done enough.

El último verso, de este curioso poema, invita a una profundización en nuestro conocimiento sobre la perfusión hepática y sobre la interrelación hepatoportal.

1.2. CONSIDERACIONES ANATOMOFISIOLOGICAS

1.2.1. ANATOMIA VASCULAR MACROSCOPICA

Desde el punto de vista macroscópico, el hígado se encuentra en la confluencia de dos corrientes sanguíneas. Por una parte la arteria hepática, rama del tronco celiaco, que inmediatamente después de su nacimiento y a la altura de la cabeza pancreática da la rama gastroduodenal. Posteriormente nacen de ella las arterias duodenal superior y gástrica derecha. En la proximidad del hilio hepático se divide en las ramas derecha, media e izquierda. De la rama derecha se desprende la cística.

Esta distribución teórica es frecuentemente aberrante, y así, en el 30% de las necrópsias se pueden ver variaciones notables en uno de los vasos mencionados. En el 10% de las mismas pueden apreciarse variaciones de dos vasos POPPER H., SCHAFFNER H. (1962). A veces la arteria hepática tiene un curso totalmente distinto del habitual, circunstancia que debe ser

valorada cuidadosamente por el cirujano al intervenir en ese area, en prevención de ligaduras indeseadas de la arteria.

Por su parte, la Porta se origina por la confluencia de la vena mesentérica superior y de la vena esplénica, a nivel de la región posterior de la cabeza pancreática.

En la vena mesentérica superior desembocan la vena ileocólica, la cólica derecha y la vena pancreatico-duodenal inferior.

La vena esplénica, que nace en el hilio esplénico, recibe el aporte de la vena gastroepiploica izquierda, de los vasos cortos gástricos y de la vena mesentérica inferior.

Las variaciones a esta descripción típica son evidenciables en el 50% de las necropsias.

El calibre medio normal de la vena porta es de unos 10 mm, aumentando de forma considerable en pacientes con hipertensión portal.

Ambos vasos se subdividen en el interior de la viscera hepática, corriendo juntos, acompañando a los conductos biliares, por los espacios porta.

A nivel subcapsular se establecen anastómosis de las ramas de la arteria hepática con ramas de la frénica, de la mamaria interna, de la renal y de la suprarrenal POPPER H., SCHAFFNER F. (1962). Estas conexiones tienen importancia a la hora de valorar el componente arterial de la perfusión hepática, como mas adelante comprobaremos.

Del mismo modo, con cierta frecuencia, la porta tiene anastómosis congénitas, no patológicas, a través de la vena cística, de la vena diafragmática, de las venas omentales y del ligamento hepatorenal.

Cuando la alteración de la hemodinámica intrahepática impide el flujo normal a través de las

estructuras descritas, se permeabilizan anastómosis, que habitualmente permanecen afuncionantes, entre los territorios de la Porta y de la Cava. Estas comunicaciones carecen de sistemas valvulares, por lo que el sentido del flujo sanguíneo puede variar dependiendo de la situación hemodinámica de cada momento.

Las principales vías de comunicación son reseñadas a continuación:

Vena umbilical - Venas gástricas.

Vena paraumbilical - Venas gástricas.

Vena Mesenterica superior - Coronaria estomatica -
-Esofágica - Azygos y Hemiazygos.

Venas de Retzius - Diafragmáticas - Frénica.

Vena Mesentérica superior - Venas Retroperitoneales -
-Cava inferior.

Vena Mesentérica Inferior - Hemorroidales - Pudendas.

El drenaje sanguíneo hepático se efectúa a través de las venas suprahepáticas, que desembocan en la porción más craneal de la Vena Cava Inferior, justo por debajo del diafragma.

1.2.2. ANATOMIA VASCULAR MICROSCOPICA

Microscópicamente, la vascularización hepática es compleja y aun quedan aspectos mal conocidos tanto desde el punto de vista anatómico como funcional.

Entre los distintos animales de laboratorio se pueden apreciar importantes variaciones en ambos aspectos, circunstancia que no ayuda a aclarar las posibles dudas existentes. Por otra parte, dichas variaciones permiten sospechar o intuir una estrecha relación entre ellas y la tendencia o refractariedad para determinados estados patológicos.

La unidad estructural es el lobulillo hepático que, tal como lo describe RAPPAPORT A.M. (1980) y (1981), esta constituido por una masa de células hepáticas de tamaño y forma irregular dispuestas en torno a un eje formado por una arteriola terminal, una vénula porta terminal y un conductillo biliar. Desde este eje central parten sinusoides hacia la periferia del acino, donde drenan a una o mas venas hepáticas terminales. La arteriola vierte a los sinusoides, de manera exclusiva, a nivel de los espacios centrales del acino, de tal

manera que se crea un gradiente de tensión de oxígeno que establece una división funcional por áreas metabólicas. La estrecha relación entre la arteriola y el conducto biliar, que se crea por la presencia del plexo peribiliar, permite suponer una importante relación entre esta y aquel y viceversa, de manera que la composición biliar modifica el flujo hepático arterial y la arteria acinar parece ser un elemento decisivo en el desarrollo del árbol biliar.

La conjunción de varios acinos presta al parénquima hepático, tanto macroscópica como microscópicamente, un aspecto reticular compuesto por áreas hexagonales en torno a una vena central, que corresponde a una vena terminal hepática. En los ángulos del hexágono se aprecian espacios mas o menos triangulares por donde discurren venas portales, arteriolas hepáticas, nervios, linfáticos y conductos biliares. Pese a su bello aspecto, el hexágono descrito por Kiernan en 1833 no constituye una unidad funcional ni vascular.

Del mismo modo que la contribución arterial en el lobulillo no es homogénea, técnicas de microscopía electrónica sobre hígados inyectados con resinas

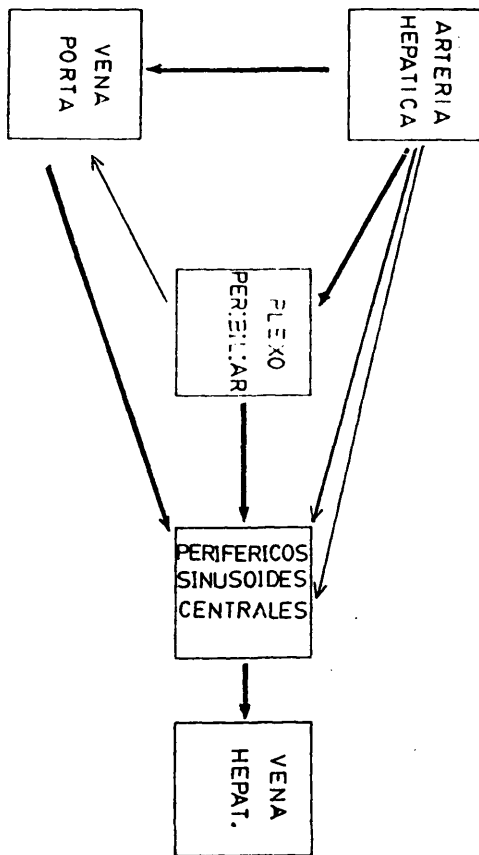


FIG 1

GRISHAM J.W. AND NOPANITAYA W. (1981) y OTHANI O. ET AL (1982), han demostrado que la contribución arterial no es homogénea en el total del volumen hepático, de manera que los sinusoides de las regiones perihiliares reciben una mayor contribución de sangre arterial procedente del plexo peribiliar, mientras que los sinusoides periféricos reciben su mayor aporte de las venulas porta.

De una manera esquemática podemos ver las conexiones vasculares que se establecen entre las distintas estructuras elementales de la vascularización hepática. Figura (1)

Se ha descrito un reparto irregular en la perfusión porta, de manera que el lóbulo derecho sería perfundido preferentemente por la sangre procedente de la vena mesentérica superior, mientras que el izquierdo lo estaría por la sangre procedente de la esplénica más la mesentérica inferior, lo que explicaría la más frecuente afectación del lóbulo derecho hepático en las cirrosis alcohólicas SCHREINER D.P. ET AL (1981), en la extensión metastásica de patología neoplásica intestinal DESAI A.G. ET AL (1985), en la localización de procesos

amebianos o hidatídicos GATES G.F. AND DORE E.K. (1985), etc. Esta distribución irregular es achacada a la mezcla insuficiente de la sangre procedente de la esplénica y la mesentérica superior a nivel de su unión, manteniéndose una especie de flujo laminar o "STREAMLINING", originalmente descrito por SEREGE H. ET AL (1901).

1.2.3. FISIOPATOLOGIA VASCULAR HEPATICA

La peculiar estructura vascular hepática se corresponde con un no menos peculiar funcionalismo vascular.

En efecto, la posibilidad de que los sinusoides puedan ser alimentados por la arteriola hepática con una presión de unos 100 mm Hg, o por la vena porta terminal con una presión de 10 mm Hg, exige una regulación muy especial.

Dicha regulación parece basarse en el juego de actividad de los esfínteres pre y post sinusoidales CHRISTIE J.H. AND CHAUDHURI T.K. (1973).

La caída tensional pre-post capilar es tan importante, que las modificaciones capilares de vasodilatación o vasoconstricción, que en otros territorios corren con la responsabilidad del control de la difusión y reabsorción de sustancias, en el sinusoides apenas si tiene interés. Por otra parte, la elevada permeabilidad del sinusoides hepático puede

modificarse minimamente bajo la acción de factores externos LAUTI W.W. (1977).

La caída tensional desde el senoide hasta la vena cava es tan reducida, que pequeñas modificaciones a nivel central se transmiten con gran facilidad al territorio sinusoidal, modificando su funcionalismo.

Los factores globales y locales que modifican el flujo hepático han sido bien estudiados por GREENWAY AND STARK (1971) quienes observan una estrecha relación de compensación entre el flujo arterial y el portal. Dicha interrelación fue ya descrita por BURTON-OPITZ (1911), sin que hasta el momento haya podido describirse el mecanismo exacto de control y regulación que LAUTI (1981) describe como de "acción buffer". Esta acción buffer, o de mantenimiento constante del flujo hepático, a pesar de las variaciones del flujo portal impuestas por las modificaciones hemodinámicas esplácnicas, tiene su justificación si tenemos en cuenta que gran parte de las sustancias metabolizadas en el hígado tienen un aclaramiento flujo-dependiente.

Esta estructura y función se ve fácilmente alterada en condiciones patológicas. El estudio necrópsico de hígados de pacientes sin historia previa de enfermedad hepática, reveló frecuentes anomalías hasta en el 70% de los individuos mayores de 60 años SCHAFFNER F. AND POPPER H. (1959). Dichas anomalías se centraban en pequeñas lesiones de las venas porta de menor calibre, mostrando cierto grado de fibrosis. En el 20% de los individuos se pudo apreciar reducción del calibre portal en los espacios porta.

Como es natural, en estudios post-mortem de pacientes con antecedentes de padecimiento hepático pueden verse una gran variedad de alteraciones de entre las que parecen mas significativas la "capilarización" sinusoidal, la fibrosis y obliteración de las ramas de la porta, el aumento notable de shunts porto-hepática, la deposición de colágeno en la membrana basal sinusoidal, etc.

En los procesos neoplásicos hepáticos puede haber una importante participación vascular, como en el caso de los angiomas, o una participación secundaria a fenomenos de compresión. , Pese a que adenomas y

carcinomas hepáticos no son neoformaciones vasculares, hay en ellos una rica proliferación vascular con la consecuente influencia en la hemodinámica hepática. Los vasos neoformados tienen unas paredes finas e irregulares propiciando la aparición frecuente de hemorragias intratumorales con fenómenos de fibrosis y calcificación posterior.

Cuando las alteraciones vasculares impiden la libre circulación de la sangre por el entramado vascular, la presión intravascular se eleva dando lugar a alteraciones que se manifiestan de manera más típica en el conocido síndrome de hipertensión portal. La cifra normal de presión portal es de 10 a 16 cm de H₂O (7 - 12 mm Hg) en la pulpa esplénica y de 7 a 10 mm Hg en el sinusoides. Solo cuando la presión portal a nivel de la pulpa esplénica es superior a 20 cm de H₂O o cuando la presión sinusoidal supera en 4 mm Hg a la presión de la cava inferior, puede hablarse de hipertensión portal TERES J. Y BORDAS J.M. (1981).

La medida del gradiente porto-hepático puede servir para clasificar en grados la hipertensión portal. Esta medida, en manos de algunos autores, permite establecer un pronóstico en función de la previsión de

complicaciones, fundamentalmente hemorragias digestivas por rotura de varices esofágicas HUET P.M. ET AL (1981).

Atendiendo a la localización del obstáculo , el síndrome se ha venido clasificando en: 1) Hipertensión por bloqueo prehepático, 2) Hipertensión portal posthepática y 3) hipertensión portal por bloqueo intrahepático. La posibilidad de medir la presión sinusoidal mediante la medida de la presión suprahepática enclavada permite una subdivisión de este último grupo en sinusoidal y presinusoidal.

La cirrosis hepática es sin duda la causa mas frecuente de hipertensión portal por bloqueo intrahepático sinusoidal. La cirrosis biliar primitiva y la hepatitis alcohólica sin cirrosis son otras de las causas frecuentes de hipertensión portal intrahepática sinusoidal.

Cuando la lesión intrahepática se localiza con preferencia en los espacios porta, la compresión vascular se produce a nivel de las ramas portales intrahepáticas, pudiendose comprobar elevación de la

presión a nivel esplénico, siendo normal la presión suprahepática enclavada medida tras cateterización de las venas suprahepáticas tal como describieran WARREN AND BRANNON (1944). La esquistosomiasis y la fibrosis hepática congénita son enfermedades que cursan con hipertensión intrahepática presinusoidal.

El bloqueo prehepático se comprueba por elevación de la presión portal con normalidad de presión suprahepática enclavada. Se produce por compresiones u obliteraciones de la porta o la esplénica a nivel extrahepático. Tumores, flebitis y fibrosis vasculares son las causas mas importantes de esta variedad.

La trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), la obstrucción del segmento hepatocardiaco de la cava inferior o la elevación marcada de la presión a nivel de la cava producen una elevación de la presión portal caracterizada por ser apreciable a todos sus niveles.

La presencia de fístulas hepato-portales, la existencia de tumores hepáticos, algunas enfermedades hematológicas o del sistema reticuloendotelial y

determinadas intoxicaciones, pueden producir elevaciones de la presión portal por distintos mecanismos.

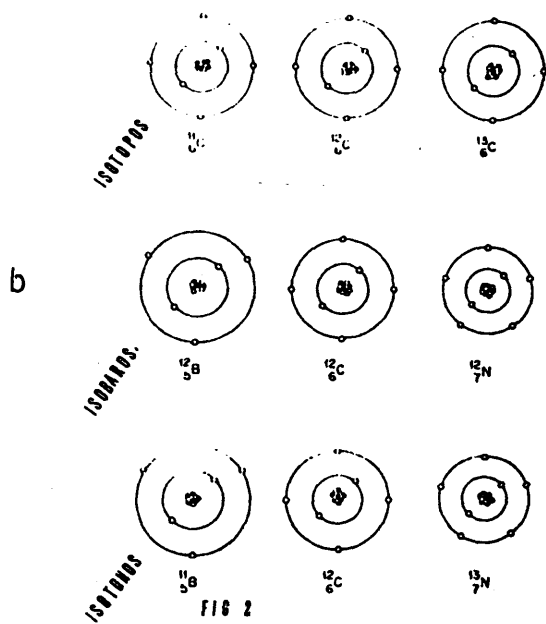
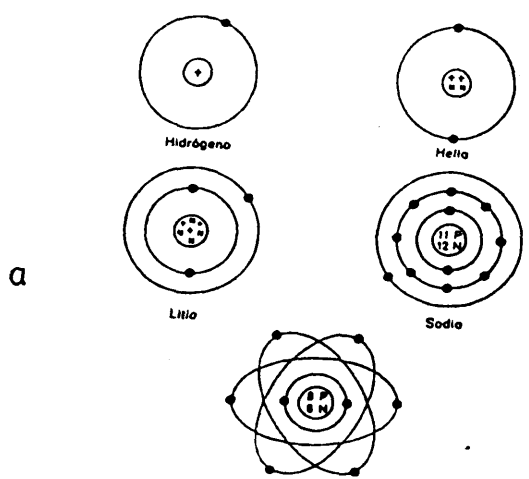
1.3. CONSIDERACIONES TECNICAS

1.3.1. CONCEPTOS BASICOS EN MEDICINA NUCLEAR

La Medicina Nuclear es la parte de la Ciencia Médica que estudia la morfología y función de los órganos mediante el empleo de determinadas substancias radiactivas, " Radiofármacos ", que son detectadas por un equipo adecuado. En las próximas líneas haremos un escueto repaso tanto de las bases físicas como de la instrumentación y de los radiofármacos.

1.3.1.1. ATOMOS Y PARTICULAS ATOMICAS

Tratando de ser lo mas escuetos posible, podemos decir, que los átomos están estructurados en pequeños sistemas planetarios, en los que sobre un núcleo formado por Protones (partículas de masa igual a $1.6724 \cdot 10^{-24}$ g. y carga eléctrica de $1.6 \cdot 10^{-19}$ Culombios) y por Neutrones (cuya masa es ligeramente superior a la de



los protones y no tienen carga eléctrica) gira un número determinado de electrones (de carga similar a la del protón pero de signo negativo y de masa igual a $0.9108 \times 10^{-27} \text{g}$). Figura 2-a.

1.3.1.2. ELEMENTOS Y NUCLIDOS

El núcleo de los átomos puede contener uno o más protones. El número de protones especifica su identidad química y le da un número de orden en la tabla periódica de los elementos. Dicho número de orden se llama NUMERO ATOMICO y se representa por la letra Z. Un átomo con un número determinado de protones, neutrones y electrones corticales es denominado ELEMENTO.

La masa del núcleo se obtiene por la suma de los protones y los neutrones, se denomina MASA ATOMICA y se representa por el símbolo A. El número de neutrones se simboliza con la letra N.

Las letras A y Z, junto con el símbolo químico de

cada elemento permite una perfecta identificación y caracterización del mismo. La letra A se coloca como supraíndice y la Z como subíndice. El símbolo A_ZX , así por ejemplo el Helio se representa como ${}^4_2\text{He}$.

Un NUCLIDO se caracteriza por su masa atómica y su número atómico. Algunos de estos núclidos reciben distintos nombres en función de algunas peculiaridades.

Se denominan ISOTOPOS aquellos núclidos que tienen el mismo número de protones.

Se denomina ISOBAROS a aquellos que tienen la misma masa atómica.

Se denomina ISOTONOS a aquellos que tienen el mismo número de neutrones. Figura 2-b.

1.3.1.3. CORTEZA ELECTRONICA, IONIZACION Y EXCITACION

Los electrones giran en torno al núcleo en órbitas bien definidas con diferentes radios. Las órbitas con un mismo radio forman una corteza denominada CAPA ORBITAL.

La capa mas próxima al núcleo se denomina capa K, la siguiente L, etc. Los electrones de las capas mas internas poseen menores energias y por lo mismo para desplazarlos de dichas órbitas es preciso administrales grandes energias. Los electrones periféricos, mas energéticos, precisan de un aporte menor para desplazarlos de sus órbitas. La tendencia natural de los electrones es a ocupar los lugares vacantes en órbitas mas internas mediante la emisión de energia.

Cuando sobre un electrón cortical se aplica una energia suficiente como para desplazarlo de su órbita, decimos que el átomo se ha IONIZADO. Cuando se aplica una alta energia a un electrón de una capa interna, haciendole saltar a una órbita mas externa, se dice que el atomo esta EXCITADO.

1.3.1.4. ESTABILIDAD E INESTABILIDAD DE LOS NUCLEOS

La mayoría de los núcleos tienen un equilibrio energético que les permite permanecer estables por tiempo indefinido. Otros, por el contrario, debido a un desequilibrio entre el número de protones y neutrones, se encuentran en un estado de exceso energético de

manera que para buscar la estabilidad emiten energía en distintas formas.

Incluso los núcleos estables pueden romper su equilibrio si absorben energía en alguna de las distintas maneras en que esto puede ocurrir; incidencia de fotones, incidencia de partículas, etc. De estos núclidos se dice que están en EXCITACION. El periodo de tiempo que dura dicha situación suele ser muy corto, ya que tienden al equilibrio mediante la emisión de la energía sobrante.

Los núclidos en estado de excitación tienen la misma masa y número atómico, por lo que se les denomina ISOMEROS. En algunos casos estos núclidos excitados pueden permanecer en dicha situación por periodos de tiempo de segundos, minutos, o incluso años, recibiendo entonces la denominación de METAESTABLES, tal es el caso del Tecnecio $99m$ o del Indio $113m$.

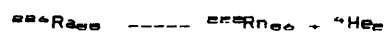
1.3.1.5. RADIOACTIVIDAD

La radioactividad es patrimonio de los núcleos inestables que buscan la estabilidad mediante la

liberación de la energía sobrante. Esta liberación puede conseguirse en un solo paso, o después de una serie de ellos, en los que el núcleo cambia de características de una manera notable.

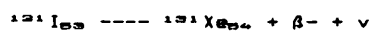
Hay tres procesos fundamentales a través de los cuales los núclidos pueden emitir energía en busca de la estabilidad. Dichos procesos se denominan alfa decay (α), beta decay (β) y gamma decay (γ). En todos ellos se cumple la ley de la conservación de la energía, entendida como tal la suma de las energías en forma cinética, estática o de masa, eléctrica, etc., de modo que en los cambios que se operan debe cumplirse que la suma de las masas sea igual a la masa inicial, la suma de las cargas igual a la carga inicial, etc.

El decay alfa se caracteriza por la emisión de una partícula alfa, de manera que el núcleo resultante tiene un número atómico de dos unidades menos y un peso atómico de cuatro unidades menos. Recordemos que la partícula alfa es un núcleo de helio compuesto por dos protones y dos electrones.

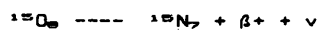


En las transformaciones nucleares con decaimiento de tipo beta se produce una conversión de alguna de las partículas nucleares, de modo que un protón se convierte en un neutrón o inversamente un neutrón se convierte en un protón, siempre con liberación de una porción importante de energía. La emisión beta puede ser de electrones o de positrones (electrones positivos). El primer fenómeno ocurre cuando hay un exceso de neutrones en el núcleo, mientras que la emisión de positrones ocurre cuando hay un exceso de protones.

Emisión β^-



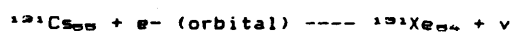
Emisión β^+



Desde el punto de vista clínico, el fenómeno de la emisión de positrones tiene interés dado que los positrones se aniquilan al chocar con electrones negativos, fenómeno que ocurre en las inmediaciones del núcleo emisor. En el proceso de aniquilación son emitidos dos fotones de energía que se dispersan en direcciones exactamente contrapuestas, por lo que con el equipo adecuado se puede localizar en el espacio el punto en el que se ha desarrollado la liberación de

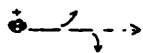
energía. Es el principio de la tomografía de emisión de positrones.

La captura electrónica es otro de los fenómenos en los que hay transformaciones de algunas de las partículas nucleares. Debemos recordar que la capa K es la más cercana al núcleo. Su distancia depende de la masa nuclear, de modo que a mayor masa corresponden radios de giro de la capa K más cortos. En los núcleos muy pesados los electrones de la capa K pasan literalmente rozando el núcleo. Por ello, en aquellos núcleos pesados con exceso de cargas positivas, no es raro que alguno de los electrones de la capa K sea capturado por el núcleo, anulando un exceso de cargas positivas. Cuando ello ocurre acontecen dos fenómenos simultáneamente. Primero, se emite un neutrino, equilibrando en cierto modo el exceso de energía. Segundo, el hueco creado por la captura electrónica es rellenado por electrones de orbitas más externas con el correspondiente desprendimiento de energía, en forma de Rayos X.



Recordemos que desde el punto de vista físico los rayos Gamma y los Rayos X son exactamente iguales, sin

ALFA



BETA



NEUTRONES

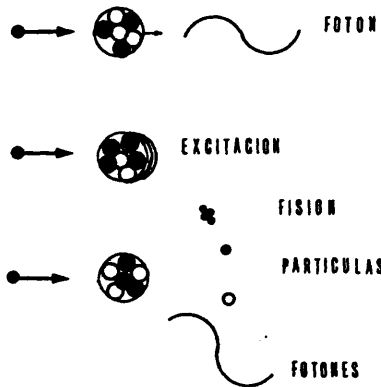


FIG 3

que puedan encontrarse diferencias en cuanto a la forma de interactuar con la materia. La única diferencia es conceptual y se basa en el origen de los mismos. Los rayos gamma tienen un origen nuclear mientras que los rayos X tienen un origen cortical.

El decaimiento gamma se caracteriza por la emisión de fotones energéticos. Cuando un núcleo se encuentra en estado excitado puede alcanzar la estabilidad mediante la emisión de energía pura sin modificaciones en el número o masa atómicos ni en el número de neutrones. Esta transformación se denomina isomérica.

1.3.1.6. INTERACCIÓN DE LA ENERGÍA CON LA MATERIA

La energía liberada en forma de fotones o de partículas interactúa con la materia en distinta forma.

Las radiaciones particuladas tienen escaso interés para la Medicina Nuclear pues interactúan con la materia en el entorno inmediato a su origen y por ello tienen una escasisima penetración por lo que no pueden ser detectadas externamente salvo en volúmenes y condiciones experimentales.

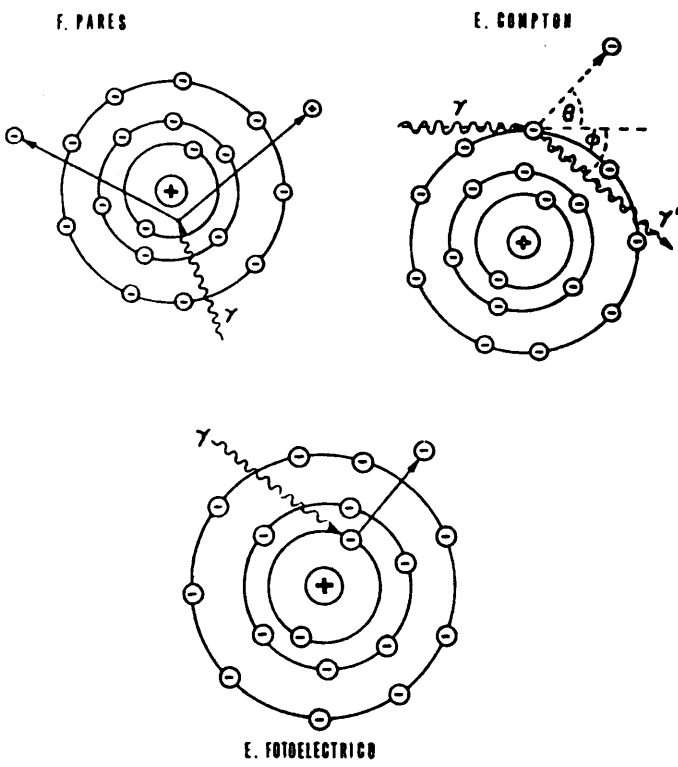


FIG 4

Las partículas cargadas eléctricamente (protones y electrones) interaccionan fundamentalmente con la estructura cortical de los átomos produciendo la ionización de los mismos.

Los neutrones actúan con los núcleos de los átomos excitándolos o rompiéndolos. En ambos casos se produce liberación secundaria de energía.

La radiación fotónica pura (rayos X o Gamma) es capaz de atravesar espesores considerables de materia sin interaccionar, por lo que pueden ser detectados externamente. Es por ello que en la práctica rutinaria de la Medicina Nuclear sea, casi exclusivamente, empleada la radiación gamma manera exclusiva en Medicina Nuclear.

Estos rayos X o Gamma interaccionan de tres formas fundamentales: Efecto fotoeléctrico, Efecto Compton y formación de pares.

En el primero la energía incidente desplaza un electrón orbital, que al retornar a su nivel desprende energía. En el segundo caso además de desplazarse un electrón queda una energía sobrante. En el tercero, con

energías superiores a 1,02 MEV el paso de un fotón por la proximidad del núcleo origina la emisión de un positrón que posteriormente se aniquila con un electrón negativo dando lugar a la emisión de energía en direcciones opuestas.

1.3.1.7. DETECCION DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

La radiación gamma, que es la única que tiene interés desde el punto de vista diagnóstico, es detectada en base a la producción del Efecto Fotoeléctrico, en la interacción de dicha radiación con determinados cristales que bajo la incidencia de la misma producen luminiscencia.

El material idóneo, entre los experimentados hasta ahora, es el Ioduro de Sodio activado con impurezas de Talio. Dicho material desprende luz proporcional a la energía fotónica incidente, lo que le da características de especial interés a la hora de discriminar las distintas radiaciones incidentes.

1.3.1.8. ESTRUCTURA BASICA DE UNA GAMMACAMARA

La Gammacámara es el instrumento básico completo del gabinete de exploración morfofuncional de los servicios de Medicina Nuclear.

En esencia consta de los siguientes elementos:

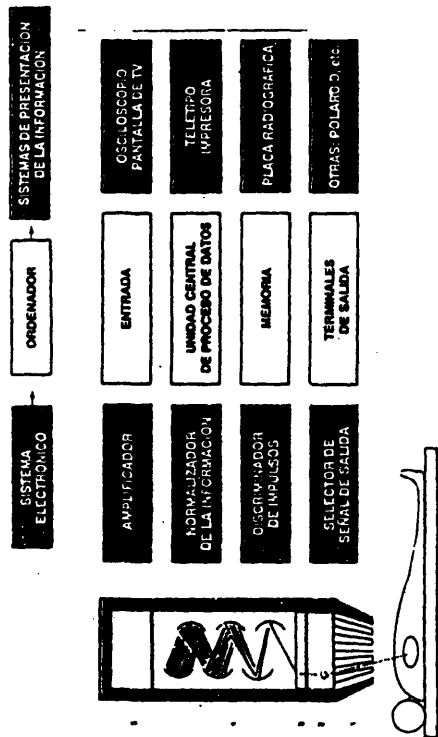
1) Cristal de Ioduro de Sodio que tiene como finalidad el interaccionar con la energía desprendiendo luz.

2) Fotomultiplicador. Es un ingenio que permite convertir en señal eléctrica el destello luminoso desprendido por el cristal y multiplicar la intensidad de dicha señal eléctrica. Para ello dispone una serie de placas cargadas con potenciales crecientes (dinodos) de los que en los sucesivos choques de los electrones desprendidos previamente, producen una cascada electrónica que constituyen finalmente la señal eléctrica.

3) Entre el cristal y el fotomultiplicador se interpone una grasa óptica que permite un alto aprovechamiento de de la energía luminosa desprendida.

4) La señal elaborada es modificada y transmitida por cable coaxial desde una estación intermedia

ESQUEMA BASICO DE UNA GAMMACAMARA



- 1 COLIMADOR
- 2 CRISTAL DE CENTELLEO
- 3 FOTOCATODO
- 4 BINOCCOS

FIG 5

(preamplificador) a...

5) La estación final; Amplificador, Analizador, Discriminador, que en conjunto analizan la señal para seleccionar únicamente la proveniente del isótopo que queremos valorar, y para localizar en el espacio el origen de la energía fotónica incidente.

6) El control de cada uno de los elementos de la cámara se efectúa desde una consola que muestra las distintas posibilidades de funcionamiento.

1.3.1.9. ALMACENAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Los datos recogidos por la gammacámara son almacenados en la memoria de un ordenador acoplado a la misma. Hoy en día no se concibe una gammacámara sin su correspondiente ordenador. Los datos analógicos, obtenidos por la cámara, son digitizados por un convertidor analógico-digital y almacenados en forma de imagen (modo frame) o en forma de una sucesión de números del sistema binario (modo list). Con

posterioridad los datos almacenados pueden ser analizados en distintos aspectos. Así podemos obtener información de cada una de las imágenes formadas (estudios morfológicos) o bien de la relación de información de unas imágenes con otras, en función del tiempo (estudios dinámicos). Sin entrar en datos técnicos debemos llamar la atención sobre la importancia de la capacidad de memoria y de la velocidad de transmisión de datos entre la cámara y el convertidor analógico-digital y entre este y la memoria del ordenador. Tales características definirán la idoneidad o incapacidad de un equipo para determinados estudios.

1.3.1.10. **RADIOFARMACOS**

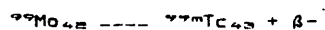
Los radionúclidos que poseen determinadas características radiofísicas (energía fotónica adecuada, abundancia isotópica, etc) y determinadas propiedades biológicas (como componentes de moléculas orgánicas o inorgánicas con actividad biológica) pueden ser usados bien de manera aislada o formando parte de compuestos químicos, fármacos, etc., con objeto de estudiar las funciones biológicas en las que entran a formar parte

De entre los posibles núclidos que pueden utilizarse en Medicina Nuclear destaca el Tecnecio 99 metaestable por sus características fisico-químicas;

- Vida media de seis horas.
- Emisión Gamma pura, monoenergética de 140 KeV.
- Abundancia isotópica del 99 por ciento.
- Obtención de generador.
- Facilidad para la formación de complejos con distintos materiales biológicos.
- Relativo bajo costo.

Todo ello hace que casi el 80 por ciento de los radiofarmacos incluyan en su molécula la del Tecnecio.

El tecnecio es un isótopo hijo del Molibdeno 99 que tiene una vida media de 67 horas. La separación entre el molibdeno y el tecnecio puede efectuarse por simple elución a través de una columna de Alumina con suero fisiológico.



El tecnecio así obtenido se encuentra en forma de ion pertecnetato $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$.

La forma en que se consigue introducir el ion pertecnetato a las substancias biológicas de interés se

basa en la reducción de dichas sustancias con cloruro estano-
soso, lo que permite la unión con el tecnecio

1.3.2. CONCEPTO DE FLUJO HEPATICO

Hemos visto que la vascularización hepática se organiza de una manera compleja. Dicha organización está orientada al mantenimiento de unas condiciones especiales de perfusión en la glandula hepática, que se globalizan en el concepto de **Flujo hepático**.

Debemos separar dos conceptos distintos de flujo hepático. En primer lugar, debemos contemplar aquel concepto que se refiere a la cantidad total de sangre que entra en el higado por unidad de tiempo. Es un concepto mas anatómico que funcional, que no tiene en cuenta la porción, de esta perfusión, que puentea las células hepáticas a traves de los shunts que interconexionan los distintos territorios vasculares, especialmente en situaciones patológicas. Por otra parte, debemos considerar el llamado flujo eficaz, que es aquel que se obtiene a traves de métodos que solo tienen en cuenta determinadas funciones hepáticas (Extracción de colorantes, depuración de coloides, etc). Es un concepto funcional, pero evidentemente no disponemos de tantos trazadores selectivos como

funciones tiene el hígado. Por otra parte muchos de estos trazadores no son exclusivamente depurados por el hígado.

Otro punto de interés, con respecto al flujo hepático es la posibilidad de discernir entre los componentes arterial y portal del mismo, extremo no bien estudiado y a falta de establecer con claridad la relación entre las variaciones de la perfusión arterial y portal en las distintas situaciones patológicas. Es el objeto de este trabajo y será desarrollado mas adelante.

1.3.2.1. METODOS DE CALCULO

Siguiendo las revisiones, que al respecto hacen WAGNER H.N. (1968), HUEI P.M. ET AL (1981) y JOHNSON D.J. ET AL (1985) podemos señalar que el flujo hepático

y en su caso los componentes arterial y portal, pueden ser calculados con alguno de los siguientes métodos, cada uno con sus ventajas e inconvenientes. Por lo general se asocia la exactitud a la invasividad del método, lo que impone limitaciones muy concretas, debiéndose buscar el punto intermedio más apropiado para conseguir la precisión deseada sin una intervención excesivamente cruenta.

* Medidores mecánicos y electromecánicos.- Rotámetros, medidores de burbuja, Tubos Venturi, etc. Desechados para la investigación biomédica pues exigen el sacrificio del sujeto sometido a experimentación.

* Medidores electromagnéticos.- De excelente precisión. Exigen entrar en contacto con el vaso en el que quiere medirse el flujo, lo que limita su empleo a técnicas cruentas de experimentación.

* Métodos radiológicos tradicionales.- Basados en la inyección de un contraste radioopaco en alguno de los vasos que perfunden el órgano sometido a estudio. Se

caracterizan por su invasividad. Proporcionan buena información morfológica pero de difícil extrapolación a un significado funcional. Los métodos de cuantificación se encuentran aun en fase de desarrollo.

* Nuevas técnicas radiológicas.- Angiografía digital, fundamentalmente, permite un correcto estudio morfológico sin actuación intervencionista. Tiene el inconveniente de los métodos morfológicos radiológicos. Es decir, la posibilidad de cuantificación es todavía parcial. La tomografía axial computerizada (CT), también se ha mostrado eficaz mediante el estudio con inhalación de Xenon no radiactivo GUR D. ET AL (1985).

* Otras técnicas .- Doppler Duplex. MORIYASIU F.(1986), ALPERN M.B.(1987). Permite la cuantificación del flujo de un vaso mediante el estudio de la variación de frecuencia de un haz de ultrasonido dirigido a la luz del vaso. Probablemente es el método de elección para los próximos años. En la actualidad plantea algunos problemas técnicos, derivados fundamentalmente de la imposibilidad, en algunos casos, de conseguir una adecuada penetración acústica.

* **Resonancia Nuclear Magnética.**- Técnica que está invadiendo todas las parcelas de la investigación y que se plantea como una opción sumamente interesante en el campo del estudio del flujo sanguíneo regional. Tiene varias vertientes en cuanto a interpretación. La primera, puramente morfológica, basada en la posibilidad de obtener una imagen de flujo, capaz de proporcionar una idea cualitativa del mismo. DUMOULIN C.L. ET AL (1986). Otra posibilidad es la de obtener medidas cuantitativas del flujo mediante lo que se denomina " técnica multifase rápida " que se basa en el análisis de imágenes obtenidas en distintas fases del ciclo excitación - relajación PETTIGREW R.I. ET AL (1986). Una tercera posibilidad es el cálculo del flujo gracias a la administración de sustancias que modifican la magnetización regional, actuando a modo de " contrastes magnéticos ". ACKERMAN J.J. ET AL (1987).

* **Medicina Nuclear.**- Utiliza fundamentalmente tres modos de operar:

1 **Métodos basados en el aclaramiento de sustancias .-** Utilizan el principio de Fick, tal como

hiciera BRADLEY (1945) por primera vez, y que establece que el aclaramiento de una sustancia, por un órgano cualquiera, es igual a la capacidad de extracción para esa sustancia multiplicado por el flujo de dicho órgano. La capacidad de extracción es variable para cada sustancia y debe ser conocida previamente mediante cateterización de los vasos aferentes y eferentes de manera que:

$$\text{Ext} = (C_a - C_e) / C_a \quad \text{siendo}$$

Ext... capacidad de extracción.

C_a... concentración de la sustancia en el vaso aferente.

C_e... concentración de la sustancia en el vaso eferente.

Por su parte el aclaramiento de la sustancia puede ser calculado mediante infusión constante del trazador o tras una inyección única.

El trazador o sustancia a utilizar debe cumplir unos requisitos mínimos como son: Debe tener una elevada capacidad de extracción, (Si la capacidad de extracción se aproxima a la unidad, esto es, la totalidad de la

substancia es extraída por el órgano en un solo paso por el mismo, el concepto de aclaramiento se superpone al de flujo).

En segundo lugar, la substancia en cuestión debe ser depurada exclusivamente por el órgano cuyo flujo queremos conocer, ya que en caso contrario mediremos el flujo total de los órganos que depuran la substancia. Estas dos condiciones son cumplidas en distinta medida por los distintos trazadores utilizados; colorantes, radiotrazadores, etc.

Se han empleado distintas substancias que cumplen en mayor o menor medida estas condiciones y que han permitidos el cálculo del flujo hepático eficaz, TAPLIN G.V. (1954), utilizando el Rosa de Bengala. Entre nosotros GOMEZ LOPEZ J. Y HERNANDEZ MADARIAGA R. (1967), utilizando Rosa de Bengala y Oro coloidal. Y con otros trazadores radiactivos o no, CORBIC M. (1984) con Taurocolato, GOUMA D.J. (1986) con gas hidrogeno, HARRISON F.A. (1986) con Bromosulfaptaleina, OHNAUS E.E. (1985) con Xenon-133, RIPPINS E.B. (1981) con galactosa, etc.

2 Métodos basados en la dilución de substancias en el órgano sometido a estudio, propuestas por KETY S.S. (1949) y definidas y estudiadas por ZIERLER K.L. (1962) y (1965) y por GONZALEZ Y FERNANDEZ J.M. (1962). Se basan en el principio de conservación de las masas. "La cantidad de una substancia que entra en un órgano es igual a la que saldrá del mismo. Cuando el trazador atraviesa un órgano sufre una dilución que está en relación con el volumen del órgano en que se diluye. El tiempo que tarde en atravesarlo será proporcional al flujo de entrada y al volumen del órgano. Utilizando distintos trazadores que difundan en distintos espacios podremos estudiar el volumen de los mismos, tal como hace GORESKEY C.A. (1963) para el cálculo de los volúmenes sinusoidal y extravascular hepáticos.

Como una variedad de este proceder, hay que considerar a los estudios de flujo regional con gases difusibles, los cuales al difundir en la masa del órgano proporcionan una medida del flujo por unidad de masa.

3 Técnicas de embolización.- Tras la administración de micro-macro agregados de una substancia se aprecia la microembolización del lecho

vascular, pudiéndose valorar la perfusión en función de la actividad acumulada en dicho órgano. Ampliamente utilizada en el estudio de la perfusión pulmonar, fue aplicada por primera vez por LINDELL B. ET AL (1978), en el estudio de la perfusión hepática y empleada en la cuantificación de la perfusión tumoral por KAPLAN W.D. ET AL (1980).

1.3.3 CUANTIFICACION DEL FLUJO HEPATICO

Siguiendo alguno de los métodos anteriores se han obtenido cifras de flujo hepático que oscilan entre el 25 y 30 por ciento del gasto cardiaco TOWNSEND A.A. AND KELSO A.F. (1967).

HOPKINSON M.B. ET AL (1968), encuentran, en perros, un flujo porta de 13,9 ml/min/kg y un flujo arterial de 7,7 ml/min/kg, apreciando una elevación del 76% tras una comida normal.

CHRISTIE J. AND CHAUDURI T..K. (1973), obtienen un flujo hepático total que oscila entre 690 y 1790 c.c./min, no apreciando alteraciones substanciales en pacientes cirróticos.

HUET P.M. ET AL (1976), señala un flujo hepático total de 1423 +/- 52 ml/min, con una participación porta en dicho flujo, de 79%

GUR D. ET AL (1985), refieren un flujo de 50 - 120 ml/min, y valores inferiores en pacientes con distintas patologías.

NAKAMURA K. ET AL (1985), utilizando un sistema de SPECT con un trazador hepatobiliar, obtiene valores de 14 +/- 1 ml/min/kg.

OHNHAUS E.E. ET AL (1985), utilizando un método de aclaramiento de Xenon inhalado, encuentran valores de flujo total de 1356 +/- 382 ml/min.

La aparición del Doppler Duplex, en este campo, ha venido a complicar la polémica generada en torno a las posibles variaciones del flujo en la patología hepática. Y decimos que ha venido a complicarla, porque frente a la creencia general de que en la cirrosis hepática disminuye el flujo hepático, se ha podido constatar que dicho flujo se mantiene, incluso en ocasiones se eleva. Aquí debemos volver a recordar la posibilidad de contemplar dos conceptos distintos de flujo hepático, y si bien es cierto que el flujo medido en la porta puede mantenerse en estados avanzados de patología hepática, no es menos cierto que una mayoría de ese flujo escapa al metabolismo hepático mediante shunts mas o menos aparentes desde el punto de vista morfológico. Como muestra de estos resultados, tan discrepantes como sorprendentes podemos mostrar los siguientes:

ZOLI M. ET AL (1986), encuentran unos valores de flujo hepático de $423 \pm 14 \text{ ml/min/m}^2$ en controles y de 440 ± 27 en pacientes cirróticos.

MORIYASU F. ET AL (1986a) y (1986b), refieren cifras de 889 ± 284 y $846 \pm 287 \text{ ml/min/kg}$, en controles, sin grandes variaciones en pacientes cirróticos.

Tal vez en esta situación cobra mayor valor la posibilidad de diferenciar entre los componentes arterial y venoso-portal de la perfusión hepática

1.3.4. CUANTIFICACION DE LA FRACCION ARTERIAL Y PORTAL

Cuando hacemos referencia a la estructura vascular y a su fisiologismo, hicimos hincapié en el papel buffer del flujo arterial y tal vez sea esta acción buffer, la que es capaz de mantener cifras relativamente normales hasta estadios avanzados de enfermedad hepática. Si ello fuera así, y nosotros lo aceptamos como hipótesis, el conocimiento del reparto arterial/portal del flujo hepático total, cobraría un notable valor.

Los primeros trabajos publicados, orientados al conocimiento de las fracciones arterial y portal de la perfusión hepática, parecen corresponder a McLEOD J.J.R. AND PEARCE R.G. (1914), y desde entonces todos los

trabajos se centran en dos grupos de estudios atendiendo al tipo de radiofármaco empleado:

1) Aquellos que estudian el depósito hepático de sustancias coloidales KARRAN S.J. ET AL (1979) y (1985), FLEMING J.S. (1981) y (1983), PARKIN A. (1983), STEWART C. (1984) y WRAIGHI E.P. (1984) y 2) los que estudian el tránsito de trazadores vasculares a través de la estructura hepática, fundamentalmente SARPER R. ET AL (1981a), (1981b), y (1983).

A su vez, si consideramos el método de cálculo, podremos diferenciar dos grandes ideas generales: 1) Cálculo del flujo arterial o portal por comparación de " **las pendientes** " de las porciones de la curva de registro hepático correspondientes a la fase portal o arterial SARPER R. (1981), PARKIN A. (1983), y STEWART C. y ... 2) Estimación de las fracciones arterial y portal mediante cálculo compartimental. KARRAN S.J. (1978).

Todos parten de la posibilidad de diferenciar los componentes arterial y portal a través de la desigualdad del tiempo de tránsito cardiohepático por el circuito

arterial y por el portal. Evidentemente dicho tiempo es mas largo por el ultimo. (unos 7 segundos).

A nuestro entender los métodos que utilizan el coloide como radiofarmaco hipotecan la fiabilidad de la técnica en el momento en que no tienen en cuenta la extracción coloidal por parte del sistema reticuloendotelial extrahepático, fundamentalmente bazo y médula osea. Esta extracción varía de individuo a individuo y en el mismo a lo largo de su vida, máxime si media patologia hepática. WRAIGHT E.P. (1984), supone que la pendiente de la curva de registro esplénico es superponible a la de registro hepático (??), y en ello basa todo su sistema de cálculo.

Aquellos que utilizan el sistema "SLOPE", es decir que comparan la pendiente de la curva en su fase arterial con la pendiente de la fase portal, no tienen en cuenta que a la vez que la curva de tránsito portal asciende, debería haber un descenso de la curva correspondiente a la fase arterial

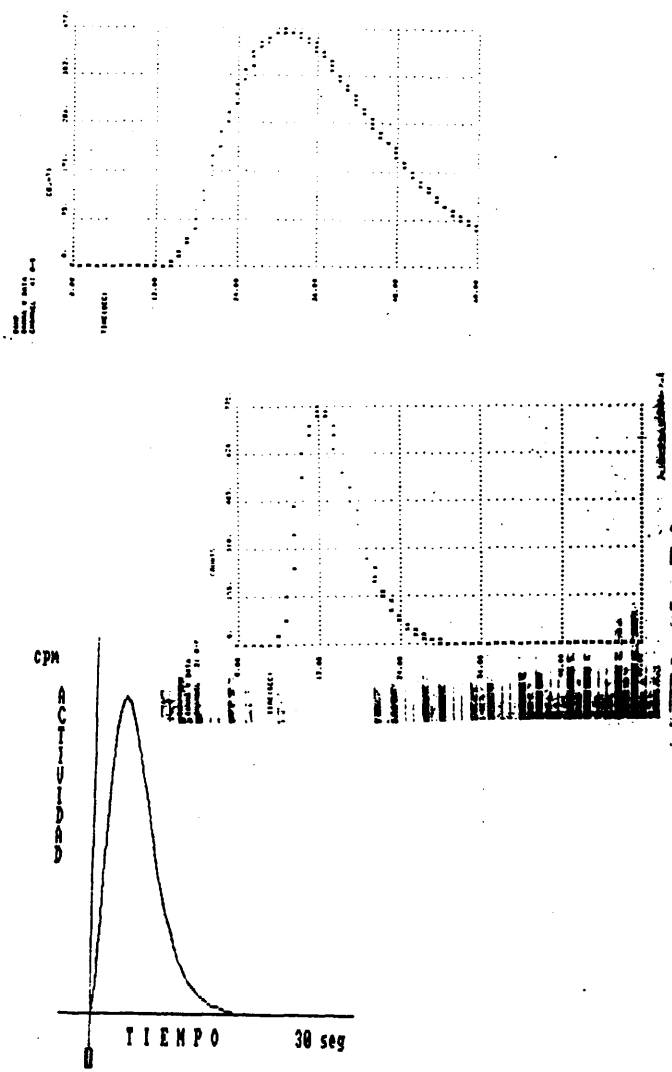


FIG 6

1.3.5 TEORIA MATEMATICA

Han sido muchas las formulaciones teóricas propuestas para explicar la forma de las curvas de dilución (Fig 6) obtenidas tras la administración de distintos trazadores: colorantes, radioisótopos, gases inertes, etc. Por lo general, a mayor complejidad matemática se corresponde una mejor interpretación y por tanto mejor ajuste de las curvas teóricas a las experimentales. En todo caso, el análisis matemático se facilita siempre que la concentración del trazador se exprese como función del tiempo (t).

EVANS (1959). encuentra que la familia de curvas obtenidas dando valores enteros a las variables (α) y (n) de la formula ...

$$C(t) = t^n * e^{-(\alpha * t)} \quad [1]$$

... se ajustan bien a las curvas de dilución de colorantes en distintos órganos.

Introduciendo pequeñas modificaciones en la fórmula:

- aplicando un factor de corrección (k)
- llamando $1/\beta$ a la variable (n)

obtenemos otra muy semejante a la que manejan THOMPSON H.K. ET AL (1964), que toma la forma ...

$$C(t) = k * t^{\alpha} * e^{-(t/\beta)^{\beta}} \quad [2]$$

... y se ajusta bien a curvas experimentales sin la necesidad, como en la anterior, de dar valores enteros a las variables (α) y (β). Dicha fórmula es la expresión de un grupo de funciones matemáticas conocidas como Gamma-Variada y que fueron introducidas en Medicina Nuclear por MALIZ D.L. Y TREVES S. (1973), como una alternativa en el estudio de las comunicaciones interventriculares cardiacas.

Cuando no existe recirculación podemos obtener la curva de dilución en su totalidad, pudiendo aplicar con sencillez el método de ajuste de los momentos, cuya descripción obviamos, si bien su formulación se resume en el siguiente conjunto de ecuaciones, utilizables para su aplicación.

los parametros (α) y (β) pueden calcularse ...

$$\alpha = (n^2 / (\mu - n^2)) - 1 \quad [3]$$

$$\beta = (\mu - n^2) / n \quad [4]$$

siendo

$$n = \beta * (\alpha + 1) \quad [5]$$

que es la expresión del tiempo medio de tránsito, primer momento de la ecuación [2], considerada como una función de probabilidad de distribución de los tiempos de tránsito.

y siendo

$$\mu = n^2 + \beta^2 * (\alpha + 1) \quad [6]$$

expresión del segundo momento de la ecuación [2].

n y μ pueden calcularse de manera práctica mediante las expresiones ...

$$n = \Sigma (t * C(t)) / \Sigma (C(t)) \quad [7]$$

$$\mu = \Sigma (t^2 * C(t)) / \Sigma (C(t)) \quad [8]$$

Por este procedimiento se puede ajustar con facilidad una curva teórica del tipo [2], si bien es necesario conocer el máximo de puntos de la curva y no haber recirculación ya que la porción descendente de la misma tiene una gran importancia en el ajuste final.

Si nos fijamos en el trazado actividad / tiempo de registro hepático, (Figura numero 7), vemos que no podemos considerar mas que la fase ascendente de la curva, por lo que este método no puede considerarse para nuestro propósito.

Así pues, debemos utilizar el método de ajuste de mínimos cuadrados. Para ello podemos seguir a HARTLEY H.O. (1961) efectuando un ajuste iterativo, tarea relativamente fácil con la ayuda de un ordenador y prácticamente irrealizable sin el mismo, por la complejidad de cálculos y la reiteración de los mismos.

El ajuste de mínimos cuadrados trata de buscar la curva teórica (T) más próxima a la experimental (E), de manera que las desviaciones $(X(T) - X(E))$ o $(Y(T) - Y(E))$, dependiendo de que se quiera ajustar por abscisas o por ordenadas, sean mínimas en cada uno de

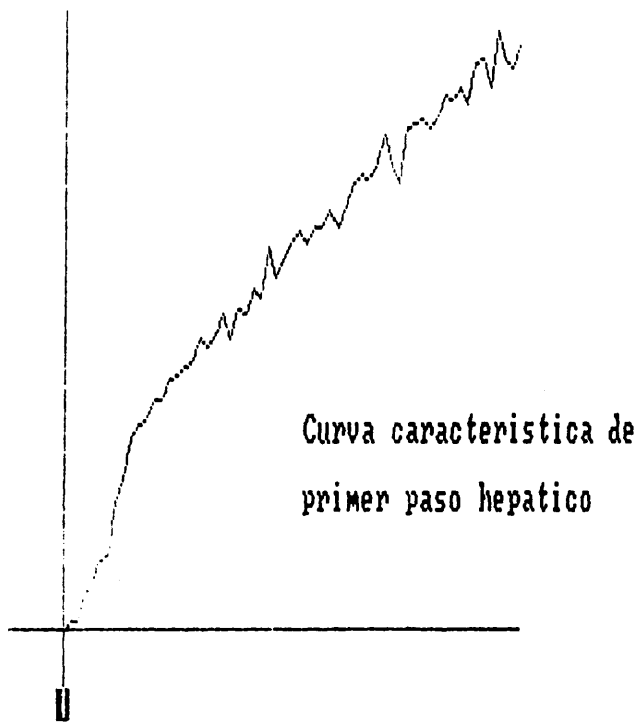


FIG 7

los puntos de la curva. Dado que las diferencias obtenidas pueden ser negativas, es más racional obtener un índice del ajuste mediante la suma de los cuadrados de las diferencias, SPIEGEL M.R. (1961).

Para el cálculo de la curva teórica debemos hallar los parámetros de la ecuación [2] de manera que en ...

$$C(t) = k * t^{\alpha} * e^{(-\beta t)} \quad [2]$$

conocemos ...

$C(t)$ que es la actividad de la curva en un momento dado (t)

Si en [2] sustituimos C y t para puntos conocidos de la curva podremos resolver un sistema de dos ecuaciones con dos incógnitas α y β . Los puntos que elegiremos, como más adelante veremos, son el punto teórico de máxima actividad de la curva hepática, que coincide con el punto de la máxima actividad de la curva renal o esplénica y el punto de la curva hepática en que la actividad es justamente la mitad de la anterior.

A partir de este momento y para mejor comprensión emplearemos la siguiente nomenclatura:

Tiempo de máxima actividad (Ω).— punto de la curva de registro hepático que coincide con los de máxima actividad de las curvas renal o esplénica.

Actividad máxima (π).— actividad de la curva de registro hepático en el punto (Ω).

Tiempo de actividad mitad de la máxima (ϕ).— Tiempo del punto de la curva de registro hepático en el que su actividad es la mitad de (π). Ver figura ocho.

Así pues tal como indicábamos antes vamos a dar valores a la ecuación [2] para los puntos (Ω) y (ϕ)

$$\text{para } t = 0 \quad \pi = k * \Omega^\alpha * e^{(-\Omega/\beta)} \quad [9]$$

$$\text{para } t = \phi \quad \pi/2 = k * \phi^\alpha * e^{(-\phi/\beta)} \quad [10]$$

dividiendo [9] / [10] tendremos ...

$$2 = (\Omega^\alpha * e^{(-\Omega/\beta)} / (\phi^\alpha * e^{(-\phi/\beta)})) \quad [11]$$

tomando logaritmos neperianos ...

$$\ln 2 = \alpha * \ln \Omega - \Omega/\beta * \ln e - \alpha * \ln \phi + \phi/\beta * \ln e \quad [12]$$

como $\beta = \Omega/\alpha$ por definición de gamma-variada [13]

$$\ln 2 = \alpha * \ln \Omega - \alpha - \alpha * \ln \phi + \alpha * \phi/\Omega \quad [14]$$

sacando factor comun y despejando α tenemos ...

$$\alpha = \ln 2 / (\ln \Omega - \ln \phi + \phi/\Omega - 1) \quad [15]$$

substituyendo en [13]

$$\beta = \Omega / \alpha \quad [16]$$

Despejando k en la ecuación [2]

$$k = \pi / (\Omega^\alpha * e^{(-\Omega/\phi)}) \quad [17]$$

de manera que podemos calcular los tres parámetros que definen a la ecuación de la función gamma variada:

α , β , y k .

Una vez conocidos estos parámetros podemos generar la curva ajustada dando valores crecientes a t .

Debemos advertir, que al depender de tres variables el valor de $C(t)$, puede haber multiples soluciones a la ecuación y por ello multiples curvas generadas que se ajusten en mayor o menor medida a la curva original. Por ello tras calcular los parámetros característicos de la curva debemos buscar, cual de las posibles curvas se ajusta de manera mas exacta a la original. Para ello mediante un sistema iterativo, dando valores proximos, mayores o menores a α buscaremos la que se ajuste mejor. El ajuste es valorado por el error típico de la estima, cuyo significado se detalla con mayor extensión en el apartado 4.5.1., dentro de los test de aplicabilidad de la prueba.

Los parametros así calculados definen la mejor curva del tipo [1], que se ajusta a la primera porción de la curva registrada y por ello representa a la fracción arterial de la misma.

Si de la curva original restamos la que acabamos de calcular obtendremos la curva que representa al primer paso del trazador de la fracción portal. (Ver figura 9).

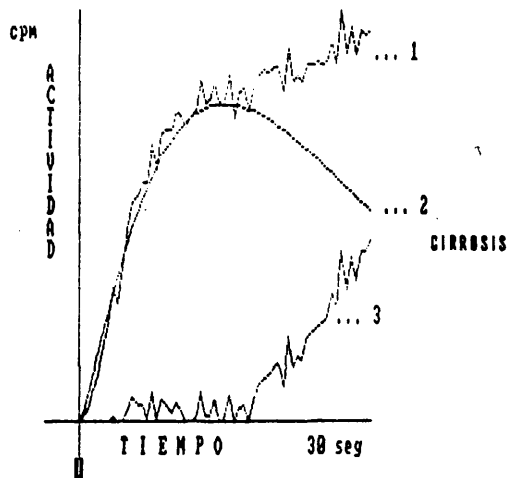
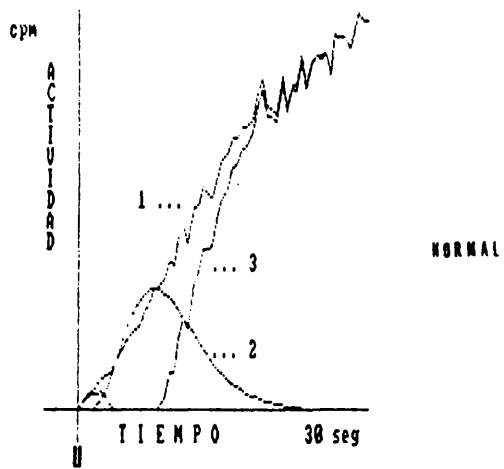


FIG 8

Conocidas las curvas que representan al flujo arterial y el portal podemos calcular la fracción porcentual correspondiente a cada una de ellas.

Para ello utilizaremos los tres métodos de cálculo que a continuación pasamos a considerar, tras una breve digresión teórica

En un sistema como el de la figura (10-a), consistente en un conducto por el que fluye un líquido ideal, en régimen laminar, con flujo igual a F , en el que se introduce un volumen V , de una sustancia radioactiva con una concentración $[C]$, podemos establecer que la actividad radioactiva registrada por el detector D al paso del volumen V , muestra en representación gráfica una curva como la que se muestra en la figura antes indicada.

Cuando el volumen radioactivo llega al detector podemos decir que la actividad registrada en un momento dado puede expresarse como ...

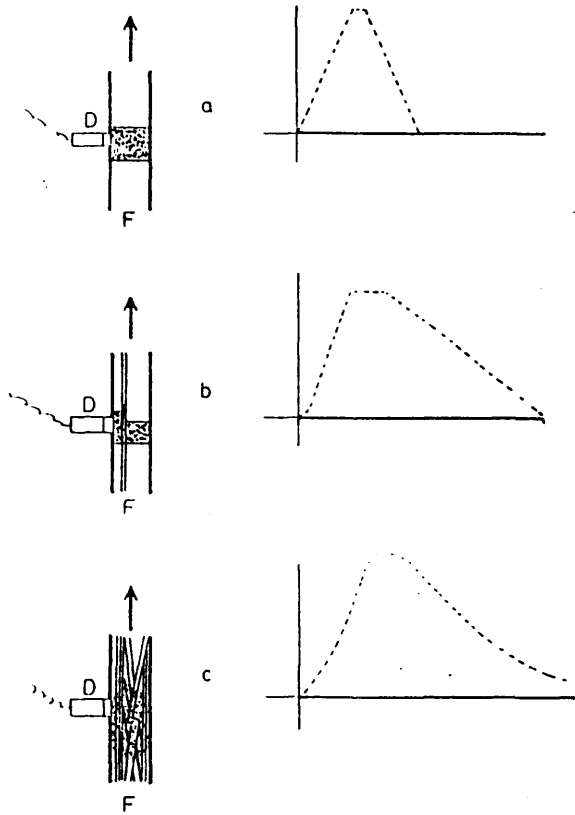


FIG 10

$$A = Q * E \quad \text{siendo...}$$

A... Actividad radioactiva.

Q... Cantidad de substancia radiactiva "vista" por el detector.

E... Eficiencia de contaje. Parámetro propio de cada detector, variable con las condiciones de trabajo y que consideraremos constante a lo largo de la prueba.

La eficiencia de contaje y otras constantes como atenuación, geometría de contaje, etc, son incluidas en la constante global K.

Así podemos escribir de una manera general que ...

$$A = Q * K$$

Cuando el volumen visto por el detector se mueve por efecto del flujo que discurre por el sistema, podemos decir que la variación de la actividad registrada a lo largo de la prueba es igual a la variación de la cantidad de substancia vista por el detector, multiplicado por la constante global...

$$\delta A = \delta Q * K$$

Como la Cantidad de material radiactivo que llega a un punto cualquiera es igual al flujo por la

concentración $Q = F * [C]$, podemos escribir ...

$$\delta A = \delta F * [C] * K$$

En un sistema ideal en el que la substancia radiactiva se desplaza en forma de embolo perfecto, la variación de la concentración se hace constante, de manera que podemos escribir ...

$$\delta A = \delta F * K$$

si lo expresamos con respecto al tiempo

$$\delta A / \delta t = F / \delta t * K \quad \text{esto es ...}$$

La variación de la actividad que registra el detector es proporcional al flujo, en cada momento.

Si volvemos a la figura 10-a vemos que la diferencia de actividad por unidad de tiempo representa el flujo instantáneo en el sistema.

En la figura 10-b podemos contemplar un sistema experimental mas complicado, con conductos que tienen distintos recorridos y por tanto tiempos de tránsito distintos. La curva toma en su cima un aspecto mas

redondeado, pero en la fase ascendente, sobre todo en su tercio medio, sigue teniendo un trazado lineal. En esta zona se cumplen los supuestos antes desarrollados.

En la figura 10-c el modelo es mucho más complejo, y más cercano a la realidad. La curva toma un aspecto más suave y aun en ella el tercio medio de la porción ascendente sigue siendo lineal y por lo tanto la relación entre actividad y flujo se mantiene.

Pues bien, los tres modelos de cálculo a que nos referíamos antes son los siguientes:

1) Una primera aproximación al cálculo de la fracción arterial y portal la hacemos considerando que el flujo arterial es igual a la actividad (π) de la curva de registro hepático en el punto Ω , ya descrito, dividido por el tiempo transcurrido desde el momento en que la curva comienza a elevarse hasta el tiempo Ω . El flujo porta por su parte sería igual a la actividad de la curva portal en el tiempo igual a $2*(\Omega)$, que llamaremos $A2\Omega$, dividido por la misma fracción de tiempo que tomamos para el cálculo del flujo arterial. Figura 11-a.

1200
CPM

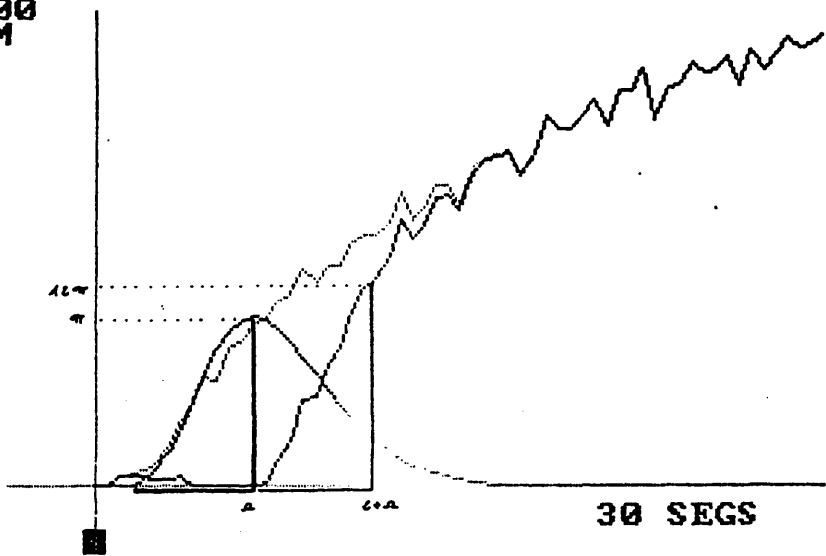


FIG-11-A

Como queremos calcular la proporción entre ambas fracciones operamos de la siguiente manera...

$$\text{Flujo arterial } Fa = \pi / \Omega$$

$$\text{Flujo portal } Fp = A2\Omega / \Omega$$

como $Fa+Fp=100$

$$FA = Fa/(Fa+Fb) \times 100 \quad \text{y}$$

$$FP = Fp/(Fa+Fb) \times 100 \quad \text{o } FP = 100 - FA$$

2) Si nos fijamos en los puntos iniciales de la curva arterial y de la portal podemos observar que hay unas oscilaciones notables, lo que podría proporcionar resultados erróneos. Por ello además del método anterior hemos procedido de manera que solo hemos considerado la porción central de la fase ascendente arterial y portal, que representa el momento en el que el flujo del radioisótopo es máximo. Figura 11-b

3) A pesar de lo anterior podemos apreciar en algunas curvas oscilaciones, aun en el segmento medio. Para evitar los errores posiblemente derivados de ellas hemos

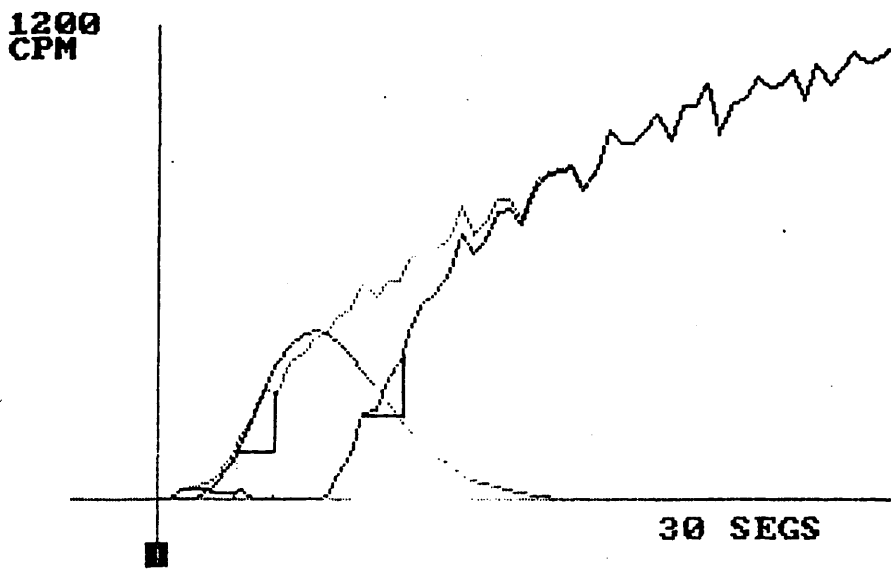


FIG 11-8

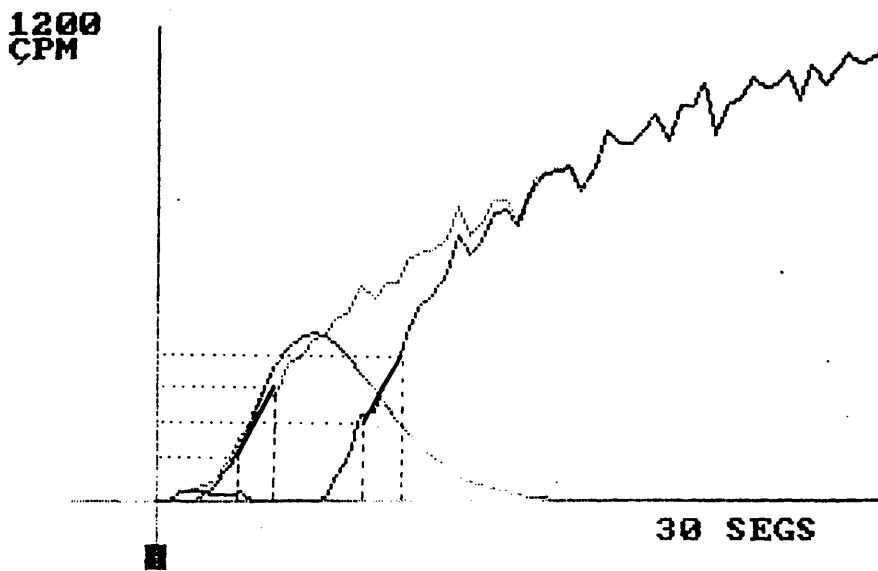


FIG 11-C

ajustado al tercio medio de la curva una función lineal y hemos establecido la fracción de flujo en función de las pendientes de los segmentos ajustados, (Figura 11-c) de manera que ...

$$FP = \frac{\text{Pendiente segmento porta}}{\text{Pendiente porta} + \text{Pendiente arterial}} * 100$$

Resumiendo; Hemos obtenido tres índices de la fracción portal y de la arterial:

- 1) Relación de actividades entre los puntos característicos en la fase de ascenso de las curvas arterial y portal.
- 2) Relación de actividades en los tercios medios de dichas curvas.
- 3) Relación de las pendientes de los segmentos rectilíneos ajustados a los tercios medios de las curvas



mencionadas en su fase ascendente.

En cada caso hemos valorado las características de las curvas para optar por uno u otro índice. En aquellos casos en que la elección resulta problemática hemos obtenido la media de los tres. En casos de marcadas discrepancias hemos rechazado la prueba y hemos vuelto a analizar la curva desde el principio.

2. OBJETIVOS

2. **OBJETIVOS**

Teniendo en cuenta lo anterior nos proponemos:

1) Hacer una revisión bibliográfica lo mas extensa posible sobre los métodos de cálculo del flujo hepático y de sus correspondientes componentes arterial y portal, en especial de aquellos que utilizan los métodos de la Medicina Nuclear o que esten metodológicamente proximos a ellos.

2) Hacer una modificación en el método de cálculo de las fracciones arterial y portal de la perfusion hepática utilizando radiotrazadores intravasculares, comprobando si desde el punto de vista matemático se comporta de una manera correcta.

3) Validar dicha modificación comprobando que las hipotesis establecidas se cumplen en experimentación animal.

4) Comprobar que el método es capaz de detectar con precisión las alteraciones hemodinámicas impuestas quirúrgicamente a los animales de experimentación.

5) Comprobar que los valores obtenidos en pruebas clínicas a pacientes sin patología hepática son superponibles a los obtenidos por otras técnicas más invasivas.

6) Observar las variaciones de los valores obtenidos en pacientes portadores de distinta patología hepática.

7) Estudiar las posibilidades de utilización como test diagnóstico de patología hepática en general y especialmente en la hipertensión portal.

B4

3. MATERIAL

3.1. Gammacámara

Hemos utilizado en nuestra experiencia, una gammacámara tipo Anger, similar a la ya descrita anteriormente, de la casa C.G.R., modelo Acticámara ACT-600, cuya sensibilidad o eficiencia de contaje es del 82 %, su resolución espacial intrínseca mejor de 4 mm y una resolución temporal que permite contajes correctos de hasta 100000 cuentas por segundo, muy por encima de los requerimientos de nuestra técnica. Por otra parte dispone de un corrector de uniformidad de campo por espectrometría que permite obtener uniformidad mejor del 92 % .

Cuenta con una interfase para conexión con el ordenador que a continuación indicaremos. Así mismo dispone de sistema completo de reproducción de imágenes estáticas o dinámicas.

3.2. COMPUTADORES

La cámara está acoplada a un ordenador tipo RT-11 modelo IMAC - 7610, configurado con una unidad central, consola de teclado, dos displays de Tv, (uno para dialogo con la cpu y otro para estudio de imágenes), un disco flexible con capacidad para 1.25 Megabytes y un disco duro tipo Winchester de 8.35 Megabytes, con velocidades de transferencia de 261 y 1961 Kbits por segundo.

La memoria esta distribuida en tres niveles; CPU, OVERLAY y VIDE0 con capacidad de 64 kbytes, 8 kbytes y 128 kbytes respectivamente.

Este computador nos ha permitido almacenar y procesar las imagenes procedentes de la cámara de centelleo hasta la obtención de ficheros numéricos de pacientes que tras su salida en forma gráfica y de listado numérico (figura 12) han sido tratados por un microordenador PC-1512-SD IBM compatible para el que se confeccionó un programa que realiza el método

GAINP -C
 AKLA -C
 CHANNEL 1: H -C BB
 CHANNEL 3: KJ -C

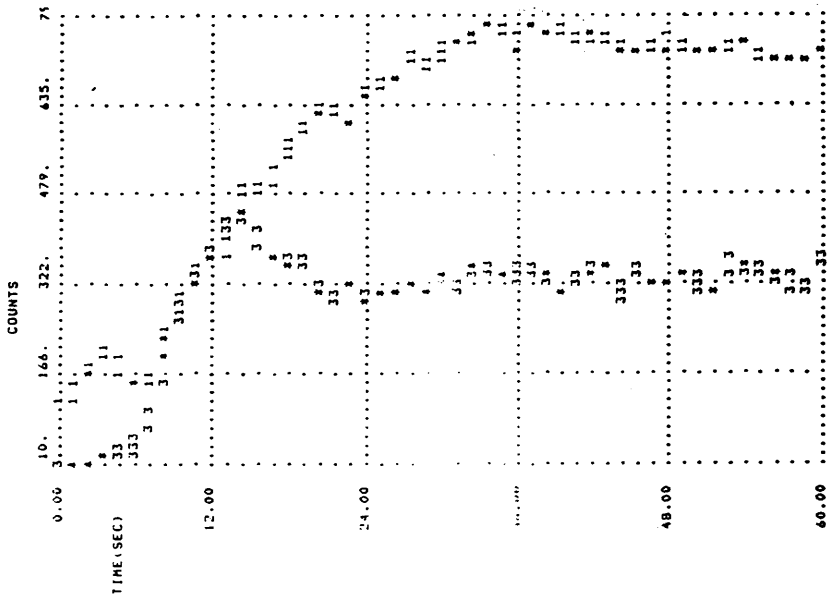


FIG 12-A

FRAME	TIME	1	2	3	4
1	0.50	30.	43.	1.	36.
2	0.50	47.	99.	6.	91.
3	0.50	45.	113.	11.	121.
4	0.50	32.	112.	4.	101.
5	0.50	29.	90.	12.	78.
6	0.50	19.	68.	7.	64.
7	0.50	42.	81.	2.	76.
8	0.50	39.	99.	5.	64.
9	0.50	44.	103.	4.	65.
10	0.50	31.	69.	3.	48.
11	0.50	35.	62.	4.	49.
12	0.50	29.	60.	3.	54.
13	0.50	52.	97.	2.	66.
14	0.50	43.	88.	4.	62.
15	0.50	38.	78.	6.	55.
16	0.50	33.	62.	5.	45.
17	0.50	40.	72.	4.	52.
18	0.50	62.	89.	5.	58.
19	0.50	55.	92.	9.	72.
20	0.50	34.	64.	10.	57.
21	0.50	21.	47.	8.	53.
22	0.50	31.	68.	6.	54.
23	0.50	44.	95.	8.	84.
24	0.50	66.	115.	11.	91.
25	0.50	50.	103.	12.	69.
26	0.50	34.	113.	11.	100.
27	0.50	21.	103.	15.	81.
28	0.50	38.	100.	28.	89.
29	0.50	39.	144.	30.	89.
30	0.50	56.	137.	25.	93.
31	0.50	60.	143.	30.	101.
32	0.50	68.	147.	39.	108.
33	0.50	87.	165.	52.	120.
34	0.50	75.	172.	62.	126.
35	0.50	87.	178.	65.	111.
36	0.50	78.	189.	71.	135.
37	0.50	111.	217.	75.	129.
38	0.50	123.	238.	66.	134.
39	0.50	124.	255.	85.	146.
40	0.50	109.	247.	101.	134.
41	0.50	122.	233.	100.	129.
42	0.50	131.	284.	115.	171.
43	0.50	144.	291.	99.	159.
44	0.50	148.	273.	103.	127.
45	0.50	129.	293.	101.	150.
46	0.50	167.	304.	105.	154.
47	0.50	137.	319.	122.	166.
48	0.50	173.	319.	114.	147.
49	0.50	174.	337.	140.	170.
50	0.50	146.	301.	105.	158.
51	0.50	152.	300.	124.	146.
52	0.50	162.	331.	124.	156.

```

500 REM *****
510 REM CALCULA ** A ** ** B ** Y ** C ** A PARTIR DE PUNTO(LOOP%)
520 REM *****
530 LET A=LOG(2)/(LOG(TP1))-1-LOG(TME)+(TME/TP1)
540 LET B=TP1/A
545 SOUND RND*1000+37.1
550 LET K=AP1/((TP1/A)*EXP(-TP1/B))
555 RETURN
558 SOUND RND*1000+37.1
560 REM *****
570 REM CALCULA FUNTO POR PUNTO LA CURVA AJUSTADA
580 REM *****
590 FOR LOOP%=1 TO MPUNTS%
610 LET FUNTO%(LOOP%)=CINT(K*((LOOP%+INCRMT!)^A)*EXP(-(LOOP%+INCRMT!)/B))
630 NEXT LOOP%
655 RETURN

1000 REM *****
1010 REM CALCULA LA DIFERENCIA ENTRE ORIGINAL Y AJUSTADA Y BUSCA LA MEJOR
1020 REM *****
1021 SOUND RND*1000+37.1
1100 LET MEJDI=3000000;LET DIFA=1000000;LET DIFR=0;LET MEJA=A!
1101 IF IMPRESORA=0 THEN GOTO 1120
1105 LPRINT:LPRINT"*****MEJDI*****"
1110 LPRINT" A!,"MEJDI","MEJA","SUDIA","SUDIR":LPRINT
1120 FOR LAAP%=1 TO 10
1129 IF IMPRESORA=0 THEN GOTO 1140
1130 LPRINT A!,MEJDI,MEJA;
1140 FOR LOOP%=1 TO TP1/INCRMT!
1150 DIFR=PUNTO%(LOOP%)-PUNTO1%(LOOP%)
1160 SUXY=SUXY+(PUNTO%(LOOP%)*PUNTO1%(LOOP%))
1170 YDOS=YDOS+(PUNTO1%(LOOP%)*PUNTO1%(LOOP%))
1180 XDOS=XDOS+(PUNTO%(LOOP%)*PUNTO%(LOOP%))
1188 IF SUXY=0 OR YDOS=0 OR XDOS=0 THEN LET CORR=0;GOTO 1200
1190 CORR=SUXY/(SQR(XDOS*YDOS))
1200 DIFA=DIFR*DIFR
1210 SUDIR=SUDIR+DIFR
1220 SUDIA=SUDIA+DIFA
1230 NEXT LOOP%
1239 IF IMPRESORA=0 THEN GOTO 1250
1240 LPRINT TAB(42);SUDIA,SUDIR
1250 IF SUDIA<MEJDI THEN LET MEJDI=SUDIA;LET MEJA=A!;LET R1=CORR
1255 IF SUDIR=0 THEN LET A1=A!/(4+LAAP%);GOSUB 540;GOSUB 560;GOTO 1300
1270 LET A1=A!/(4+(3.7*LAAP%/2.3));GOSUB 540;GOSUB 560;GOTO 1300
1300 LET SUXY=0;LET YDOS=0;LET XDOS=0;LET SUDIR=0;LET SUDIA=0
1400 NEXT LAAP%
1449 IF IMPRESORA=0 THEN GOTO 1451
1450 LPRINT:LPRINT:LPRINT"COEFICIENTE DE CORRELACION = ";R1
1451 LET A1=MEJA
1455 RETURN

```

```

1500 REM .....
1510 REM CALCULA LA CURVA ARTERIAL DEFINITIVA .....
1520 REM .....
1530 GOSUB 540
1540 FOR LOOPX=1 TO NUPUNTSX
1550 LET PUNTOARX(LOOPX)=CINTO((A+(LOOPX*INCRMT)) / B) * EXP(-(LOOPX*INCRMT) / B1)
1560 LET MT=MT+(LOOPX/2)*PUNTOARX(LOOPX)
1570 LET IT=IT+PUNTOARX(LOOPX)
1580 LET MTT=MT/IT
1590 IF I=1 LOOPX
1600 IF IMPRESORA=0 THEN GOTO 1700
1610 LPRINT "CONSTANTES: A=";A;" B=";B;" B1=";B1;" C=";C
1620 LPRINT "TIEMPO MEDIO DE TRANSITO ARTERIAL: " ;MTT
1630 REM .....
1640 REM CALCULA LA CURVA PORTAL .....
1650 REM .....
1660 FOR LOOPX=1 TO NUPUNTSX
1670 SOUND RND*1000+37,1
1680 LET PUNTOFORX(LOOPX)=PUNTOX(LOOPX)-PUNTOARX(LOOPX)
1690 IF PUNTOFORX(LOOPX) > 0 THEN LET PUNTOFORX(LOOPX)=0
1700 IF IMPRESORA=0 THEN GOTO 1760:LPRINT "PUNTO TO AR PORT: ";LOOPX;" PUNTOX(LOOPX): ";P
UNTOARX(LOOPX);PUNTOFORX(LOOPX)
1710 NEXT LOOPX
1720 GOSUB 30100
1730 GOSUB 20000
1740 REM .....
1750 REM CALCULA LA SUMA DE PUNTOS ARTERIAL Y PORTAL HASTA TPI .....
1760 REM .....
1770 GOTO 10000
2090 REM .....
2091 REM GRABA EN ARCHIVO LOS RESULTADOS .....
2092 REM .....
2100 LSET A$=NOMBRE$:LSET T$=DIAGNOSTICO$:LSET S$=TRAZADOR$
2110 LSET B$=PK$(NUMHIS)
2111 SOUND RND*1000+37,1
2120 LSET C$=PK$(NUPUNTSX)
2121 SOUND RND*1000+37,1
2130 LSET D$=PK$(INCRMT)
2131 SOUND RND*1000+37,1
2140 LSET E$=PK$(FOIX)
2141 SOUND RND*1000+37,1
2150 LSET G$=PK$(FOYX)
2151 SOUND RND*1000+37,1
2160 LSET H$=PK$(TPI)
2170 LSET I$=PK$(APIX)
2180 LSET J$=PK$(TPE)
2190 LSET K$=PK$(TAP)
2191 SOUND RND*1000+37,1
2200 LSET M$=PK$(A)
2210 LSET N$=PK$(B)
2220 LSET O$=PK$(K)
2230 LSET P$=PK$(RESERVAX)
2240 LSET Q$=PK$(RESERVA2X)
2241 SOUND RND*1000+37,1
2250 LSET R$=PK$(MTT)
2251 SOUND RND*1000+37,1
2260 LSET S$=PK$(FPX)
2261 SOUND RND*1000+37,1
2265 LSET V$=PK$(FECHA)
2266 LSET X$=PK$(FP1X)
2267 LSET Y$=PK$(FP2X)
2270 PUT #1,CODX

```

de calculo ya descrito. De dicho programa ofrecemos el listado de la parte que corresponde a cálculo y representacion gráfica de las curvas. (Figura 13).

Hemos utilizado tambien este ordenador en el estudio estadístico, mediante el programa MICROSTA de la casa Ecosoft, del que mostramos una salida de datos.(Fig 14).

VARIABLE NAME: FP N = 15
DATOS ESTADISTICOS BASICOS GRUPO UNO

ARITHMETIC MEAN = 63.866666667
SAMPLE STD. DEV. = 8.210330311
SAMPLE VARIANCE = 67.40952381
COEFFICIENT OF VARIATION = 12.855423242%

POPULATION STD. DEV. = 7.931932649
POPULATION VARIANCE = 62.915555556
COEFFICIENT OF VARIATION = 12.419518762%

STANDARD ERROR OF THE MEAN = 2.119898171

MINIMUM = 45
MAXIMUM = 78

SUM = 958
SUM OF SQUARES = 62128
DEVIATION SS = 943.7333333

1ST MOMENT = 0
2ND MOMENT = 62.91555555557
3RD MOMENT = -274.96474074038
MOMENT COEFFICIENT OF SKEWNESS = -.5509852250754
4TH MOMENT = 12653.374162964
MOMENT COEFFICIENT OF KURTOSIS = 3.1966651259559

NORMAL DISTRIBUTION GOODNESS OF FIT TEST:
THE HYPOTHESIS THAT THE POPULATION IS NORMAL OF MEAN 63.86666666667 AND
STD. DEV. 8.2103303106224 CANNOT BE REJECTED AT THE 95% CONFIDENCE LEVEL

CHI SQUARE = 2.600, D.F. = 5, P = .7614

VARIABLE NAME: FP1 N = 3
VARIACION INTEROBSERVADORES PRIMERA CURVA

ARITHMETIC MEAN = 56.33333333
SAMPLE STD. DEV. = 4.618802154
SAMPLE VARIANCE = 21.33333333
COEFFICIENT OF VARIATION = 8.199037077%

POPULATION STD. DEV. = 3.771236166
POPULATION VARIANCE = 14.22222222
COEFFICIENT OF VARIATION = 6.69450207%

STANDARD ERROR OF THE MEAN = 2.666666667

MINIMUM = 51
MAXIMUM = 59

SUM = 169
SUM OF SQUARES = 9563
DEVIATION SS = 42.6666667

1ST MOMENT = 0
2ND MOMENT = 14.2222222222
3RD MOMENT = -37.923923923928
MOMENT COEFFICIENT OF SKEWNESS = -.70710678118664
4TH MOMENT = 303.40740740731
MOMENT COEFFICIENT OF KURTOSIS = 1.4999999999996

NORMAL DISTRIBUTION GOODNESS OF FIT TEST:

NEED AT LEAST 5 CASES TO ATTEMPT TEST.

3.3. RADIOFARMACOS

Tal como hemos indicado anteriormente, los radiofármacos que vamos a utilizar deben caracterizarse por permanecer en el árbol vascular, al menos, mientras dura la prueba.

Disponemos de una gran variedad de radiofármacos que cumplen esta condición. Nosotros hemos empleado tres de ellos:

- 3.3.1. Hematies marcados con Tc-99m.- Es el radiofármaco de elección. Permanece intravascular durante horas. Tan solo un tres por ciento de la actividad de marcaje se desliga en la primera hora. El marcaje se efectua con un pretratamiento reductor de los hematies con cloruro estañoso y pirofosfato sódico en ambiente carente de oxígeno, siguiendose de una incubación con pertecnetato de Tc 99 m.

3.3.2. DTPA.- Abreviatura del Acido Dietilen Triamino Pentaacético. No es realmente un trazador intravascular pero tal como señalan HAUSER ET AL (1970) en un estudio farmacocinético, el aclaramiento del DTPA se descompone en tres exponenciales; La primera de ellas representa el paso del trazador al compartimento extravascular, con una constante de aclaramiento de 12 minutos, cifra muy superior a la duración de nuestra prueba, por lo que creemos que durante la misma el comportamiento del trazador puede asimilarse a un radiofarmaco intravascular. Hemos utilizado el DTPA en aquellas ocasiones en las que hemos precisado efectuar el marcaje de una manera mas rápida o cuando hemos querido reducir la dosis de radiación administrada.

3.3.3. HMDP-Tc.- Es la abreviatura de Hidroximetilen Diphosfonato Sódico. Es un trazador osteotropo. Lo hemos empleado aprovechando el momento de su administración a pacientes remitidos a nuestro Servicio para estudio osteo-articular. De estos pacientes hemos seleccionando aquellos que carecian de patología hepática o presentaban algun cuadro especifico diagnosticado previamente. Tal como ocurre con el DTPA el

comportamiento del trazador en el primer minuto, tras su administración, es superponible al de los genuinamente intravasculares.

3.4. MATERIAL DE EXPERIMENTACION ANIMAL

El protocolo de investigación sobre animales que a continuación se describe, fue previamente estudiado y aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Gomez-Ulla.

Se estudiaron un total de 30 conejos Nueva Zelanda adultos, con pesos comprendidos entre 2,4 y 3,3 kilos, de los que por técnica inadecuada u otras circunstancias fueron rechazados 6

Los 24 restantes fueron sometidos a la prueba siguiendo técnica que mas adelante describimos, divididos en tres grupos;

- 3.4.1. Grupo 1.- Constituido por 11 conejos a los que tras apertura de la cavidad abdominal se les efectuó la prueba sin imponer ningun obstáculo hemodinámico.

3.4.2. Grupo 2.- Formado por 7 animales a los que tras apertura de la cavidad abdominal se les practicó un clampaje de la arteria hepática.

3.4.3. Grupo 3.- De 6 individuos a los que se les pinzó la vena mesenterica superior y la vena esplénica a la altura del hilio esplénico.

3.5. MATERIAL CLINICO

Hemos estudiado un total de 126 pacientes integrados en los los grupos que a continuación exponemos. Dichos grupos fueron establecidos con un criterio clinico, en cuanto a la posible integridad o afectación del sistema circulatorio hepato-portal

3.5.1. **Grupo 1** .- Integrado por pacientes calificados como normales. Fueron seleccionados de entre los remitidos a nuestro Servicio para exploración ósea o cardiológica, sin historia de padecimiento hepatico o biliar previo y en los que no se apreciaron alteraciones en los parámetros bioquímicos (TECHNICON SMAC-II SYSTEM), ni en las exploraciones morfológicas o funcionales efectuadas, (ecografía abdominal, gammagrafia hepática y ocasionalmente TAC) que aportaban en su historial clinico, en el momento de efectuarse su exploración, o que fueron posteriormente realizadas.

Este grupo está compuesto por 31 pacientes, 16 mujeres y 15 hombres, con edades comprendidas entre 15 y 79 años.



3.5.2. **Grupo 2.**- Seleccionados del mismo modo que el grupo anterior con la única diferencia de que la administración del trazador se efectuó hora y media después, aproximadamente, de la ingesta de un desayuno compuesto por una tortilla francesa de un huevo, una taza de café con leche y una pieza de bollería o cinco galletas con mantequilla y mermelada.

Este grupo lo componen 13 pacientes, 7 hombres y 6 mujeres, cuyas edades oscilan entre los 19 y los 45 años.

3.5.3. **Grupo 3.**- Formado por pacientes que el momento de la exploración eran portadores de lesiones tumorales de diversa naturaleza, sin afectación hepática demostrada y sin tratamientos quirúrgico o quimioterápico previos.

Fueron incluidos en este grupo 21 pacientes; 14 mujeres y 7 hombres, con edades que oscilaron entre los 19 y los 60 años.

3.5.4. **Grupo 4.**— Formado por pacientes portadores de lesiones tumorales primitivas o metastásicas hepáticas, excluidos aquellos en los que se hubiera demostrado patología hepática previa, fundamentalmente los hepatomas desarrollados sobre una cirrosis anterior. No se hizo distinción de los tumores primitivos, en el caso de las lesiones metastásicas, ni de las diferencias histológicas en el caso de las lesiones primitivas.

Este grupo lo componen 13 pacientes; 7 varones y 6 mujeres. Sus edades están comprendidas entre 31 y 65 años.

3.5.5. **Grupo 5.**— Formado por pacientes diagnosticados de hepatitis viral aguda, en fase icterica, sin distinción del virus causal. Integrado por 15 pacientes todos ellos varones de edades comprendidas entre 19 y 23 años.

3.5.6. **Grupo 6 .-** Compuesto por pacientes portadores de hepatopatía crónica, sin signos clínicos, ecográficos, gammagráficos, radiológicos (DIVA) y endoscópicos (esofago-gastroscopia), de hipertensión portal.

El número de pacientes de este grupo es de 13, 8 hombres y 5 mujeres, estando comprendidas sus edades entre los 27 y 67 años.

3.5.7. **Grupo 7.-** Integrado por pacientes en los que se han comprobado signos clínicos (circulación colateral, esplenomegalia, ascitis, etc) , endoscópicos (varices esofágicas sangrantes) y ecográficos (recanalización del ductus venoso, recanalización de la vena umbilical, dilatación de la porta, ascitis, etc.) de hipertensión portal. Formado por 18 pacientes, 10 hombres y 8 mujeres con edades comprendidas entre los 32 y 70 años.

3.5.8. **Grupo B.-** Formado por dos pacientes que pueden considerarse extraídos del grupo anterior. Fueron diagnosticados de trombosis de la porta. En ambos casos se comprobó ecográficamente la oclusión total o parcial de la porta por un material ecogenico. En uno de ellos se comprobó angiográficamente la oclusión casi total del tronco portal.

En ambos casos los pacientes eran varones. Sus edades eran 57 y 62 años respectivamente.

4. METODOS

4.1. TECNICA EN EXPERIMENTACION ANIMAL

4.1.1. PREPARACION

Los conejos fueron mantenidos en ayunas durante las doce horas precedentes. Media hora antes de la exploración fueron premedicados con Clorpromazina a dosis de 25 mg/kg de peso por vía intramuscular.

La anestesia se llevó a cabo con una inyección intravenosa de pentobarbital a dosis de 20 mg/Kg de peso, seguida de inhalación de Fluotano vaporizado al 4 % en Oxígeno.

4.1.2. POSICION

Tras la anestesia se procedió a la apertura de la cavidad abdominal por incisión media. Se extrajo el

paquete intestinal para favorecer la identificación de los vasos abdominales. Tras el aislamiento de los vasos que en cada caso se pensara manipular y tras colocar el clamp listo para su activación inmediata, se colocó al animal en decúbito supino bajo la cabeza de una gammacámara y una vez posicionado correctamente se llevo a cabo el clampaje.

4.1.3. ADMINISTRACION DEL TRAZADOR

Inmediatamente despues del clampaje de los vasos abdominales se administró el trazador a traves de una llave de tres pasos y palomilla insertada en la vena marginal del la oreja, forzando la entrada del radiofarmaco con 5 c.c. de solución salina fisiológica.

4.1.4. DOSIS

Las dosis empleadas han oscilado entre 111 y 185 MBq (3 a 5 mCi), siendo empleado como

radiofármaco el DTPA o los Hematies, marcados en ambos casos con Tc-99m.

Tras la prueba, los animales fueron inmediatamente sacrificados con una dosis adicional de pentotal de 200 mg/Kg de peso e incinerados a las veinticuatro horas de la experiencia.

4.2. TECNICA EN EXPERIMENTACION CLINICA HUMANA

4.2.1. PREPARACION

Salvo en el caso de aquellos pacientes que recibieron la comida previa a la exploración, la única preparación que efectuaron los pacientes fue el ayuno desde doce horas antes.

4.2.2. POSICION

La exploración se efectuó preferentemente en decúbito supino con la cabeza de la cámara por encima del paciente, esto es; obteniendo una proyección ventral. En esta posición se obtiene una mayor superficie de observación hepática con menos interferencia y solapamiento por parte de las bases pulmonares, si bien es de destacar la peor delimitación de la silueta renal y esplénica. La posición del paciente debe ser tal que permita la observación

simultánea de áreas cardíaca, hepática, renal y esplénica

4.2.3. ADMINISTRACION DEL TRAZADOR

El radiofármaco seleccionado, en cada caso, fue administrado en una vena de la flexura del codo a través de una llave de tres vías y una palomilla, ayudándose a la penetración en forma de embolada con 20 c.c. de suero salino fisiológico.

La calidad de la embolada fué controlada a nivel de cavidades cardíacas, de modo que tiempos de tránsito superiores a 4 segundos, medidos como FWHM (Full Width at Half Maximum), nos forzaron a rechazar la prueba.

4.2.4. DOSIS

La dosis administrada a los pacientes osciló entre 5

y 15 MBq/Kg de peso (10 a 15 mCi de dosis total). En casos de obesidad importante o cuando se sospechó una ascitis abundante aumentamos la dosis a 740 MBq (20 mCi).

4.2.5. DOSIMETRIA

La dosimetría de cuerpo entero y por órganos críticos ha sido estudiada por diversos autores. Entre ellos; KORUBIN V. ET AL (1972), en el caso de los Hematies marcados, ROEDLER H.D. ET AL (1981), para el DTPA y HOLDER L.E. (1982) para los trazadores osteotropos.

En todos los casos las dosis administradas se encuentran contempladas en los Reglamentos Internacionales de Protección Radiológica, siendo comparables a las de otras técnicas de Medicina Nuclear o Radiología. CONUEERA (1977).

4.3. TECNICA COMUN A AMBOS GRUPOS DE EXPERIMENTACION

4.3.1. ADQUISISION

La gammacámara es puesta en marcha cuando en su osciloscopio de persistencia se observa la actividad del trazador llegando a cavidades cardiacas derechas.

A partir de este momento, el ordenador recibe información que la almacena en modo "frame" en matriz de 128 x 128 x 8 pixels, a razón de una imagen cada 0.5 segundos, durante sesenta segundos, tiempo suficiente para que el trazador complete un primer paso por la vascularización abdominal.

Tras cinco minutos, en los que se logra el equilibrio en la concentración plasmática del trazador, se obtiene una imagen estática en matriz de 128 x 128 x 8 pixels.

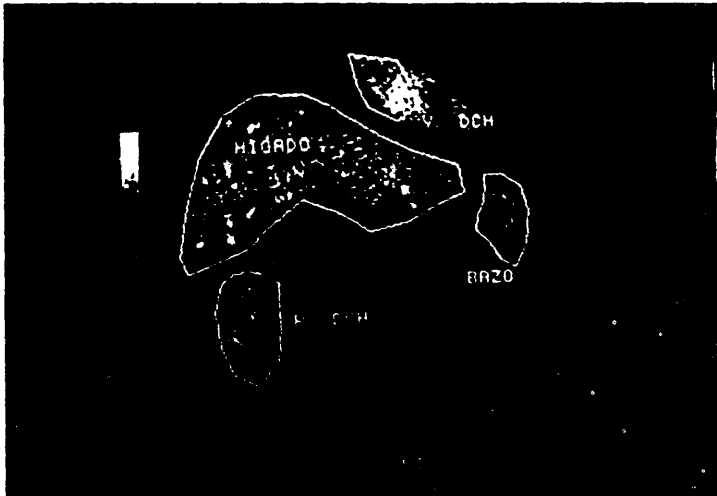
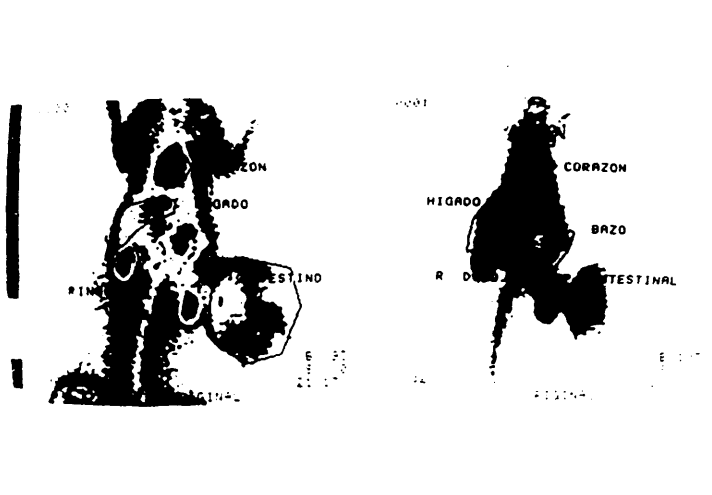
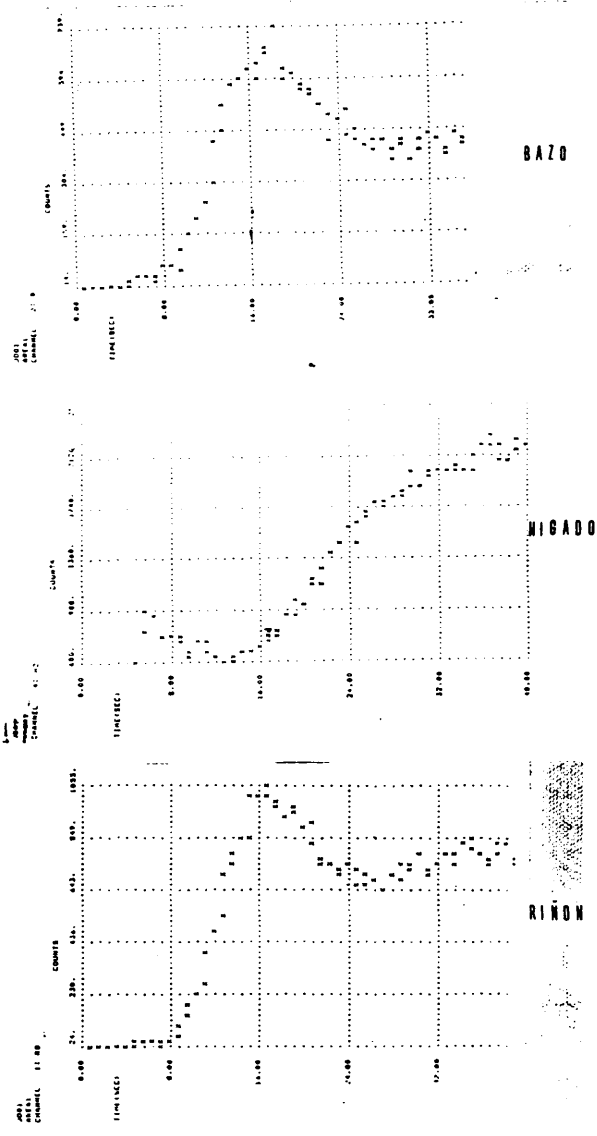


FIG 15

4.3.2. PROCESADO

Sobre la imagen estática se delimitan áreas de interés correspondientes a cavidades cardíacas derechas, hígado (evitando en lo posible las bases pulmonares y las áreas hepáticas sobrepuestas a grandes vasos abdominales), riñones y bazo.(figura 15). Sobre estas áreas se hace "correr" el estudio dinámico acumulado previamente, obteniéndose registros de actividad/tiempo de cada una de las áreas seleccionadas.

Las curvas registradas son similares a las que se muestran en la figura 16 pudiéndose notar una diferencia clara entre la curva correspondiente al hígado y las correspondientes al resto de órganos registrados. Dicha diferencia reside en que, mientras que la curva hepática es creciente en casi todo el estudio, las demás muestran una fase de ascenso seguida de otra de descenso. Ello se justifica por el hecho de que mientras que los demás órganos son atravesados por el trazador en un solo tiempo, en el hígado hay un primer paso procedente de la arteria hepática y cuando la curva debiera comenzar a descender, llega la porción



de trazador que accede via porta, por lo que la curva se hace nuevamente ascendente. El objeto de nuestro trabajo, es precisamente, intentar diferenciar estos dos componentes de la perfusión hepática en base a las siguientes hipótesis;

1) El momento de máxima actividad hepática en su componente arterial coincide con el momento de máxima actividad renal o esplénica.

2) La recirculación arterial no se produce antes de que la actividad hepática procedente de la perfusión porta llegue a su máximo.

3) El trazador que accede al hígado, via porta, lo hace, no antes de que la actividad, via arteria hepática, sea máxima.

4.4 ANALISIS DE LOS REGISTROS HEPATICO Y RENAL

4.4.1. PUNTOS CARACTERISTICOS

Para poder analizar adecuadamente las curvas, debemos localizar unos puntos característicos que a continuación pasamos a describir.

TAP .- Tiempo de Aparición -. Es el punto de la curva hepática en el que la actividad se eleva desde el plateau inicial de fondo. Expresa la velocidad circulatoria general.

TPI .- Tiempo de máxima actividad arterial-. Es el punto de máxima actividad de las curvas renal o esplénica y que, tal como señalabamos antes, nosotros asumimos que coincide con la máxima actividad arterial hepática. Es el punto que en la exposición de la teoría matemática se recibia la notación Ω .

API .- Actividad del punto TPI-. Es la actividad expresada en cuentas cuentas por minuto, registradas en el momento TPI en la curva hepática. π en la notación

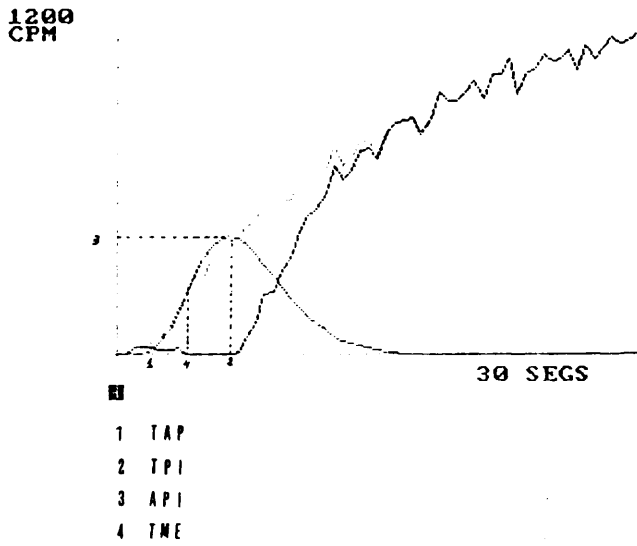


FIG 17

matemática.

TME .- Tiempo de actividad $API/2$ -. Es el tiempo en el que en la curva hepática se observa una actividad de cuentas igual a la mitad de la actividad API. \neq en la notación matemática.

Todos estos puntos característicos quedan señalados en la figura 17 con los número 1,2,3 y 4 respectivamente.

4.5. TESTS DE APLICABILIDAD DE LA PRUEBA

En los siguientes apartados trataremos de comprobar que el método que hemos diseñado y descrito tiene unas características tales que permite su aplicación en clínica y experimentación, ofreciendo resultados valorables

4.5.1. VALIDACION DEL METODO DE AJUSTE DE LA FUNCION GAMMA-VARIADA

Con objeto de poder establecer la validez del método de ajuste de la función gamma variada a la primera parte de la curva de actividad/tiempo, registrada sobre el area hepática, hemos aplicado nuestro método de ajuste a 10 curvas actividad/tiempo previamente generadas por el ordenador dando valores a las variables de la formula general [1] de la función gamma-variada.

La calidad del ajuste la hemos valorado mediante el error típico de la estima, SPIEGEL (1986) cuya formulación exponemos...

$$SE_v = (\sum(Y_1 - Y_{12})^2) / N$$

siendo...

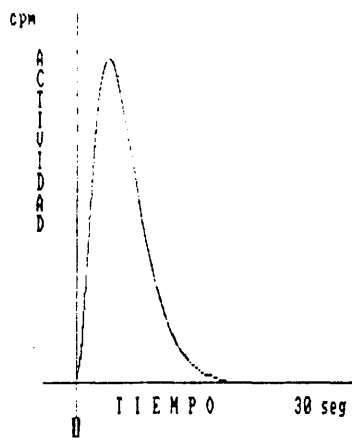
SE_v	El error típico de la estima
Y_1	El valor de cada ordenada de la curva original
Y_{12}	El valor de cada ordenada de la curva ajustada
N	El número de puntos a considerar, que son los comprendidos entre el punto de aparición de la curva y el punto de máxima actividad renal o esplénica.
Σ	Símbolo de sumatorio.

Este concepto es muy similar al de desviación estandar de una muestra y al igual que el, señala la dispersión de las diferencias apreciadas entre las curva original y la ajustada.

Para poder homogeneizar los resultados y comparar el ajuste de distintas curvas, se calcula, en cada una de ellas el coeficiente de variación del error típico de la estima, con respecto al valor medio de la serie, concepto similar al de coeficiente de variación de la desviación estandar de una muestra con respecto a la media.

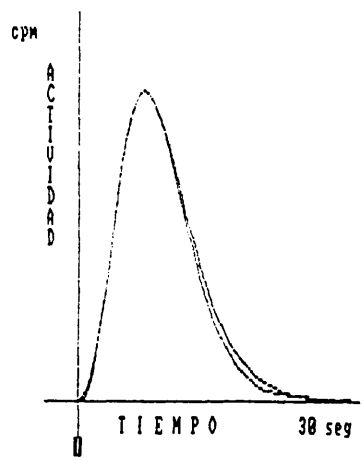
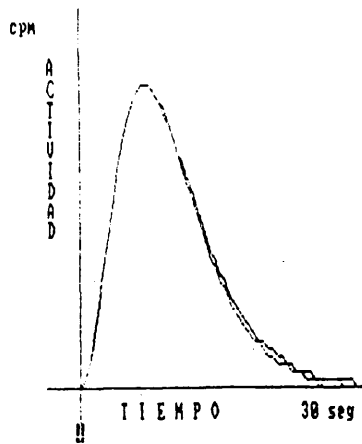
Pues bien, siguiendo este procedimiento hemos encontrado valores de coeficiente de variación del error típico de la estima, comprendidos entre 0% y 2,5%, con un valor medio de 1,3%, todo lo cual indica, un ajuste extremadamente bueno. Las imagenes de las curvas originales y las ajustadas (figuras 18 y 19) son lo suficiente explicitas; máxime, si tenemos en cuenta que la curva numero tres muestra el mas alto coeficiente de variación alcanzado, (2.5 %).

Se muestran tambien los cálculos numéricos del estudio de ajuste de las curvas 3 y 10, cuyos coeficientes de variación del error típico de la estima, resultaron ser el máximo y el mínimo respectivamente.



CURVA N° 10

FIG 18-A



CURVA N° 3

FIG 18 - B

NOMBRE AJUSTE CURVAS 3
 DIAGNOSTICO
 NUMERO DE HISTORIA 0
 NUMERO DE PUNTOS 60
 INCREMENTO DE TIEMPO .5
 FONDO ESCALA EJE X 30
 FONDO ESCALA EJE Y 150
 TIEMPO DEL PUNTO TPI 7
 ACTIVIDAD DEL PUNTO TPI 120
 TIEMPO DEL PUNTO THE 3.5
 TIEMPO INICIO DE LA CURVA 7
 FECHA 230988 REGISTRO NUMERO 302

PUNTO 1 2	PUNTO 2 5	PUNTO 3 11
PUNTO 4 20	PUNTO 5 32	PUNTO 6 45
PUNTO 7 60	PUNTO 8 74	PUNTO 9 88
PUNTO 10 99	PUNTO 11 108	PUNTO 12 115
PUNTO 13 119	PUNTO 14 120	PUNTO 15 119
PUNTO 16 114	PUNTO 17 111	PUNTO 18 105
PUNTO 19 98	PUNTO 20 90	PUNTO 21 82
PUNTO 22 75	PUNTO 23 67	PUNTO 24 60
PUNTO 25 53	PUNTO 26 46	PUNTO 27 40
PUNTO 28 35	PUNTO 29 30	PUNTO 30 26
PUNTO 31 22	PUNTO 32 19	PUNTO 33 16
PUNTO 34 13	PUNTO 35 11	PUNTO 36 9
PUNTO 37 8	PUNTO 38 6	PUNTO 39 5
PUNTO 40 4	PUNTO 41 4	PUNTO 42 3
PUNTO 43 3	PUNTO 44 3	PUNTO 45 2
PUNTO 46 2	PUNTO 47 2	PUNTO 48 2
PUNTO 49 2	PUNTO 50 1	PUNTO 51 1
PUNTO 52 1	PUNTO 53 1	PUNTO 54 0
PUNTO 55 1	PUNTO 56 1	PUNTO 57 1
PUNTO 58 1	PUNTO 59 0	PUNTO 60 0

A	MEJA	ETEST	SUDIA	SUDIR
3.588699	3.588699	1.669046	39	9
2.948854	3.588699	4.698024	309	-49
3.440329	3.588699	1.488048	31	-3
3.931805	3.440329	3.284161	151	35
3.555007	3.440329	1.439246	29	7
3.259826	3.555007	2.464027	85	-19
3.585808	3.555007	1.669046	39	9
3.350841	3.555007	1.889822	50	-12
3.630078	3.555007	1.772811	44	12
3.433626	3.555007	1.669046	39	-5

MEJOR ERROR TIPICO DE ESTIMA = 1.439246
 COEFICIENTE DE CORRELACION = .999831
 COEF VARIACION DEL ERROR TIPICO DE ESTIMA = 2.261441
 CONSTANTES A = 3.555007 B = 1.969054 K = 4.156922
 TIEMPO MEDIO DE TRANSITO ARTERIAL 11.23432

NOMBRE
 DIAGNOSTICO
 NUMERO DE HISTORIA
 NUMERO DE PUNTOS
 INCREMENTO DE TIEMPO
 FONDO ESCALA EJE X
 FONDO ESCALA EJE Y
 TIEMPO DEL PUNTO TPI
 ACTIVIDAD DEL PUNTO TPI
 TIEMPO DEL PUNTO TME
 TIEMPO INICIO DE LA CURVA
 FECHA

AJUSTE CURVAS 10

			230888	REGISTRO NUMERO 303	
PUNTO 1	13	PUNTO 2	46	PUNTO 3	90
PUNTO 4	139	PUNTO 5	190	PUNTO 6	240
PUNTO 7	287	PUNTO 8	329	PUNTO 9	367
PUNTO 10	399	PUNTO 11	425	PUNTO 12	444
PUNTO 13	462	PUNTO 14	472	PUNTO 15	478
PUNTO 16	480	PUNTO 17	478	PUNTO 18	473
PUNTO 19	466	PUNTO 20	456	PUNTO 21	444
PUNTO 22	430	PUNTO 23	415	PUNTO 24	399
PUNTO 25	383	PUNTO 26	366	PUNTO 27	349
PUNTO 28	331	PUNTO 29	314	PUNTO 30	297
PUNTO 31	280	PUNTO 32	264	PUNTO 33	248
PUNTO 34	233	PUNTO 35	218	PUNTO 36	204
PUNTO 37	191	PUNTO 38	178	PUNTO 39	166
PUNTO 40	154	PUNTO 41	143	PUNTO 42	133
PUNTO 43	123	PUNTO 44	114	PUNTO 45	105
PUNTO 46	97	PUNTO 47	90	PUNTO 48	83
PUNTO 49	76	PUNTO 50	70	PUNTO 51	65
PUNTO 52	60	PUNTO 53	55	PUNTO 54	50
PUNTO 55	46	PUNTO 56	42	PUNTO 57	39
PUNTO 58	35	PUNTO 59	32	PUNTO 60	30

A	MEJA	ETEST	SUDIA	SUDIR
1.947977	1.947977	0	0	0
1.600663	1.947977	20.78762	6914	-268
1.86744	1.947977	4.465143	319	-57
2.134218	1.947977	9.711462	1309	125
1.929688	1.947977	1.198958	23	-15
2.144098	1.947977	10.21641	1670	132
1.987046	1.947977	2	64	26
1.856841	1.947977	5.04356	407	-65
2.011578	1.947977	3.436932	189	43
1.902716	1.947977	2.474874	98	-32

MEJOR ERROR TIPICO DE ESTIMA = 0
 COEFICIENTE DE CORRELACION = 1
 COEF VARIACION DEL ERROR TIPICO DE ESTIMA = 0
 CONSTANTES A= 1.947977 B = 4.106823 K = 58.61903
 TIEMPO MEDIO DE TRANSITO ARTERIAL 11.6052

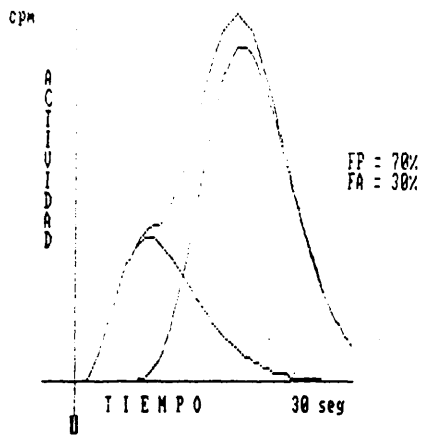


FIG 20

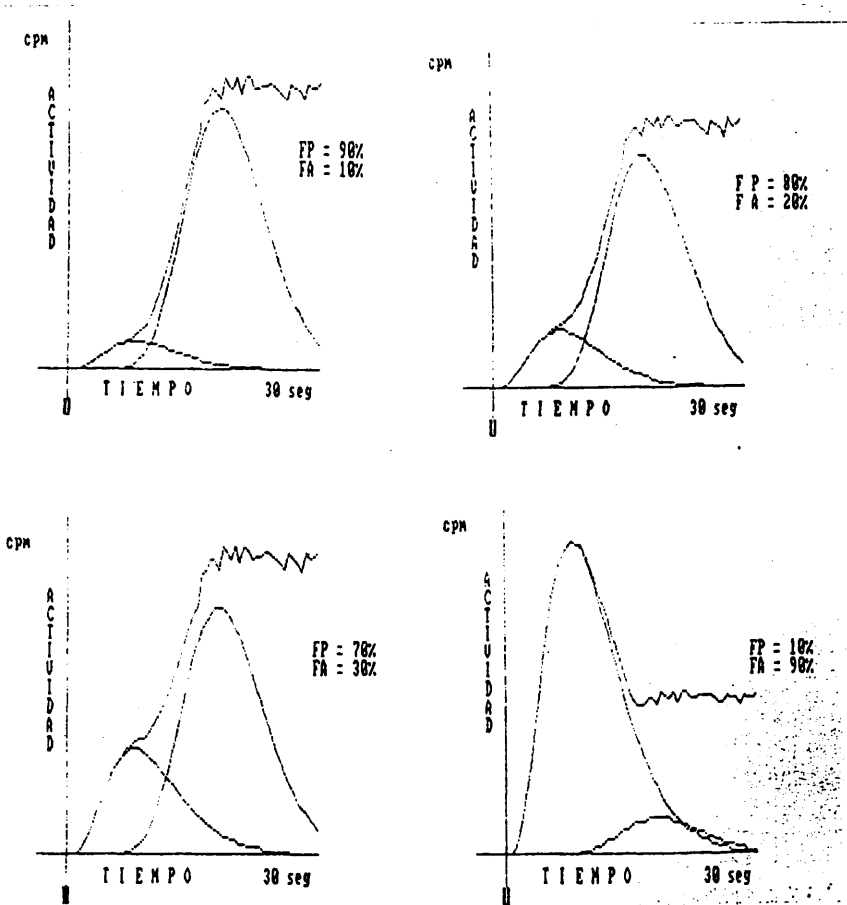


FIG. 21

4.5.2. COMPROBACION DEL METODO MATEMATICO DE ANALISIS TEST DE EXACTITUD

Para poder cumplir con los objetivos de este trabajo, una de las primeras tareas es la de comprobar que el método matemático de análisis se comporta de una manera correcta y analiza de una manera adecuada las curvas actividad/tiempo registradas durante el tránsito de un radiotrazador vascular por el lecho hepático.

Para ello hemos procedido de la siguiente manera:

1) Dando valores a las variables de la fórmula [1], vista anteriormente, hemos generado con el ordenador curvas con distintas pendientes de ascenso.

2) Hemos sumado grupos de dos curvas cuya suma de pendientes fuera 100, de manera que la curva generada simulara curvas con fracciones portales que oscilaran entre 10% y 90%.

Notese que la curva de la figura 20 no considera la recirculación del radiofármaco y por ello no se asemeja a las curvas a las que estamos acostumbrados. En la figura 21 vemos sumas de curvas teniendo en cuenta

un tiempo de recirculación de 20 segundos. Como podemos apreciar la morfología de las mismas es muy semejante a registros de actividad/tiempo que hemos mostrado con anterioridad.

3) Estas curvas generadas han sido analizadas siguiendo el método general aplicado al grupo experimental y al grupo clínico.

4) Hemos estudiado la correlación entre los valores teóricos y los encontrados mediante el análisis matemático.

5) Hemos comprobado que este comportamiento correcto de análisis se mantiene en rangos de fracción porta que van desde 15 a 85 por ciento, señalando la efectividad del método en la valoración de pacientes severamente enfermos, así como en la valoración de pacientes normales.

En el cuadro siguiente esquematizamos los resultados obtenidos.

FP	15	35	50	65	85
N	10	10	10	10	10
\bar{x}	14.7	33.3	50.6	64.7	84.8
σ	3.0	5.9	7.0	9.9	11.0
CV%	20.0	18.0	14.0	15.0	13.0

Siendo N El numero de curvas estudiadas para cada porcentaje de fracción porta.

\bar{x} La media de los resultados obtenidos en cada caso.

σ La desviación estandar.

CV El coeficiente de variación.

en el que se muestra cómo, repetido el calculo de las curvas generadas, diez veces para cada valor 15, 35, etc..., se obtienen valores muy proximos a los teóricos esperados, con expresión de los estadísticos de centralización.

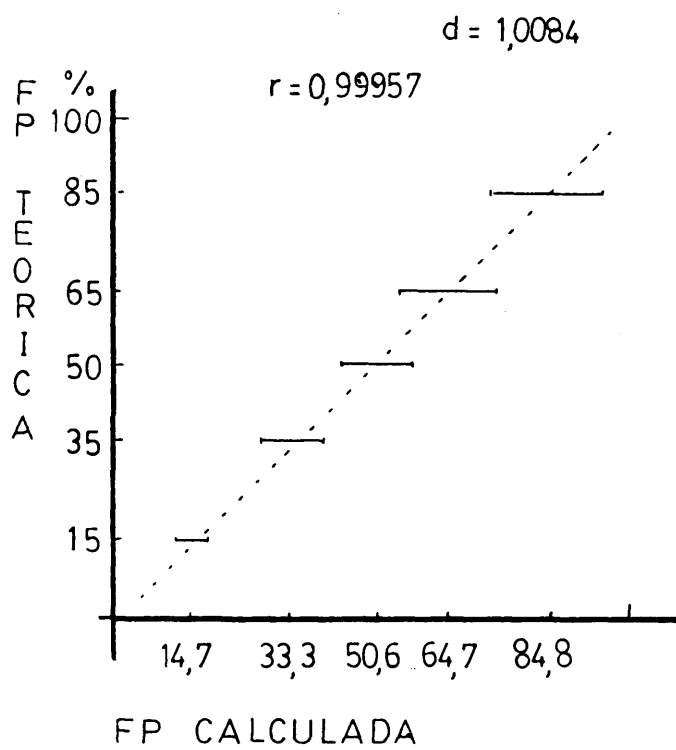


FIG 22

En el diagrama de la figura 22 se representan en ordenadas los valores teóricos de las curvas generadas por el ordenador y en abscisas los valores obtenidos, comprobándose gráficamente el buen comportamiento del sistema de análisis, con un coeficiente de correlación excelente ($r=0.99957$).

La pendiente de la recta ($d=1.0084$), expresa un excelente comportamiento lineal en los rangos del 15 al 75 % de fracción portal.

4.5.3. ESTUDIO DE LA PRECISION DEL METODO

Entendemos por precisión, la característica de un método de estudio, tal que, aplicado a un problema en repetidas ocasiones, bien por el mismo operador o por otros, ofrezca resultados equiparables en el conjunto de las repeticiones

Los pacientes numeros uno, cinco, once, trece y veinte del grupo tres han sido explorados en distintas ocasiones, al acudir a nuestro Servicio para las revisiones periódicas de su patología específica, motivo por el que nosotros hemos repetido nuestro estudio particular de perfusión hepática. Recordamos que el grupo tres está integrado por pacientes con patología tumoral sin afectación hepática. Los paciente diez y catorce del grupo uno tambien fueron explorados en distintas ocasiones. Lo mismo ocurrió con el paciente doce del grupo siete, que lo fue en dos ocasiones.

En todos los casos se comprobó que cada uno de los pacientes seguia manteniendo las características clínicas que permitieron su inclusión en uno u otro

grupo.

En el cuadro adjunto indicamos los datos característicos y estadísticos de estos pacientes.

Grupo	Paciente No	Rep	\bar{x}	σ	CV
Uno	10	2	62	10.8	17.4
"	14	2	60.5	13.4	22.2
Tres	1	4	67.7	6.5	9.6
"	5	3	54.6	8.5	15.5
"	11	3	72.3	6.4	8.8
"	13	2	65.0	7.0	10.8
Siete	12	3	42.3	8.7	20.6

A la vista del cuadro anterior llama la atención un coeficiente de variación alto en los pacientes 14 del grupo uno y doce del grupo siete, siendo aceptable el resto de las pruebas realizadas. Hay que señalar que el paciente catorce del grupo uno mostraba una primera valoración baja, que lo ponía en el límite de la normalidad. El paciente doce del grupo siete mostró progresivo deterioro clínico, motivo por el que se

constataron cifras decrecientes de fracción portal y que en parte justifican el elevado coeficiente de variabilidad del test.

En conjunto la precisión se encuentra dentro de los límites aceptados para otras similares con un valor medio de variación del 15%.

4.5.4. VARIACIONES DEPENDIENTES DE LA INTERPRETACION DE LAS CURVAS POR DISTINTOS OBSERVADORES.

Con objeto de conocer la facilidad o dificultad de interpretación de las curvas hepática, renal, esplénica, etc y su repercusión en los valores finales obtenidos, hemos valorado las curvas de 10 pacientes por tres distintos observadores; dos sin experiencia previa y uno, el autor de este trabajo, con evidente experiencia en este tipo de trabajo.

Las curvas a valorar fueron tomadas al azar para evitar influir en los resultados, dado que hay curvas muy fácilmente interpretables y otras, por el contrario, con una evidente dificultad.

En la interpretación de las curvas se cometieron 6 errores de bulto, entendiéndose como tales, el confundir la curva renal con la curva hepática, confundir el

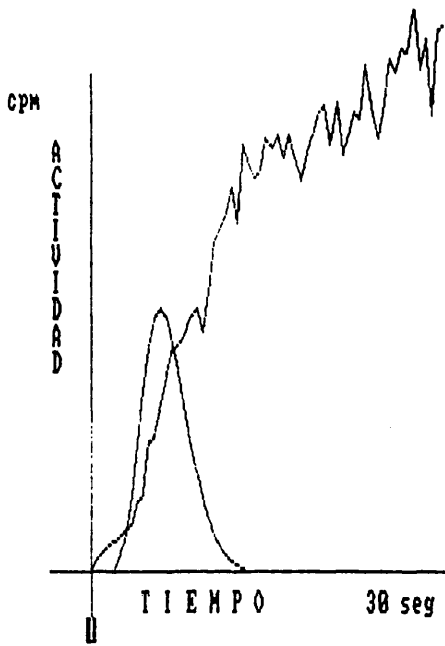


FIG 23

número de imagen con los segundos transcurridos etc. Estos errores de bulto no influyen en los resultados finales por la sencilla razón de que son detectados el 100 % de las veces, bien en el índice de ajuste de la curva o bien visualmente al mostrarse en la pantalla del ordenador la curva hepática y las curvas calculadas, viéndose como muestra la figura 23 , que hay una total divergencia entre la curva problema y la ajustada.

Las variaciones que nos interesan son las de pequeña entidad, derivadas de la dificultad de apreciación de los puntos característicos de las curvas, que pueden repercutir en el resultado final.

En el cuadro que a continuación se muestra, indicamos, en grupos de tres observaciones, la valoración de las curvas, y los resultados de los tres métodos de cálculo señalados anteriormente y que abreviamos como FP1, FP2 y FP3, expresados en tantos por cien.

Paciente	Observ	TPI	API	TME	TAP	FP1	FP2	FP3
1	1	9.0	86	5.2	6.5	46	56	51
1	2	8.5	86	5.0	7.0	48	60	59
1	3	8.5	86	5.0	7.0	48	60	59
2	1	8.0	103	4.0	7.0	55	64	39
2	2	8.0	103	3.0	7.0	55	64	39
2	3	8.0	103	4.0	7.0	55	64	39
3	1	10.5	212	5.5	8.5	55	58	57
3	2	10.0	182	3.0	8.5	57	51	53
3	3	10.5	212	5.0	8.5	55	58	56
4	1	8.5	264	4.5	9.5	67	73	56
4	2	8.5	264	4.5	9.5	67	73	56
4	3	8.5	264	4.5	9.5	67	73	56
5	1	6.5	551	3.5	8.5	50	45	56
5	2	6.5	551	3.5	9.0	50	45	56
5	3	6.0	551	3.5	8.5	53	54	60
6	1	9.0	208	3.0	6.0	62	51	59
6	2	7.5	208	3.0	6.0	62	56	61
6	3	6.5	232	2.0	7.0	60	57	66
7	1	10.5	485	3.5	9.0	33	37	40
7	2	10.0	485	3.5	9.0	35	39	40
7	3	10.0	485	3.5	9.5	35	39	40
8	1	8.0	430	3.2	7.0	50	47	47
8	2	8.0	430	4.0	7.0	50	47	47
8	3	8.0	430	2.5	7.0	50	47	46
9	1	9.0	713	3.0	12.0	56	56	56
9	2	9.5	713	3.5	12.0	54	54	56
9	3	8.0	577	3.5	12.0	58	50	50
10	1	9.5	345	3.5	7.5	64	62	60
10	2	9.5	345	3.5	7.5	64	62	60
10	3	9.5	345	3.0	8.0	72	73	75

Con los datos anteriores hemos obtenidos las medias de los coeficientes de variación para cada uno de los valores estudiados, mostrandolos en el

siguiente cuadro.

Variable	N	\bar{x}	σ
TPI	10	3.4	5.3
API	10	2.6	4.4
TME	10	10.1	11.3
TAP	10	2.0	2.9
FP1	10	2.9	3.7
FP2	10	4.4	3.7
FP3	10	3.3	2.9

De lo anterior deducimos que la interpretación de los puntos básicos de las curvas no requiere un entrenamiento previo, haciéndose patentes unas variaciones poco relevantes, tanto en la apreciación de los puntos característicos de las curvas, como en los resultados finales obtenidos. Las mayores variaciones se encuentran en la determinación del punto TME probablemente porque en muchas ocasiones no se encuentra el valor justo en la curva y debe hacerse un procesamiento de interpolación para señalarlo.

4.6 PLANTEAMIENTO ESTADISTICO

El cálculo del material de experimentación necesario, así como su selección, resulta siempre, un pequeño problema en el planteamiento y desarrollo de un trabajo científico. No por el hecho de acumular grandes cantidades de datos mejora el significado de las conclusiones finales, pero evidentemente, hace falta un mínimo imprescindible para que dichas conclusiones puedan defenderse con seguridad.

Presentamos a continuación los razonamientos que hicimos para conseguir el adecuado número de animales de experimentación y de pacientes, para nuestro trabajo.

4.6.1. EN EXPERIMENTACION ANIMAL.

Dado que las manipulaciones vasculares que pensábamos

practicar en los animales de experimentación eran verdaderamente drásticas, debíamos esperar unos resultados claramente significativos incluso con grupos relativamente cortos, al menos, en lo que se refiere al cálculo de la fracción portal. Por ello, por la relativa dificultad para disponer de un número elevado de animales de experimentación, por la inherente dificultad al manejo de los mismos, por la necesidad de implicar a otros Servicios del Hospital en nuestro trabajo, etc, decidimos tratar de evaluar los resultados con grupos relativamente reducidos. Así, en un primer intento utilizamos sólo quince conejos, divididos en los tres grupos que ya hemos descrito, de cinco individuos cada uno.

Debido a la falta de práctica en las experiencias iniciales, los resultados de cinco de los conejos sometidos a estudio debieron ser rechazados.

Las fracciones portales correspondientes a dichos animales de experimentación, expresadas por grupos, son las que refleja el cuadro adjunto.

Grupo	N	\bar{x}	σ	CV
1	2	66.0	1.4	2.1
2	4	82.5	4.7	5.8
3	4	31.5	3.6	11.7

Con estos datos básicos procedimos a hacer una comparación de medias para comprobar si las diferencias obtenidas eran significativas desde el punto de vista estadístico.

Dicha comparación queda expresada en el cuadro adjunto.

Comp. Grupos	\bar{x}_1	\bar{x}_2	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	S_d	p
1/2	66	82.5	16.5	3.64	0.0053
1/3	66	31.5	34.5	2.83	0.0001
2/3	82.5	31.5	51.0	3.02	<0.0001

Siendo \bar{x}_1 y \bar{x}_2 las medias de los grupos 1 y 2

$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ la diferencia de las medias

S_d El error estandar de la diferencia de las medias.

p El nivel de significación

estadística.

Por lo limitado de la serie no pudimos comprobar mediante Chi cuadrado si la distribución de los resultados, en cada grupo, se ajustaba a una distribución normal. Por ello, y para mejorar la significación estadística de los resultados del grupo uno, hicimos una nueva solicitud al Servicio de Medicina y Cirugía Experimental para trabajar sobre otro lote, de quince conejos, que distribuiríamos según se fueran comprobando los resultados. De estos quince, debimos de rechazar uno.

Dado que los grupos dos y tres ofrecían resultados significativos con el primer lote, orientamos nuestro esfuerzo en conseguir unos datos suficientemente expresivos en el grupo de normales, de modo que destinamos un mayor número de conejos a dicho grupo.

Los valores obtenidos son, desde el punto de vista estadístico, satisfactorios y se reseñan más adelante en el apartado correspondiente.

4.6.2 EN EXPERIMENTACION CLINICA.

La selección de pacientes se ha efectuado a lo largo de los tres años que ha durado el trabajo.

Tras la eliminación de algunos de ellos, por defectos de técnica o por no haber conseguido un dossier clínico completo, evaluamos, desde el punto de vista estadístico, el conjunto de pacientes. De dicha evaluación señalamos los siguientes razonamientos:

En la comparación de medias de FP en función de la edad, efectuada para comprobar si hay una dependencia de dicho factor en los resultados, nos percatamos del escaso número de pacientes de los grupos de edades de menores de 21 años y de los comprendidos entre 21 y 40. Para comprobar si el número era inadecuado y precisábamos de más pacientes, calculamos el número de los mismos que nos haría falta estudiar para que, suponiendo constantes la media y la desviación estandar de cada grupo, la diferencia de las medias se hiciera significativa. Así, siguiendo a CARRASCO J.L. (1986) en

el procedimiento de cálculo, encontramos que necesitaríamos estudiar 26 pacientes más, con edad inferior a 21 años, 148 con edad comprendida entre 21 y 40 años y 60 pacientes de edad superior a 40 años. Evidentemente son cifras que vienen a confirmar que el nivel de significación que hemos alcanzado con la muestra manejada es suficiente, y que como más adelante se comenta, la edad no es un factor en función del cual pueda variar la fracción portal de la perfusión hepática.

Operando del mismo modo en el estudio de comparación de trazadores, observamos que el número de pacientes que requeriríamos para encontrar diferencias significativas sería del orden de 320 en la comparación entre hematies y DTPA, y de más de 1000 en las comparaciones entre Hematies y PYP o entre DTPA y PYP, lo que viene a corroborar que el número de pacientes de la muestra es suficiente.

Otra peculiaridad encontrada ha sido la diferencia observada entre los coeficientes de variación del la variable TRC (tiempo de recirculación) y todos los

demás.

Así, mientras dicha variable muestra unos coeficientes de variación que oscilan entre 2 y 9%, las demás lo hacen entre límites mucho más amplios, 11 y 26%. A nuestro entender, la única explicación de esta diferencia radica en que mientras que la valoración de todas las variables se efectúa sobre las curvas de órganos abdominales, siempre con mayores oscilaciones, la valoración del tiempo de recirculación lo hemos efectuado sobre el recorrido aórtico o en su defecto sobre cavidades cardiacas, con unos trazados más fácilmente interpretables.

Por fin, la significación estadística de los resultados del grupo B, de solo dos individuos, pudiera cuestionarse, pero evidentemente no es fácil poder estudiar un grupo amplio de pacientes con trombosis portal. Por otro lado las diferencias en los resultados obtenidos son tan manifiestas que pese a lo reducido de la muestra, dichos resultados son significativos, al menos en lo que se refiere en su comparación con el

148

grupo de pacientes sin patologia hepática.

5. RESULTADOS

5. **RESULTADOS Y DISCUSION**

5.1. **EXPERIMENTACION ANIMAL**

En todos los casos hemos realizado las pruebas obteniendo cinco parametros de los que ya hemos hablado en circunstancias anteriores. Recordemos:

TAP.- Tiempo en el que la curva de registro hepático comienza a subir. Indica el tiempo de circulación Corazon derecho-Higado, expresado en segundos.

TPI.- Momento en el que se alcanza la máxima actividad renal y esplénica y que suponemos coincide con la máxima actividad hepática del componente arterial. Viene expresado en segundos como en el caso anterior. Se mide a partir del punto TAP y por ello da idea de la rapidez o lentitud de subida de la actividad hepática.

TRC.- Tiempo transcurrido entre el primer paso por la circulación abdominal y la primera recirculación por el mismo territorio. Generalmente es medido sobre la curva de tránsito aórtico o renal y en caso de duda sobre la curva de tránsito por cavidades cardíacas y se identifica como una segunda elevación de menor altura. Es valorado únicamente en el grupo de control, dado que en los otros dos grupos pudiera verse modificada por las alteraciones hemodinámicas impuestas quirúrgicamente.

TMT.- Tiempo medio de tránsito. Teniendo en cuenta que no todos los posibles recorridos de las partículas que atraviesan la estructura vascular hepática son iguales, el TMT expresa el valor medio del tiempo que tardan dichas partículas en atravesarlos. Como vimos en las consideraciones matemáticas, es igual al primer momento de la ecuación básica estudiada. Ecuación [2].

FP.- o fracción de la perfusión hepática que corresponde a la porta. Preferimos referirnos a la fracción portal por su habitual mayor contribución al total de la perfusión hepática. Dado que expresamos dicho valor en fracción porcentual, es evidente que la fracción arterial será igual a 100-Fracción portal.

Como hemos indicado anteriormente, hacemos tres

cálculos distintos de la fracción portal, que señalaremos con los símbolos FP1, FP2, y FP3.

A continuación exponemos los resultados obtenidos en la experimentación animal separados por grupos.

5.1.1. GRUPO NUMERO UNO (NORMALES)

Conejo número	TAP	TPI	TRC	FP
1	2.25	2.50	5.00	67
2	2.25	2.75	5.50	65
3	2.25	2.00	5.25	67
4	2.50	2.00	5,50	68
5	2.00	2.75	5.50	66
6	2.50	2.00	5.75	65
7	2.50	2.25	4.50	70
8	2.00	2.50	5.00	64
9	2.75	2.25	5.00	66
10	2.25	2.50	5.25	65
11	2.25	2.50	5.50	65

De los datos anteriores obtenemos los parámetros estadísticos característicos siguientes;

Variable	N	\bar{x}	σ	S
TAP	11	2.31	0.226	0.07
TPI	11	2.36	0.282	0.08
TRC	11	5.25	0.353	0.10
FP	11	66.1	1.721	0.54

Siendo ... N , \bar{x} , σ , S los símbolos estadísticos de "Numero de casos", "Media aritmética", "Desviación estandar", y "Error estandar", respectivamente.

Basados en los datos muestrales anteriores podemos calcular los datos poblacionales para una seguridad del 99 % aplicando...

Valor medio= Media \pm 3.17 * S

siendo

3.17 el valor de la t de Student para $(N-1)=10$ grados de libertad. De este modo obtenemos ...

TAP = 2.311 \pm 0.22 SEG

TPI = 2.36 \pm 0.25 "

TRC = 5.25 \pm 0.31 "

FP = 66.18 \pm 1.71 %

5...2. GRUPO NUMERO DOS (ARTERIA PINZADA)

Conejo numero	TAP	TPI	FP
12	4.00	1.00	82
13	4.50	0.50	85
14	4.25	0.25	87
15	4.25	0.25	76
16	4.00	0.75	80
17	3.75	0.25	80
18	4.50	0.25	88

De los datos anteriores obtenemos ...

Variable	N	\bar{x}	σ	S
TAP	7	4.17	0.27	0.11
TPI	7	0.46	0.30	0.11
FP	7	82.6	4.31	1.63

Siguiendo un procecer de cálculo similar al anterior obtenemos unos valores poblacionales de ...

156

TAP = 4.15 +/- 0.40 SEG

TPI = 0.46 +/- 0.40 "

FP = 82.5 +/- 6.04 %

5.1.3. GRUPO NUMERO TRES (PORTA PINZADA)

Conejo numero	TAP	TPI	FP
19	2.50	2.25	35
20	2.25	2.00	30
21	2.25	2.25	34
22	3.00	1.75	27
23	2.75	2.50	31
24	2.75	2.50	45

De lo anterior deducimos ...

Variable	N	\bar{x}	σ	S
TAP	6	2.58	0.30	0.12
TPI	6	2.20	0.29	0.11
FP	6	33.6	6.25	2.55

Resultando unos valores medios poblacionales de ...

158

TAP = 2.50 +/- 0.48 SEG

TPI = 2.20 +/- 0.44 "

FP = 33.6 +/- 10.2 %

5.1.4. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS RESULTADOS DE LOS TRES GRUPOS.

En un estudio comparativo entre los distintos grupos en función de sus medias, conocidas las varianzas poblacionales, hemos obtenidos los siguientes resultados.

Estudio comparativo variable "TAP"

Grupo	\bar{x} I	\bar{x} II	σ I	σ II	Sd	p
1/2	2.31	4.17	0.22	0.27	0.11	<0.001
1/3	2.31	2.58	0.22	0.30	0.12	0.02
2/3	4.17	2.58	0.27	0.30	0.16	<0.001

Estudio comparativo variable "TPI"

Grupo	\bar{x} I	\bar{x} II	σ I	σ II	Sd	p
1/2	2.36	0.46	0.28	0.30	0.14	<0.001
1/3	2.36	2.21	0.28	0.29	0.14	0.15
2/3	0.46	2.21	0.30	0.24	0.16	<0.001

Estudio comparativo variable "FP"

Grupo	\bar{x} I	\bar{x} II	σ I	σ II	Sd	p
1/2	66.2	82.6	1.72	4.31	1.43	<0.001
1/3	66.2	33.7	1.72	6.25	1.96	<0.001
2/3	82.6	33.7	4.31	6.25	2.93	<0.001

Siendo \bar{x} I y \bar{x} II las medias de los grupos que figuran en primero o segundo lugar en la columna correspondiente a "Grupo" y σ I y σ II, las desviaciones correspondientes a dichos primero y segundo "grupos."

5.1.4.1. DISCUSION

De la observación de los resultados anteriores podemos obtener las siguientes reflexiones.

1) El TPI hepático obtenido en el grupo tres (porta pinzada) tiene un valor de 2.20 ± 0.44 , sensiblemente igual al TPI obtenido habitualmente a partir de las curvas renal o esplénica, cuyo valor en el grupo uno (normales) es de 2.36 ± 0.25 , lo que satisface la primera de las premisas que enunciamos anteriormente. (El punto de máxima actividad arterial hepática coincide con el de máxima actividad renal o esplénica).

2) El TRC obtenido en el grupo uno es de 5.25 ± 0.31 valor que es aproximadamente igual al doble del TPI del mismo grupo, lo que en otras palabras viene a significar que la recirculación no comienza hasta completarse la primera circulación portal, lo que cumple con la segunda de las premisas enunciadas. (La

recirculación arterial no se produce antes de que la actividad portal llegue a su máximo).

3) El TAP apreciado en el grupo dos, 4.15 ± 0.40 es aproximadamente igual a la suma de TAP + TPI del grupo uno, significando que la actividad que accede al hígado via porta lo hace aproximadamente a la vez que se llega al máximo de la actividad que accede via arterial, tercera de las premisas. (la actividad portal accede no antes de que la actividad arterial sea maxima).

4) Observando el estudio comparativo de la variable TAP podemos percatarnos de que el efecto producido por el pinzamiento de la arteria hepática, retraso de TAP en grupo dos, es perfectamente detectado con niveles de significación muy altos en la comparación 1/2 y 2/3.

5) Observando la variable TPI podemos comprobar que hay un acortamiento de dicha variable claramente significativo en la comparación 1/2 y 2/3, acortamiento

que es consecuencia del alargamiento del TAP al que acabamos de referirnos

6) En el estudio comparativo de las fracciones portales podemos comprobar que el método es capaz de detectar las modificaciones hemodinámicas impuestas con un altísimo grado de significación estadística.

A primera vista sorprende el resultado de 33.7 como valor medio de componente portal en los animales a los que se les pinzó la porta. Sin embargo en un grupo, que por su limitado número de elementos no reflejamos en este trabajo y a los que se les pinzó la arteria mesentérica superior y la vena esplénica a nivel del hilio esplénico, obtuvimos cifras de fracción portal de $5.25 \pm 1.25 \%$.

Los argumentos anteriores permiten establecer que el método empleado es capaz de calcular las fracciones porcentuales de la perfusión hepática arterial y portal

y que dicho cálculo se ajusta de una manera aceptable a las modificaciones hemodinámicas impuestas con manipulaciones quirúrgicas.

Los valores obtenidos en el grupo control son muy similares a los obtenidos con otros métodos de cálculo, ya mencionados en la introducción de este trabajo. Ver apartado 1.3.3.

5.2. EXPERIMENTACION CLINICA

A continuación exponemos los resultados obtenidos en cada uno de los grupos de pacientes que establecimos con anterioridad.

5.2.1. RESULTADOS Y COMENTARIOS AL GRUPO UNO

Listado de pacientes que integran el grupo uno, de control, con expresión de su sexo, edad, trazador y de los parámetros característicos obtenidos del procesamiento del registro actividad/tiempo.

PACIENTE	Sx	Ed	TAP	TPI	TRC	TMT	FP	TRZ
No 1	Va	79	8.0	8.0	20	10.0	71	PYP
2	Va	15	5.0	10.0	22	12.0	72	HEM
3	Va	59	6.5	6.5	21	8.5	67	PYP
4	Mu	70	6.0	6.0	19	8.0	55	PYP
5	Mu	24	7.0	7.5	23	9.5	68	PYP
6	Va	37	8.0	10.0	21	12.0	52	PYP
7	Va	78	6.0	8.5	18	10.5	52	PYP
8	Mu	70	9.0	7.5	24	9.5	55	HEM
9	Mu	64	4.0	8.5	21	10.5	68	PYP
10	Mu	30	5.5	5.5	20	7.5	73	PYP
11	Va	72	10.5	11.0	21	13.0	51	HEM
12	Va	68	10.5	9.0	22	11.0	63	PYP
13	Va	20	7.0	6.5	21	8.5	54	PYP
14	Va	20	4.5	8.0	22	10.5	51	PYP
15	Va	24	9.5	9.0	23	11.0	72	PYP
16	Mu	26	7.5	6.5	19	8.5	63	PYP
17	Mu	41	8.0	10.5	18	12.5	58	PYP
18	Va	20	7.0	7.0	22	9.0	55	PYP
19	Va	66	9.0	10.0	21	12.0	49	PYP
20	Mu	61	5.0	10.0	21	12.0	66	PYP
21	Mu	76	11.5	10.0	22	12.0	73	PYP
22	Va	68	7.0	13.5	21	15.5	68	PYP
23	Mu	41	7.0	7.5	23	9.5	58	PYP
24	Mu	70	7.5	11.5	18	13.5	61	PYP
25	Mu	59	7.5	4.0	22	6.0	54	PYP
26	Mu	47	6.0	5.0	20	7.0	54	PYP
27	Va	65	11.0	9.5	24	11.5	60	DTPA
28	Mu	53	5.0	7.0	18	9.0	64	PYP
29	Mu	53	5.5	7.5	21	9.5	53	PYP
30	Mu	65	6.5	9.5	21	11.5	53	DTPA
31	Va	25	6.5	5.5	21	7.5	74	DTPA

Siendo Sx la abreviatura de Sexo
 Ed " " " "
 TAP Parámetro ya definido.
 TPI " " "
 TRC " " "
 TME " " "
 FP " " "
 TRZ Abreviatura de trazador empleado.

De estos datos básicos hemos obtenido los siguientes datos estadísticos característicos:

Sexo Varones ... 15 pacientes

Hembras ... 16 "

Edad comprendida entre 15 y 79 años

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	31	7.27	1.94	0.35	26.73
TPI	31	8.39	2.10	0.38	25.04
TRC	31	20.6	1.99	0.36	9.66
TMT	31	10.34	2.10	0.37	20.30
FP	31	60.87	8.02	1.46	13.18

Operando como lo hicimos anteriormente podemos deducir unos datos poblacionales con una seguridad del 99 %

TAP= 7.27 +/- 0.76 SEG

TPI= 8.39 +/- 1.05 "

TRC=20.60 +/- 0.99 "

TMT=10.34 +/- 1.51 "

FP =60.87 +/- 4.02 %

5.2.1.1. INFLUENCIA DEL SEXO EN LOS RESULTADOS

GRUPO UNO

PACIENTES VARONES

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	15	7.76	1.99	0.51	25.7
TPI	15	8.83	2.02	0.52	22.9
TRC	15	21.33	1.34	0.34	6.30
TMT	15	10.63	2.14	0.55	20.1
FP	15	62.13	9.23	2.38	14.86

GRUPO UNO PACIENTES MUJERES

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	16	6.81	1.83	0.45	26.90
TPI	16	7.75	2.12	0.53	27.30
TRC	16	20.62	1.89	0.47	9.17
TMT	16	10.06	2.09	0.52	20.13
FP	16	61.00	7.02	1.75	11.51

Estableciendo una comparación de medias para cada una de las variables obtenemos ...

Variable	\bar{x}_V	\bar{x}_M	$\bar{x}_V - \bar{x}_M$	Sd	p
TAP	7.76	6.81	0.95	0.68	NS
TPI	8.83	7.75	1.08	0.74	NS
TRC	21.33	20.62	0.70	0.59	NS
TMT	10.63	10.06	0.56	0.76	NS
FP	62.13	61.00	1.13	2.43	NS

... siendo \bar{x}_V la abreviatura de Media de varones y \bar{x}_M la correspondiente de mujeres etc.

De lo anterior deducimos que en ninguna de las variables se comprueban diferencias estadísticamente significativas dependientes del sexo.

5.2.1.2. INFLUENCIA DE LA EDAD

En cuando al posible influjo de la edad en los resultados obtenidos, hemos dividido los pacientes en tres grupos de edades; a) Menores de 20 años, b) entre 20 y 40 años y c) mayores de 40 años, de los que exponemos a continuación los resultados.

GRUPO UNO MENORES DE 21 AÑOS a)

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	4	6.00	1.47	0.73	21.24
TPI	4	8.00	1.58	0.79	19.76
TRC	4	21.75	0.50	0.25	2.29
TMT	4	10.00	1.58	0.79	15.81
FP	4	58.00	9.48	4.74	16.35

GRUPO UNO EDADES ENTRE 21 Y 40 AÑOS b)

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	6	7.33	1.36	0.55	18.63
TPI	6	7.33	1.86	0.76	25.38
TRC	6	21.16	1.60	0.65	7.58
TMT	6	9.33	1.86	0.76	18.21
FP	6	67.00	8.39	3.42	12.52

GRUPO UNO EDADES SUPERIORES A 40 AÑOS c)

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	21	7.50	2.12	0.46	28.28
TPI	21	8.59	2.25	0.49	26.18
TRC	21	20.76	1.81	0.39	8.73
TMT	21	10.59	2.25	0.49	21.24
FP	21	61.66	7.66	1.67	12.42

Hacemos una comparación de las medias de las distintas variables en los tres grupos de edades, tal como se señala a continuación.

Comparación Variable TAP

Grupos	\bar{x} I	\bar{x} II	$\bar{x}I-\bar{x}II$	Sd	p
a/b	6.0	7.33	1.33	0.90	NS
a/c	6.0	7.5	1.5	1.11	NS
b/c	7.33	7.5	0.16	0.9	NS

Comparacion Variable TPI

Grupos	\bar{x} I	\bar{x} II	$\bar{x}I-\bar{x}II$	Sd	p
a/b	8.0	7.33	0.66	1.13	NS
a/c	8.0	8.59	0.59	1.18	NS
b/c	7.33	8.59	1.26	1.0	NS

Comparación variable TRC

Grupos	\bar{x} I	\bar{x} II	$\bar{x}_I - \bar{x}_{II}$	Sd	p
a/b	21.75	21.16	0.58	0.84	NS
a/c	21.75	20.76	0.98	0.92	NS
b/c	21.16	20.76	0.40	0.82	NS

Comparación variable TMT

Grupos	\bar{x} I	\bar{x} II	$\bar{x}_I - \bar{x}_{II}$	Sd	p
a/b	10.0	9.33	0.66	1.13	NS
a/c	10.0	10.59	0.59	1.18	NS
b/c	9.33	10.59	1.26	1.0	NS

Comparación de medias variable FP

Grupos	\bar{x} I	\bar{x} II	$\bar{x} I - \bar{x} II$	Sd	p
a/b	58.0	67.0	9	5.69	NS
a/c	58.0	61.66	3.66	4.32	NS
b/c	67.0	61.66	5.33	3.61	NS

De lo anterior deducimos que no hay influencia en ninguna de las variables en relación a la edad de los pacientes. Recordamos que utilizamos una probabilidad de error menor del 1 %.

5.2.1.3. INFLUENCIA DEL TRAZADOR EMPLEADO

Por fin, en este primer grupo, de pacientes normales, vamos a observar si se producen modificaciones significativas dependientes del trazador empleado. En este caso el estudio lo circunscribimos a la variables TMT y FP que son realmente las que pudieran oscilar, ya que el resto de las variables son meramente de significado hemodinámico y obviamente no vamos a observar ninguna variación que no hayamos observado antes.

GRUPO UNO TRAZADOR HEMATIES h)

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
FP	3	59.33	11.15	6.43	18.79
TMT	3	11.5	1.80	1.04	15.67

GRUPO UNO TRAZADOR DTPA d)

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
FP	3	62.33	10.69	6.17	17.15
TMT	3	10.16	2.30	1.33	22.71

GRUPO UNO TRAZADOR PYROFOSFATO p)

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
FP	25	60.88	7.74	1.54	12.22
TMT	25	10.14	2.15	0.43	21.28

Haciendo con estos datos un estudio comparativo

entre las medias de las distintas variables tenemos ...

Comparacion variable FP

Grupos	\bar{x} I	\bar{x} II	$\bar{x}I-\bar{x}II$	Sd	p
h/d	59.33	62.33	3.83	8.91	NS
h/p	59.33	60.88	1.54	4.92	NS
d/p	62.33	60.88	1.45	4.89	NS

Comparacion variable TMT

Grupos	\bar{x} I	\bar{x} II	$\bar{x}I-\bar{x}II$	Sd	p
h/d	11.5	10.16	1.33	1.69	NS
h/p	11.5	10.14	1.36	1.30	NS
d/p	10.16	10.14	0.02	1.32	NS

5.2.1.4. COMENTARIOS

Teniendo en cuenta todos los datos anteriores queremos hacer los siguientes comentarios referidos, siempre, al grupo de pacientes sin patología

1) Los valores medios normales de las distintas variables son:

TAP ...	7.27	+/-	0.96	segundos
TPI ...	8.39	+/-	1.05	"
TRC ...	20.6	+/-	0.99	"
TMT ...	10.3	+/-	1.51	"
FP ...	60.9	+/-	4.02	%

2) Ninguna de las variables modifica sus valores medios normales en función del sexo.

3) No hay diferencia estadísticamente significativa en los valores obtenidos en los distintos grupos de edad. La Fracción portal se encuentra en los límites de la significación estadística al comparar los grupos de pacientes de menos de 20 años y los mayores de 40, sugiriendo una influencia en dicha variable al nivel de significación de $p=0.07$. (Ver planteamiento estadístico).

4) No hemos encontrado diferencias significativas en relación a los distintos trazadores empleados.

Por lo anterior, a partir de aquí obviaremos toda indicación a edad, sexo o trazador empleado, centrandó nuestra atención en el resto de las variables

101

contempladas.

5.2.2. RESULTADOS Y COMENTARIOS AL GRUPO NUMERO DOS

Listado de pacientes que componen este grupo.
Recordamos que está integrado por pacientes sin
patología hepática a los que se les realizó la prueba
tras la ingesta de una comida estandar.

Paciente	TAP	TPI	TMT	FP
No 1	9.0	7.5	13.01	64
2	4.5	6.0	12.04	64
3	9.5	7.5	11.53	70
4	7.0	9.5	11.60	75
5	4.0	9.5	11.43	75
6	7.0	8.5	11.52	58
7	3.5	5.5	11.47	74
8	8.5	12.5	11.59	69
9	3.0	6.0	11.33	80
10	5.5	7.0	11.30	74
11	6.5	6.5	11.24	68
12	7.0	8.0	11.24	79
13	4.5	6.0	11.41	73

Con estos datos podemos obtener los parámetros estadísticos característicos del grupo.

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	13	6.12	2.13	0.59	34.8
TPI	13	7.69	1.95	0.54	23.4
TMT	13	11.59	0.47	0.13	4.1
FP	13	71.00	6.32	1.75	8.9

Con estos datos obtenemos los valores medios poblacionales siguientes.

TAP ... 6.11 +/- 1.79 Seg

TPI ... 7.69 +/- 1.65 "

TMT ... 11.59 +/- 0.39 "

FP ... 71.00 +/- 5.33 %

para un coeficiente de seguridad del 99%.

5.2.3. RESULTADOS Y COMENTARIOS AL GRUPO NUMERO TRES

Recordemos que el grupo numero tres esta integrado por portadores de patologia tumoral sin afectación hepática. El objeto de este grupo es comparar sus resultados con los del grupo numero cuatro compuesto por pacientes portadores de tumores hepáticos.

El listado del grupo tres se muestra en la pagina siguiente.

Con dichos datos podemos obtener los parámetros estadísticos que se muestran a continuación de dicho listado, así como los datos poblacionales.

	Paciente	IAP	TPI	TMT	FP
No	1	7.5	8.0	9.5	72
	2	5.5	7.5	9.5	66
	3	11.0	7.0	10.03	55
	4	7.0	7.5	10.36	52
	5	8.0	9.5	10.71	46
	6	4.5	4.5	11.73	57
	7	9.0	8.5	12.08	50
	8	7.0	8.0	12.00	49
	9	5.0	10.0	11.80	63
	10	9.5	9.0	11.79	47
	11	11.5	9.0	11.80	77
	12	4.0	11.5	11.90	65
	13	7.5	11.0	13.25	60
	14	7.0	7.0	13.03	47
	15	9.0	8.0	12.88	61
	16	5.5	7.0	11.31	52
	17	12.0	11.0	11.81	52
	18	8.0	8.0	11.72	64
	19	5.5	7.5	11.60	53
	20	5.0	9.0	11.42	60
	21	8.8	7.8	11.38	54

Con estos datos podemos obtener los parámetros estadísticos básicos siguientes.

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	21	7.51	2.29	0.50	30.5
TPI	21	8.39	1.42	0.35	19.3
TMT	21	11.50	1.01	0.22	8.83
FP	21	57.23	8.44	1.84	14.75

Obteniéndose los valores medios poblacionales siguientes.

TAP ... 7.51 +/- 1.41 Seg
 TPI ... 8.39 +/- 0.99 "
 TMT ... 11.50 +/- 0.62 "
 FP ... 57.23 +/- 5.20 %

Datos calculados para un coeficiente de seguridad del 99 %.

5.2.4. RESULTADOS Y COMENTARIOS AL GRUPO NUMERO CUATRO

Recordamos que el grupo cuarto está integrado por pacientes portadores de patología tumoral primitiva o metastásica hepática.

El listado del grupo es el siguiente.

Paciente	TAP	TPI	TMT	FP
No 1	11.0	10.0	12.14	40
2	8.5	9.5	11.79	39
3	9.5	6.0	11.70	56
4	6.0	8.5	11.98	25
5	7.5	7.5	11.95	36
6	5.5	14.5	12.04	32
7	8.5	7.0	11.93	55
8	9.0	9.5	12.01	13
9	10.0	12.5	14.68	57
10	7.0	7.0	13.84	45
11	9.0	7.0	12.80	44
12	8.5	8.0	11.51	39
13	9.0	4.5	11.26	32

Con los datos anteriores obtenemos los parámetros estadísticos básicos siguientes.

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	13	8.38	1.54	0.42	18.4
TPI	13	8.57	2.68	0.74	31.3
TMT	13	12.27	0.96	0.26	7.84
FP	13	39.46	12.89	3.49	31.94

Obteniéndose unos valores medios poblacionales de ...

TAP ... 8.38 +/- 1.28 SEG
 TPI ... 8.57 +/- 2.25 "
 TMT ... 12.28 +/- 0.82 "
 FP ... 39.46 +/- 10.67 %

Datos calculados para un coeficiente de seguridad del 99%.

5.2.5. RESULTADOS Y COMENTARIOS AL GRUPO NUMERO CINCO

Recordamos que el grupo cinco estaba integrado por pacientes diagnosticados de hepatitis viral en fase aguda.

Los datos de las cuatro variables que venimos manejando se expresan en el siguiente listado

Paciente	TAP	TPI	TMT	FP
No 1	8.00	8.5	11.77	45
2	11.00	8.5	11.29	35
3	7.00	6.5	11.37	35
4	7.50	8.5	11.67	43
5	8.25	7.75	10.68	38
6	8.50	8.50	11.45	36
7	7.50	7.25	10.36	45
8	8.25	8.00	10.87	41
9	11.00	8.25	12.00	39
10	11.00	8.50	11.38	42
11	11.00	8.50	11.32	48
12	10.00	8.50	11.98	42
13	12.00	8.75	11.78	30
14	5.00	6.00	11.38	45
15	13.00	12.00	12.61	38

Al igual que hicimos en grupos anteriores obtenemos los datos básicos siguientes:

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	15	9.26	2.17	0.56	22.6
TPI	15	8.27	1.30	0.33	15.3
TMT	15	11.46	0.55	0.14	4.9
FP	15	40.13	4.87	1.25	12.2

Obteniendose unos valores medios poblacionales de ...

TAP ... 9.26 +/- 1.65 SEG
 TPI ... 8.27 +/- 0.97 "
 TMT ... 11.46 +/- 0.41 "
 FP ... 40.13 +/- 3.68 %

5.2.6. RESULTADOS Y COMENTARIOS AL GRUPO SEIS

Los datos obtenidos en los pacientes que integran el grupo seis, que recordamos, era pacientes portadores de hepatopatías de evolución crónica sin signos de hipertensión portal, son los siguientes:

Paciente	TAP	TPI	TMT	FP
No 1	8.00	8.00	11.87	53
2	8.00	8.00	11.75	54
3	9.00	11.00	13.04	60
4	6.50	6.50	13.29	56
5	7.00	8.00	12.56	49
6	7.00	4.00	12.74	52
7	12.00	9.50	12.74	54
8	7.00	8.50	12.72	53
9	9.00	9.00	12.71	51
10	8.50	9.00	13.12	60
11	5.00	8.50	13.00	50
12	6.00	10.50	13.21	60
13	6.00	10.50	11.37	49

De los datos anteriores obtenemos los siguientes parámetros estadísticos:

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	13	7.61	1.79	0.49	23.50
TPI	13	8.53	1.84	0.51	21.60
TMT	13	12.62	0.59	0.16	4.74
FP	13	54.07	4.00	1.11	7.41

Obteniendo unos valores medios poblacionales de

...

TAP	...	7.61	+/-	1.47	SEG
TPI	...	8.53	+/-	1.53	"
TMT	...	12.62	+/-	0.48	"
fp	...	54.07	+/-	3.34	%

Datos calculados para un coeficiente de seguridad del 99%.

5.2.7. RESULTADOS Y COMENTARIOS AL GRUPO SIETE

Mostramos a continuación el listado de resultados del grupo siete, que recordamos está integrado por pacientes con signos clínicos evidentes de hipertensión portal.

Paciente	TAP	TPI	TMT	FP
No 1	8.00	12.00	12.01	35
2	5.50	7.00	11.78	29
3	7.00	8.00	11.78	38
4	7.50	6.00	11.66	31
5	7.00	9.00	11.79	34
6	8.00	11.50	14.18	31
7	5.50	13.50	11.88	52
8	11.00	7.00	11.96	37
9	10.50	9.00	12.99	32
10	7.00	5.00	12.90	32
11	3.50	9.0	12.87	30
12	7.50	11.00	12.96	31
13	7.00	10.00	13.08	15
14	11.00	11.50	13.55	25
15	8.50	6.00	12.58	38
16	5.00	10.00	13.09	28
17	7.00	7.00	11.63	44
18	9.50	8.00	11.53	40

Con los datos anteriores podemos obtener los datos estadísticos básicos siguientes

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	18	7.55	2.03	0.47	26.9
TPI	18	8.91	2.37	0.55	26.6
TMT	18	12.45	0.77	0.18	6.21
FP	18	33.44	7.87	1.85	23.5

Obteniendo unos valores medios poblacionales de ...

TAP	...	7.55	+/-	1.38	SEG
TPI	...	8.91	+/-	1.61	"
TMT	...	12.45	+/-	0.51	"
FP	...	33.44	+/-	5.32	%

Datos calculados para un coeficiente de seguridad del 99 %.

5.2.8. RESULTADOS Y COMENTARIOS AL GRUPO OCHO

Recordamos que este grupo está integrado por dos pacientes, que deben considerarse un subgrupo del anterior, pero que por su relevancia clínica hemos querido estudiar como casos límite en la Hipertensión Portal.

Paciente	TAP	TPI	TMT	FP	
No	1	5.00	15.00	16.60	26
	2	6.00	8.00	11.88	14

Con las reservas que desde el punto de vista estadístico hay que imponer, dado lo reducido del grupo, calculamos los parámetros estadísticos básicos siguientes.

Variable	N	\bar{x}	σ	S	CV
TAP	2	5.50	0.70	0.50	12.8
TPI	2	11.50	4.94	3.50	43.1
TMT	2	14.24	3.33	2.36	23.4
FP	2	20.00	8.48	6.00	42.4

Con unos valores medios poblacionales de ...

TAP ... 5.50 +/- 4.96 Seg
 TPI ... 11.50 +/- 34.70 "
 TMT ... 14.24 +/- 23.38 "
 FP ... 20.00 +/- 59.52 %

Para un coeficiente de seguridad del 99%.

Como podemos comprobar el escaso numero de

pacientes de este grupo impide obtener unos datos poblacionales correctos, apreciándose una variaciones muy amplias en dichos datos.

5.2.9. COMENTARIOS A LOS RESULTADOS DE LOS GRUPOS UNO A OCHO

Para poder evaluar las posibles diferencias en los resultados obtenidos en los distintos grupos , hemos hecho un análisis comparativo de las medias de los mismos tal y como exponemos en los siguientes cuadros, estudiando variable por variable.

En la columna señalada como "grupo", se indica la pareja de grupos entre los que se efectua la comparación.

El resto de las columnas indican el valor de las medias, la diferencias de las mismas, su error estandar, los grados de libertad y la probabilidad de error con que la diferencia de medias es estadísticamente significativa. La abreviatura NS indica, la ausencia de significación estadística en la comparación de medias. La presencia de un asterisco tras NS significa que esta en los límites de la significación estadística.



5.2.9.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS DE LA VARIABLE TAP

GRUPOS	\bar{x} I	\bar{x} II	$\bar{x} I - \bar{x} II$	Sd	v	p
1 / 2	7.27	6.11	1.15	0.67	42	NS
1 / 3	7.27	7.51	0.24	0.60	50	NS
1 / 4	7.27	8.38	1.11	0.62	42	NS
1 / 5	7.27	9.25	1.98	0.65	44	0.01
1 / 6	7.27	7.61	0.34	0.64	42	NS
1 / 7	7.27	7.55	0.28	0.59	47	NS
1 / 8	7.27	5.50	1.77	1.42	31	NS
2 / 3	6.11	7.51	1.39	0.81	32	NS
2 / 4	6.11	8.38	2.26	0.76	24	0.01
2 / 5	6.11	9.25	3.13	0.84	26	0.01
2 / 6	6.11	7.61	1.50	0.80	24	NS
2 / 7	6.11	7.55	1.44	0.78	29	NS
2 / 8	6.11	5.50	0.61	1.63	13	NS
3 / 4	7.51	8.38	0.87	0.74	32	NS
3 / 5	7.51	9.25	1.74	0.78	34	NS *
3 / 6	7.51	7.61	0.10	0.77	32	NS
3 / 7	7.51	7.55	0.04	0.71	37	NS
3 / 8	7.51	5.50	2.01	1.70	21	NS
4 / 5	8.38	9.25	0.87	0.75	26	NS
4 / 6	8.38	7.61	0.76	0.68	24	NS
4 / 7	8.38	7.55	0.82	0.69	29	NS
4 / 8	8.38	5.50	2.88	1.19	13	NS *
5 / 6	9.25	7.61	1.63	0.78	26	NS *
5 / 7	9.25	7.55	1.69	0.75	31	NS *
5 / 8	9.25	5.50	3.75	1.65	15	NS *
6 / 7	7.61	7.55	0.06	0.72	29	NS
6 / 8	7.61	5.50	2.11	1.37	13	NS
7 / 8	7.55	5.50	2.05	1.52	18	NS

5.2.9.2. ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS DE LA VARIABLE TPI

GRUPOS	\bar{x} I	\bar{x} II	\bar{x} I - \bar{x} II	Sd	v	p
1 / 2	8.39	7.69	0.70	0.69	44	NS
1 / 3	8.39	8.30	0.08	0.58	49	NS
1 / 4	8.39	8.57	0.18	0.76	44	NS
1 / 5	8.39	8.26	0.12	0.60	46	NS
1 / 6	8.39	8.33	0.06	0.70	43	NS
1 / 7	8.39	8.94	0.55	0.65	49	NS
1 / 8	8.39	11.50	3.10	1.76	33	NS
2 / 3	7.69	8.30	0.61	0.68	29	NS
2 / 4	7.69	8.57	0.88	0.95	24	NS
2 / 5	7.69	8.26	0.57	0.64	26	NS
2 / 6	7.69	8.33	0.64	0.64	23	NS
2 / 7	7.69	8.94	1.25	0.82	29	NS
2 / 8	7.69	11.50	3.80	2.09	13	NS
3 / 4	8.30	8.57	0.27	0.81	29	NS
3 / 5	8.30	8.26	0.04	0.55	31	NS
3 / 6	8.30	7.69	0.61	0.68	29	NS
3 / 7	8.30	8.94	0.63	0.70	34	NS
3 / 8	8.30	11.50	3.19	1.76	18	NS
4 / 5	8.57	8.26	0.31	0.81	26	NS
4 / 6	8.57	8.33	0.24	0.96	23	NS
4 / 7	8.57	8.94	0.36	0.94	29	NS
4 / 8	8.57	11.50	2.92	2.51	13	NS
5 / 6	8.26	8.33	0.06	0.62	25	NS
5 / 7	8.26	8.94	0.67	0.70	31	NS
5 / 8	8.26	11.50	3.23	1.68	15	NS
6 / 7	8.33	8.94	0.61	0.83	28	NS
6 / 8	8.33	11.50	3.16	2.08	12	NS
7 / 8	8.94	11.50	2.55	2.14	18	NS

5.2.9.3. ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS DE LA VARIABLE TMT

GRUPOS	\bar{x} I	\bar{x} II	\bar{x} I - \bar{x} II	Sd	v	p
1 / 2	11.26	11.59	0.33	0.26	42	NS
1 / 3	11.26	11.51	0.24	0.26	50	NS
1 / 4	11.26	12.28	1.02	0.30	42	0.001
1 / 5	11.26	11.52	0.26	0.24	44	NS
1 / 6	11.26	12.62	1.36	0.26	42	0.001
1 / 7	11.26	12.46	1.19	0.25	47	0.001
1 / 8	11.26	14.24	2.98	0.88	31	0.001
2 / 3	11.59	11.51	0.08	0.31	32	NS
2 / 4	11.59	12.28	0.68	0.31	24	NS *
2 / 5	11.59	11.52	0.06	0.18	26	NS
2 / 6	11.59	12.62	1.03	0.22	24	0.001
2 / 7	11.59	12.46	0.86	0.25	29	0.01
2 / 8	11.59	14.24	2.64	1.05	13	NS *
3 / 4	11.51	12.28	0.77	0.36	32	NS *
3 / 5	11.51	11.52	0.02	0.29	34	NS
3 / 6	11.51	12.62	1.11	0.32	32	0.001
3 / 7	11.51	12.46	0.95	0.30	37	0.01
3 / 8	11.51	14.24	2.73	1.07	21	NS *
4 / 5	12.28	11.52	0.75	0.29	26	NS *
4 / 6	12.28	12.62	0.34	0.32	24	NS
4 / 7	12.28	12.46	0.17	0.32	29	NS
4 / 8	12.28	14.24	1.96	1.23	13	NS
5 / 6	11.52	12.62	1.10	0.21	26	0.001
5 / 7	11.52	12.46	0.93	0.23	31	0.001
5 / 8	11.52	14.24	2.71	0.98	15	NS *
6 / 7	12.62	12.46	0.16	0.26	29	NS
6 / 8	12.62	14.24	1.61	1.09	13	NS
7 / 8	12.46	14.24	1.78	1.01	18	NS

5.2.9.4. ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIAS DE LA VARIABLE FP

GRUPOS	\bar{x} I	\bar{x} II	\bar{x} I - \bar{x} II	Sd	v	p
1 / 2	60.87	71.00	10.12	2.55	42	0.001
1 / 3	60.87	57.23	3.63	2.36	50	NS
1 / 4	60.87	39.46	21.40	3.25	42	0.001
1 / 5	60.87	40.13	20.73	2.29	44	0.001
1 / 6	60.87	54.07	6.79	2.39	42	0.01
1 / 7	60.87	33.44	27.42	2.41	47	0.001
1 / 8	60.87	20.00	40.87	6.06	31	0.001
2 / 3	71.00	57.23	13.76	2.80	32	0.001
2 / 4	71.00	39.46	31.53	4.07	24	0.001
2 / 5	71.00	40.13	30.86	2.19	26	0.001
2 / 6	71.00	54.07	16.93	2.16	24	0.001
2 / 7	71.00	33.44	37.55	2.73	29	0.001
2 / 8	71.00	20.00	51.00	5.42	13	0.001
3 / 4	57.23	39.46	17.77	3.72	32	0.001
3 / 5	57.23	40.13	17.10	2.49	34	0.001
3 / 6	57.23	54.07	3.16	2.57	32	NS
3 / 7	57.23	33.44	23.79	2.69	37	0.001
3 / 8	57.23	20.00	37.23	6.54	21	0.001
4 / 5	39.46	40.13	0.67	3.65	26	NS
4 / 6	39.46	54.07	14.61	3.81	24	0.001
4 / 7	39.46	33.44	6.17	3.81	29	NS
4 / 8	39.46	20.00	19.46	9.90	13	NS
5 / 6	40.13	54.07	13.94	1.76	26	0.001
5 / 7	40.13	33.44	6.68	2.40	31	0.01
5 / 8	40.13	20.00	20.13	4.34	15	0.001
6 / 7	50.07	33.44	20.63	2.45	29	0.001
6 / 8	50.07	20.00	34.07	3.95	13	0.001
7 / 8	33.44	20.00	13.44	6.22	18	NS *

5.2.9.5. DISCUSION

De la observación de los cuadros comparativos anteriores podemos extraer algunas consecuencias interesantes.

5.2.9.5.1. VARIABLE TAP

En el cuadro comparativo de resultados de la variable TAP vemos que hay una diferencia significativa entre los resultados de los grupos 1/5, 2/4 y 2/5, que no son fáciles de explicar pues ya vimos anteriormente que no apreciábamos diferencias que pudieran ser achacables a edad, sexo o trazador. En cualquier caso, en nuestra opinión, el hecho de que TAP dependa de la observación,

por parte del operador, del osciloscopio de la cámara de escintilación, le da un cierto subjetivismo al resultado. Posiblemente esta es la única justificación.

5.2.9.5.2. VARIABLE TPI

La observación del cuadro comparativo de valores de la variable TPI nos permite apreciar que en ningún caso hay diferencias significativas entre los grupos. Ello es, por definición del concepto de TPI, perfectamente explicable. Es una variable "extrahepática" y por ello no debe modificarse con las variaciones de la fisiología hepática. Nos indica, por otra parte, una correcta valoración de las curvas renales o esplénicas y por tanto refuerza el significado de las variables FP y TMT.

5.2.9.5.3. VARIABLE FP

El cuadro comparativo de la variables FP nos permite varias reflexiones;

a) La fracción portal de la perfusión hepática de los pacientes normales (grupo uno) es significativamente diferente de la del resto, salvo la del grupo tres integrado por pacientes con patología tumoral extrahepática, que no deberían ver modificada la participación portal en el flujo hepático.

b) Observamos que la FP de los pacientes a los que se les realizó la prueba tras la ingesta de un desayuno, es significativamente mas alta que la del grupo control. El aumento es de un 17%, claramente significativa, pero de menor cuantía a la referida por otros autores siguiendo otros métodos de calculo; HOPKINSON B.R. AND SCHENK W.G. (1968), con medidores electromagnéticos de flujo y FLEMING J.S. (1983) y KARRAN S. (1985) con

radiocoloide.

c) El grupo seis, integrado por los pacientes con hepatopatías de evolución crónica muestran una moderada reducción de la fracción portal del flujo hepático, pero que es menos marcada que la del grupo siete integrado por los pacientes con hipertensión portal. Esto nos permite diferenciar dentro de las hepatopatías crónicas aquellas que cursan con o sin hipertensión portal.

d) Los valores de perfusión hepática portal obtenidos en los pacientes con trombosis portal, son claramente expresivos de la alteración hemodinámica hepática de los mismos.

5.2.9.5.4. VARIABLE TMT

De la observación del cuadro comparativo de los resultados del Tiempo medio de tránsito (TMT) obtenemos los siguientes detalles;

a) No hay diferencias significativas entre los grupos 1, 2 y 3 integrados, teóricamente, por pacientes libres de toda patología hepática. Podemos percatarnos de que pese a que hay diferencias en la cuantía del flujo portal, especialmente entre los grupos 1 y 2, no las hay en cuanto al tiempo medio de tránsito hepático, dando un nuevo matiz a la interpretación del valor de la FP. El TMT da una idea de la facilidad o dificultad con que la sangre atraviesa el lecho capilar hepático, de ahí que no haya diferencias entre los grupos 1, 2 y 3.

b) Tampoco hay diferencias entre estos tres grupos y el grupo número cinco integrado por pacientes con

hepatitis viral aguda, sugiriendo la integridad del lecho vascular hepático en las primeras fases del proceso inflamatorio.

c) Los grupos 4, 6, 7 y 8 muestran un moderado alargamiento del TMT que impide obtener diferencias entre ellos.

El alargamiento en el grupo cuatro es perfectamente explicable por la neoformación vascular que conlleva el crecimiento de masas tumorales intrahepáticas.

En conjunto llama la atención el hecho de que el TMT se alarga en los procesos de curso crónico, aun cuando no lleve aparejado una reducción de la fracción portal y por ello pudiera indicar una afectación precoz en el fisiologismo vascular hepático o una tendencia a la cronicidad de aquellas enfermedades que cursan con alargamiento del TMT.

**6. CARACTERISTICAS
DIAGNOSTICAS
DEL TEST**

6. **ESTUDIO DE LAS CARACTERISTICAS DIAGNOSTICAS DEL TEST**

Hemos comprobado cómo la Fracción portal de la perfusión hepática se afecta con relativa facilidad y cómo las cifras calculadas se solapan en una gran cantidad de procesos como expresión de la afectación de la vascularización hepática. Podríamos decir que el valor clínico de dicha prueba sería difícil de establecer.

Creemos que si estudiamos la capacidad de la prueba en dos situaciones muy determinadas podemos establecer, al menos parcialmente, dicho valor clínico.

Desde un principio todo el trabajo se centró en la posibilidad de estimar la afectación de la vascularización hepática mediante el cálculo de la fracción arterial y venosa de la perfusión hepática. Por ello nuestro primer objetivo es, establecer la capacidad

de la prueba para detectar la presencia de patología hepática. Para ello vamos a calcular la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo comparando, por un lado el grupo de pacientes normales, y por otro todos los demás grupos de pacientes que presentan cualquier tipo de patología hepática, es decir, los grupos cuatro, cinco, seis, siete y ocho.

Por otra parte queremos establecer la posibilidad de diagnosticar o excluir la presencia de hipertensión portal y así, hemos calculado sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo del conjunto formado por los pacientes normales y los integrantes de los grupos siete y ocho, portadores de hipertensión portal demostrada.

6.1. EL CALCULO DE LA FP COMO TEST DE SCREENING DE
PATOLOGIA HEPATICA

Tal como señalábamos anteriormente hemos estudiado el grupo de pacientes normales frente a todos los integrados por pacientes con patología hepática y así hemos considerado...

FP .- Falsos positivos, a los pacientes incluidos en el grupo de normales, cuyas fracciones porta son inferiores al valor establecido como mínimo normal, (56%). En total 23 pacientes.

VP .- Verdaderos positivos, a los pacientes integrados en los grupos patológicos (grupos 4, 5, 6, 7 y 8), cuya fracción porta fué inferior a 56%, que fueron un total de 53 pacientes.

FN .- Falsos Negativos, a los pacientes de los grupos patológicos con valores de fracción porta superior a 56%, que fueron un total de 6 pacientes.

VN .- Verdaderos negativos, a los pacientes normales con fracción porta superior a 56%; un total de 29.

Con los datos anteriores calculamos...

Sensibilidad	=	$VP/VP+FN$	=	89.8%
Especificidad	=	$VN/VN+FP$	=	55.7%
Valor predictivo positivo	=	$VP/VP+FP$	=	69.7%
Valor predictivo negativo	=	$VN/VN+FN$	=	82.8%

6.2 EL CALCULO DE LA FRACCION PORTAL COMO TEST
DIAGNOSTICO DE LA HIPERTENSION PORTAL

En esta ocasión hemos considerado exclusivamente los grupos de pacientes con signos clínicos evidentes de hipertensión portal (grupos 7 y 8) y los de pacientes libres de patología hepática (grupos 1,3,5 y 6). Queda excluido el grupo de pacientes normales numero dos por corresponder a una situación fisiológica distinta (post ingesta) del resto de los demás grupos. Así tenemos..

FP .-Falsos positivos, pacientes normales con fracciones porta inferiores a 39% que es el valor mas alto de la población de pacientes con hipertensión portal. Total de 6 pacientes.

VP .-Verdaderos positivos, pacientes con hipertensión portal y valores inferiores a 39%; diecisiete pacientes.

FN .- Falsos negativos, pacientes con hipertensión portal y cifras de fracción porta superior a 39%; un paciente.

VN .- Verdaderos negativos, pacientes sin patología hepática con fracción porta superior a 39%, 74 pacientes.

Con los datos anteriores obtenemos...

Sensibilidad	= 94.4%
Especificidad	= 92.5%
Valor predictivo positivo	= 73.9%
Valor predictivo negativo	= 98.6%

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

7.1. La modificación introducida por nosotros, en métodos previos de cálculo de las fracciones arterial y portal de la perfusión hepática, se ha demostrado capaz de ajustar una función gamma-variada a la primera porción de una curva de "primer paso", de un trazador intravascular, por la estructura hepática.

7.2. El método es capaz de distinguir los componentes arterial y portal de la perfusión hepática en márgenes de participación, de uno u otro de dichos componentes, que van del 15 al 85 por ciento.

7.3. La precisión del método se encuentra dentro de los límites habituales de pruebas biológicas, y similar a la apreciada valorando distintos métodos próximos en metodología.

- 7.4. En experimentación animal se comprobó, que el método de cálculo era capaz de valorar adecuadamente las modificaciones impuestas, quirúrgicamente, en la hemodinámica abdominal.
- 7.5. En los estudios realizados en pacientes normales pudimos comprobar que los resultados obtenidos por nosotros eran muy similares a los obtenidos por otros autores y publicados en la bibliografía internacional.
- 7.6. Los resultados obtenidos en los estudios realizados en pacientes normales permiten comprobar cómo factores tales como el sexo o el trazador empleado no influyen a la hora de valorar la contribución arterial o venosa de la perfusión hepática.
- 7.7. De la observación de resultados de los pacientes del grupo dos se deduce que la ingesta aumenta el componente portal de la perfusión hepática.

7.8. De la observación de los resultados de los grupos con distinta patología podemos deducir que:

7.8.1. a) La fracción porta de la perfusión hepática se modifica en los pacientes portadores de patología hepática.

7.8.2. b) El Tiempo medio de tránsito se afecta en pacientes con patología crónica hepática, incluso antes de mostrar modificaciones en la fracción porta.

7.9. La valoración de la fracción portal como test detector de patología hepática se muestra como prueba muy sensible pero poco específica. Sensibilidad 89%, especificidad 55%.

7.10 La valoración de la fracción portal como test diagnóstico de la hipertensión portal se muestra como muy sensible y suficientemente específico, con un valor predictivo negativo del 98.62 %, esto es la negatividad de la prueba excluye, prácticamente, la presencia de una hipertensión portal.

8. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

Ackerman N.B., Lien W.M., Silverman N.A., The blood supply of experimental liver metastases. III. The effects of acute ligation of hepatic artery or portal vein.

Surgery 1972; 7:636.

Ackerman J.J., Ewi C.S., Becker N.N., Shalwitz R.A., Deuterium Nuclear Magnetic Resonance measurements of blood flow and tissue perfusion employing $2H_2O$ as a freely diffusible tracer.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1978); 84:4099

Alpern M.B., Rubin J.M., Williams D.M., Capek P. Porta hepatitis: Duplex Doppler US with angiographic correlation
Radiology (1987); 162:53.

Arias J., Aller M.A., Lorente L., Duran H. Trasplante ortotópico de hígado en el cerdo: base experimental para su posterior realización en el ser humano.

Sandorama (1986); 1:23.

Azar M., Royal H.D., Parker J.A., Colodny G.M. Diagnostic yield of blood flow and blood pool studies of the liver. Proceedings of the 31st annual meeting of the American Society of Nuclear Medicine.

J.Nucl. Med. (1984); 25:p66.

Borzutzky C.A., and Turbiner E.H. The predictive value of hepatic artery perfusion scintigraphy.

J. Nucle. Med. (1985); 26:1153.

Bosch J., Mastal R., Kravetz D., Bruix J., Rigau J. Rodes J. Measurement of azigos venous blood flow in the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clinical and hemodynamic correlation in 100

patiens.

J. Hepatol. (1985); 1:125

Bradley S.E., Ingelfilger F.J., Bradley G.P. and Curry J.J. The estimation of hepatic blood flow in man.

J. Clin. Invest. (1945); 24:890.

Burcynski F.J., Greenway C.V. Hepatic blood flow; accuracy of estimation from galactose clearance in cats.

Can J. Physiol. Pharmacol. (1986); 64:1310.

Burton-Opitz R. The vascularity of the liver. II. The influence of the portal blood flow upon the flow in the hepatic artery.

Q. J. Exp. Physiol. (1911); 4:93.

Conway J.B., Popp J.A., Thurman R.G. Microcirculation in periportal and pericentral regions of lobule in perfused rat liver.

Am. J. Physiol. (1985); 249:449

Corbic M., Lebrech D., Le Dafniet M., Erlinger S. A new method to measure portal and hepatic blood flow using taurocholate in the rat.
Hepatology (1984); 4:112

Davenport R. The derivation of the gamma-variate relationship for tracer dilution curves.
J. Nucl. Med. (1983); 24:945.

Dobson E.L., Jones H.B. The behaviour of intravenously injected particulate material: its rate of disappearance from the blood stream as a measure of liver blood flow.
Act. Med. Scand. (1952); 144:273

Dusoulin C.L. and Hart H.R. Jr. MR Angiography. Society of Magnetic Resonance in Medicine. 5th Annual Meeting. Book of abstracts. (1986); 1095

Evans R.L. Two comments on the estimation of blood flow and central volume from dye dilution curves.

J. Appl. Physiol. (1959); 14:457.

Fardi M., Lyons K.P., Conroy R., Sarfeh I.J. and Rypins E.B. Proceedings of the 30th annual meeting of the Soc. Nucl. Med. ; J. Nucl Med (1983); 24:p47

Fleising J.S., Ackery D.M., Walmsley B.H. and Karran S.J. Scintigraphic estimation of arterial and portal blood supplies to the liver.

J. Nucl. Med. (1983); 24:1108

Fleising J.S., Humphries N.L., Karran S.J., Godard B.A. and Ackery D.M. In vivo assesment of hepatic-arterial and portal-venous components of liver perfusion: Concise communication.

J. Nucl. Med. (1981); 22:18

Gates G.F., and Dore E.K. Streamline flow in the human portal vein.

J. Nucl. Med. (1972); 14:79

Gonzalez - Fernandez J.M. Theory of the measurement of the dispersion of an indicator in indicator-dilution studies.

Circ. res. (1962); 10:409.

Goresky C.A. A linear method for determining liver sinusoidal and extravascular volumes.

Am J. Physiol. (1963); 204:626.

Goresky C.A. Hepatic circulation in health and disease. "Tracer behaviour in the hepatic microcirculation".

Wayne Lutt. Raven press. New York (1974); 25

Gotti E.M. Microsphere angiography of the liver.

J. Nucl. Med. (1978); 19:433.

Souza D.J., Coelho J.C., Schlegel J., Fisher J.D., Li Y.F., Moody F.G. Estimation of hepatic blood flow by hydrogen gas clearance.

Surgery (1986); 99:439.

Grisham J.W. and Nopanitaya W. Scanning electron microscopy of casts of hepatic microvesels: Review of methods and results. Hepatic circulation in health and disease.

Wayne Latt. Raven Press. New York. (1981).

Grondzewski J. Participation of arterial and portal drainage in the calculation of total hepatic blood flow in guinea pigs.

Microvasc. Res. (1980); 20:336.

Gur D., Good W.F., Herber D.L., Yonas H. Wozney P. Van Thiel D.H., Wolfson S.K.Jr. Blood flow mapping in the human liver by the xenon/CT method.
J. Comput. Assist. Tomogr. (1985); 9:447.

Gurli N.J., Reynolds D.G., Coon D. and Shirazi S.S.
Acute and chronic splanchnic blood flow responses to portocaval shunt in the normal dog.
Gastroenterology (1980); 78:1432.

Harrison F.A., Hills F., Paterson J.Y., Saunders R.C. The measurement of liver blood flow in conscious calves.
Q. J. Exp Physiol. (1986); 71:235.

Hartley H.O., The Modified Gauss-Newton Method for the fitting of non-linear regression functions by Least Squares.
Technometrics. (1961);3:269.

Hauser W., Atkins H.L., Nelson K.G. and Richards P.
Technetium 99m DTPA: a new radiopharmaceutical for brain
and kidney scanning.
Radiology (1970); 94:679.

Höfer R., Ogris E. and Pfeiffer G.
Splenoportoesintigraphy to demonstrate portosystemic
shunts.
J. Nucl. Med. (1968); 9:624

Hopkinson M.B., Worthington G., Schenk Jr. The
electromagnetic measurement of liver blood flow and
cardiac output in conscious dogs during feeding and
exercise. Surgery (1968); 63:970.

Huet P.M., Marleau D. Lavoie P. and Viallet A.
Extraction of 125-I-Albumin microagregates from portal
blood. An index of functional portal blood supply in

cirrhotics.

Gastroenterology (1976); 70:74.

Huet P.M., Villeneuve J.P., Marleau D. and Viallet A.
Hepatic circulation: applicable human methodology.
(1981). Hepatic circulation in health and disease.
Wayne Lutt. Raven Press. New York C.

Iwanaga T., Koyanagi N., Sugimachi K. Validity of
ultrasonic duplex system for measurement of the portal
blood flow in patients with liver disease.
Jpn. J. Surg. (1987); 17:58.

Johnson D.J., Muhlbacher F., Wilmore D.W. Measurement of
hepatic blood flow.
J. Surg. Res. (1985); 39:470.

Kamath P.S. Hemodynamics of the liver and its alteration

in disease.

Top Gastroenterology (1983); 4:79

Kaplan M.D., Ensminger W.D., Come S.E. Radionuclide angiography to predict patient response to hepatic artery chemotherapy.

Cancer Treat. Rep. (1980); 64:1217.

Karran S.J., Eagles C.J., Fleming J.S. and Ackery D.M. In vivo measurement of liver perfusion in the normal and partially hepatectomized rat using Tc-99m sulfur colloid.

J. Nucl. Med. (1979); 20:26.

Kety S.S. Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium.

Am. Heart. J. (1949); 38:321.

Korubin V., Maisey M.N. Mc Intyre P.A. Evaluation of

technetium labelled red cells for determination of red cell volume in man.

J.Nucl. Med. (1972); 13:760.

Lautt W.W., Hepatic vasculature: a conceptual review.

Gastroenterology (1977); 73:1163.

Lautt W.W., Role and control of hepatic artery.

Hepatic Circulation in Health and Disease. W.Wayne

Lautt. Raven Press. New York C. (1981).

Lindell B., Aronsen K.F., Nosslin B. Studies in pharmacokinetics and tolerance of substances temporarily retained in the liver by microsphere embolization.

A. Surg. (1978); 187:95.

Macleod J.J.R. and Pearce R.G. The outflow of blood from the liver as affected by variations in the

condition of the portal vein and hepatic artery.

Amer. J. Physiol. (1914); 35:87.

Magrini A., Izzo G., Guerrisi M., Favella A., Picardi R., Valeri L., Cortesini R. A new approach to non-invasive quantitative study of hepatic haemodynamics using radiocolloids in vivo.

Clin. Phys. Physiol. Meas. (1985); 6:179.

Maltz D.L. and Treves S. Quantitative radionuclide angiocardiology. Determination of Qp:Qs in Children.

Circulation (1973); 47:1049.

Martin-Comin J., Mora J., Figueras J., Puchal R., Berná L., Castell M. y Bonnin D. Calculo de la contribución portal (CP) al flujo hepático total. Utilidad en el trasplante hepático.

Resúmenes del XIII Congreso Nacional De Medicina Nuclear. Revista Española De Medicina Nuclear (1987);

6:27 Suplemento II.

Miller D.L. Quantitative morphological assessment of the sinusoids of the hepatic acinus.

Hepatic Circulation in Health and Disease. W Wayne Lautt. Raven Press. New York (1981) 111.

Moriyasu F., Ban N., Nishida O., Nakamura T., Mikaye T., Uchino H., Kanematsu Y. and Koizumi S. Clinical application of an ultrasonic duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow.

J. Clin. Ultrasound (1986); 14:579.

Moriyasu F., Ban N., Nishida O., Nakamura T., Soh Y., Miura K., Sakai M., Miyake T., Uchino H. Portal Hemodynamics in patients with hepatocellular carcinoma.

Radiology (1986);161:707.

Moriyasu F., Ban N., Nishida O., Nakamura T., Koizumi S., Sakai M., Kanematsu Y., Miyake T., Uchino H.
Quantitative measurement of portal blood flow in patients with chronic liver disease using an ultrasonic duplex system consisting of a pulsed Doppler flowmeter and B-mode electroscanner.
Gastroenterol. Jpn. (1984); 19:529.

O'Conors M.K., MacMathuna P. and Keeling P.W.N. Hepatic arterial and portal venous components of liver blood flow: A dynamic scintigraphic study.
Journal of Nuclear Medicine (1988); 29:466.

Ornhaus E.E., Noelpp U.B., Ramos R., Kinser J., Roesler H. A modification of the ¹³³Xe inhalation method for the measurement of liver blood flow in man.
Eur. J. Nucl. Med (1985); 10:125.

Onishi K., Saito M., Sato S., Tanaka H., Okuda K.
Clinical utility of pulsed Doppler flowmetry in
patients with portal hypertension.
Am J. Gastroenterol. (1986); 81:1.

**Onishi K., Saito M., Sato S., Terabayashi H., Iida S.,
Nomura F., Nokano M., Okuda K.** Portal hemodynamics in
idiopathic portal hypertension (Banti's Syndrome).
Comparison with chronic persistent and normal subjects.
Gastroenterology (1987); 92:751.

Ohtani O., Murakami T. and Jone A. L. Microcirculation
of the liver with special reference to the peribilioary
portal system.
Basic and Clinical Hepatology pp 85-96. P.M. Motta and
L.J.A. DiDio Ed. (1982) Martinus Nijhoff Publishers, The
hague/ Boston/ London.

Pankin A., Robinson P.J., Baxter P., Leveson S.H., Wiggins P.A., Giles G.R. Liver perfusion scintigraphy - Method, Normal range and laparatomy. Correlation in 100 patients.

Nuclear Medicine Comuncations (1983) 4:395.

Pettigrew R.I., Dannels W., Churchwell A., VanDijk P., Maron M. Initial clinical experience with a fast multiphase MRI technique in the study of cardiovascular flow and dynamics. Fifth annual meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine. (1986) Book of Abstracts 4:1101.

Popper H., Schaffner F. Estructura de los vasos sanguineos. El higado su estructura y funcion. (1962); pp 161-190. Editorial Noguer. Barcelona.

Rappaport A.M. Hepatic blood flow: Morphologic aspects

and physiologic regulation.

Int. Rev. Physiol. (1980); 21:1.

Rappaport A.M. The acinus. Microvascular Unit of the Liver. Hepatic Circulation in Health and Disease. pp 175-191; (1981). W. Wayne Lutt Ed. Raven Press. New York.

Roedler H.D., Kaul A., Hine G.H. Internal radiation dose in diagnostic nuclear medicine. (1981). H, Hoffman. Berlin.

Rypins E.B., Sankary H., Wynn M.J. Bedside micromethod for measuring effective hepatic blood flow with use of first order galactose clearance pharmacokinetics. Clin. Chem. (1985); 31:1557.

Sarper R., Fajman W.A., Henderson M.J. A non invasive

method for measuring portal venous/total hepatic blood flow by hepatic radionuclide angiography.
Nuclear Medicine Communications (1981); 2:98.

Sarper R., Fajman W.A.S., Tarcan Y.A., Nixon W. Enhanced detection of metastatic liver disease by computerized flow scintigrams: Concise communication.
Journal Of Nuclear Medicine (1981); 22:318.

Sarper R., Tarcan Y.A. An improved method of estimating the portal venous fraction of total hepatic blood flow from computerized radionuclide angiography.
Radiology (1983); 147:559.

Schlant R.C., Galambos J.T., Shuford W., Rawls W.J., Winter S. and Edwards F.K. The clinical usefulness of wedge hepatic venography.
American Journal Of Medicine (1963); 35:343.

Schreiner D.P., Barlai-Kovach M. Diagnosis of alcoholic
cirrhosis with right to left hepatic lobe ratio.
Journal of Nuclear Medicine (1981); 22:116.

Spiegel M.R. Estadística.
Teoría y 875 problemas resueltos (1986) Ediciones La
Colina. McGraw hill Book Co.

Taplin G.V. Dynamic studies of liver function with
radioisotopes. pp 373393.
Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine.
Proceedings of the symposium on dynamic studies with
radioisotopes in clinical medicine and research
organized by the International Atomic Energy Agency and
held in Rotterdam. 1970. I.A.E.A. (1971).

Thompson h.k., Starmer C.F., Whalen R.E., and McIntosh
H.D. Indicator transit time considered as a Gamma
Variate.
Circulation Research (1964); 14:502.

Teres J., Bordas J.M. Hipertensión Portal.
MEDICINE Tratado de Medicina practica.
(1981);Enero/2:90.

Toni R., Bolondi L., Gaiani S., Re G., Calabrese R.,
Cavalli G., and Labò G. Accessory ultrasonographic
findings in chronic liver disease: Diameter of splenic
and hepatic arteries, fastin gallblader volume and
course of left portal vein.
Journal of Clinical Ultrasound (1986); 13:611.

Townsend A.A., and Kelso A.F. Influence of dual onflows
on canine hepatic-circulation studies made with external
scintillation detectors.
Journal of Nuclear Medicine (1967); 9:192.

Viallet A., Marleau D., Huet M., Martin F., Farley A.,
Villeneuve J-P., and Lavoie P. Hemodynamic Evaluation of

patients with intrahepatic portal hypertension.
Gastroenterology (1975); 69:1297.

Wagner H.N. Principles of Nuclear Medicine. (1968) W.B.
Saunders Company, Philadelphia.

Wanles I.R., Medline A., and Phillips M.J. pathology of
the hepatic vasculature including hepatic vascular
tumors. in Hepatic Circulation in Health and Disease.
(1981). W. Wayne Lutt. Raven Press, New York.

Warren J.V., and Brannon E.S. A method of obtaining
blood samples directly from the hepatic vein in man.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. (1944); 55:144.

Wasnich R., Gloor G., Hayashi T., Vicher T., and Yeh F.
Simple computer quantitation of spleen-to-liver ratios

in the diagnosis of hepatocellular disease.
Journal of Nuclear Medicine. (1979); 20:149.

Williams H.C., Pope C.F., Siskind B.N., Lange R.C., Flye M.W. Vascular thrombosis in acute hepatic allograft rejection: Scintigraphic appearance.
Journal of Nuclear Medicine (1985); 26:478.

Wraight E.P. Radionuclide imaging in postoperative assessment.
Liver transplantation. (1984). Roy C. Calne. Grune and Stratton. New York.

Yeh S-H., Shih W-J, and Liang J-C. Intravenous radionuclide hepatography in the diferential diagnosis of intrahepatic mass lesions.
Journal of Nuclear Medicine (1973); 14:565.

Ziessan H.A., Thrall J.H., Gyves J.W., Ensminger W.D., Niederhuber J.E., Tuscam M., and Walker S. Quantitative Hepatic arterial perfusion scintigraphy and starch microspheres in cancer chemotherapy. Journal of Nuclear Medicine. (1983); 24:871.

Zierler K.L.. Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. Circulation Research. (1965); 16:309.

Zoll M., Marchesini G., Cordiani M.R., Pisi P., Brunori A., Trono A., and Pisi E. Echo-Doppler measurement of splanchnic blood flow in control and cirrhotic subjects. Journal of Clinical Ultrasound. (1986); 14:429.