

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



## ROL DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNOSTICO DE TEP

Dr. Enrique Olea García  
Profesor Adjunto  
Depto. de Radiología  
Pontificia Universidad Católica de Chile

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una complicación de la trombosis venosa profunda potencialmente fatal. Aunque existe una terapia efectiva, ésta misma puede producir una morbilidad significativa. Su presentación clínica no es específica por lo que es indispensable su evaluación mediante técnicas de imágenes. En este sentido, la Medicina Nuclear proporciona técnicas no invasivas, de uso frecuente y de alto rendimiento.

Hace 40 años atrás Knipping y col estudiaron por primera vez la ventilación pulmonar regional usando el gas radiactivo Xenón ( $^{133}\text{Xe}$ ). El desarrollo de los macroagregados de albúmina(MAA) marcados primero con  $^{131}\text{I}$  y luego con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , permitió difundir el uso del cintigrama por perfusión para el diagnóstico de TEP. Desde hace unos 20 años se usa rutinariamente en los Laboratorios de Medicina Nuclear el gas Xenón y posteriormente los aerosoles marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  con objeto de obtener una evaluación de la ventilación regional. El uso combinado de los estudios de ventilación (V) y de perfusión (Q) permite aumentar tanto la sensibilidad como la especificidad del procedimiento.

### Imagen de perfusión

El desarrollo de los MAA permitió obtener imágenes de la perfusión pulmonar. Estas partículas tienen un tamaño de 30-40  $\mu\text{m}$  de diámetro, por lo que se impactan en las arteriolas terminales y capilares de diámetro menor. La albúmina humana tiene un diámetro que se corresponde con las arteriolas pulmonares más pequeñas, por lo que los MAA se impactan y producen una obstrucción menor del flujo sanguíneo pulmonar. Debido a esto, la imagen de perfusión cintigráfica nos entrega una representación visual del flujo sanguíneo pulmonar al momento de la inyección del radiofármaco.

Después de un tiempo los MAA se rompen y pasan a través del capilar pulmonar para ser removidos posteriormente de la circulación por el hígado y el bazo. La vida media biológica de estas partículas es variable dependiendo de su naturaleza (albúmina, microesfera, etc) y de la enfermedad pulmonar concomitante. Por ejemplo, el *clearance* está retardado en pacientes con enfermedad crónica pulmonar.

Alrededor de una de cada 1000 arteriolas son bloqueadas, por lo que no hay repercusión alguna en la función pulmonar. Por ello el estudio de perfusión es una técnica segura, sin embargo en las siguientes condiciones deben tomarse precauciones:

- Hipertensión pulmonar severa: ya que en estos enfermos el lecho vascular está disminuido.

- Shunts de derecha a izquierda: las partículas pasan a la circulación sistémica y pueden embolizar cerebro, riñón, corazón, etc.
- Neumonectomía: menor lecho vascular.
- Población pediátrica: menor número de capilares pulmonares.

Aun cuando no se requiere preparación, para la interpretación de las imágenes cintigráficas es indispensable una radiografía de tórax obtenida con no más de 4 horas de diferencia respecto del examen.

La fuerza de gravedad juega un rol importante en la distribución de las partículas en el lecho vascular. Si el paciente es inyectado de pie o sentado hay una mayor distribución de partículas hacia las bases pulmonares. Si es inyectado acostado, la distribución es más homogénea en todo el pulmón.

Una vez inyectados los MAA, se obtienen imágenes en las proyecciones anterior y posterior, laterales derecha e izquierda y oblicuas anteriores y posteriores derecha e izquierda.

### Imagen de ventilación

El estudio de la ventilación pulmonar generalmente se realiza por medio de un gas radioactivo como son el Xenón( $^{133}\text{Xe}$ ) y el Kriptón( $^{81\text{m}}\text{Kr}$ ) o mediante aerosoles de micropartículas.

Debido al elevado costo y difícil manejo de los gases radiactivos, solo esbozaremos su uso en Medicina Nuclear. Cuando se usa un gas radioactivo es posible examinar 3 aspectos en el estudio:

- La distribución de la primera inspiración.
- El volumen pulmonar, que es el equilibrio entre la concentración de Xenón en los pulmones y en el equipo de administración del gas.
- El *clearance* o *wash-out*, ya que las regiones mejor ventiladas se limpian más rápidamente.

El precio y disponibilidad hacen del  $^{133}\text{Xe}$  el gas más utilizado, aunque no es el ideal, ya que tiene una baja energía (80KeV), emisión beta y es soluble en la grasa y en la sangre. Además requiere de un sistema que permita administrar el Xenón y atrapar el gas exhalado, que tiene una vida media 5,3 días. Una vez realizada la primera inspiración, se obtiene una imagen de 10 segundos con la respiración contenida. Luego se realiza el equilibrio por 120 segundos y posteriormente se obtienen las imágenes de *wash-out*, con intervalos de 45 segundos entre las mediciones, tantas veces como sea necesario. Debido a lo engorroso de la técnica, las imágenes sólo son obtenidas en una sola proyección, generalmente la posterior, ya que permite visualizar mayor cantidad de parénquima pulmonar.

El  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  es caro y tiene una vida media ultra corta, de 13 segundos por lo que es imposible obtener imágenes de *wash-out*. Sin embargo, su energía de 190 KeV nos permite hacer este estudio después de la perfusión, realizar una selección óptima de la proyección a estudiar, al tiempo que por su corta vida podemos obtener múltiples vistas si se estima necesario. La

literatura sugiere que Xenón es ligeramente más sensible que Kriptón para detectar anomalías de la ventilación.

Los aerosoles se depositan en las vías aéreas en relación al tamaño de las partículas, al flujo aéreo y a la presencia de turbulencias. Partículas de 10 a 15  $\mu$ m de tamaño se adhieren a la manguera de administración del aerosol. De las partículas que penetran, las de tamaño mayor se pegan en las vías aéreas principales; las menores a 2  $\mu$ m alcanzan y se depositan en el alveolo; las menores a 0,1  $\mu$ m escapan en el aire espirado. Prácticamente todos los radiofármacos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  pueden ser utilizados como radioaerosoles, pero sin lugar a dudas el más utilizado es el  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (ácido dietilén triamino pentacético). Para obtener un buen aerosol se necesita disponer de un muy buen nebulizador (eficiente) y un excelente filtro para recolectar el material exhalado. Las imágenes del estudio de ventilación con aerosol se parecen mucho a las del estudio de perfusión, salvo por la visualización de la tráquea y vía aérea principal y en algunas ocasiones la aparición del esófago y el estómago, debido a material deglutido.

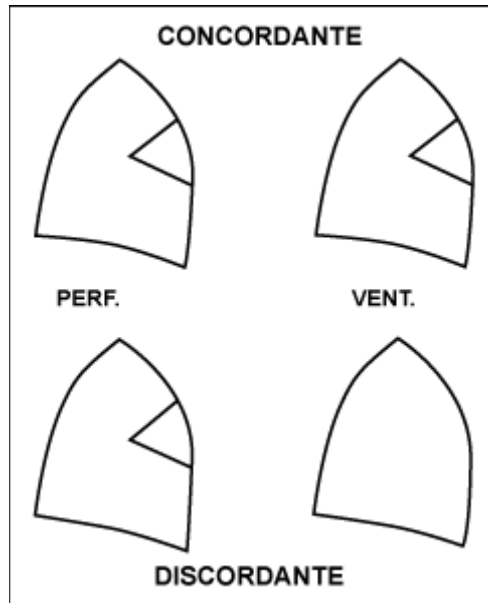
En presencia de enfermedad bronquial obstructiva crónica hay depósito de material radioactivo a nivel central (grandes bronquios), con mínimo llenado periférico. En imágenes tardías, de 4 a 6 horas, se puede observar la desaparición del radiofármaco debido al transporte mucociliar, técnica que ha sido empleada para estudiar el *clearance* mucociliar en fumadores, no fumadores y niños con fibrosis quística.

### Cintigrafía ventilación/perfusión (V/Q)

Un estudio normal muestra que tanto la ventilación como la perfusión son homogéneas en ambos campos pulmonares.

Cualquier alteración fisiopatológica produce alteraciones en la cintigrafía V/Q.

- La patología vascular oclusiva incluye el TEP, la compresión extrínseca vascular y la vasculitis pulmonar. En todos estos procesos la estructura alveolar está intacta, por lo tanto la ventilación está preservada en las zonas correspondientes a la oclusión vascular. Luego una diferencia entre V/Q será la característica de esta patología (Figura 1).



**Figura 1.** Esquema del defecto cintigráfico. Defecto discordante de V/Q sugiere la existencia de TEP. El defecto concordante lo excluye.

- 
- La oclusión de la vía aérea suele asociarse a neumonías, infarto pulmonar o bien otras alteraciones de las vías aéreas. El grado de compromiso V/Q es variable, pero ambos están disminuidos. Luego, en este caso lo característico será una coincidencia en la alteración V/Q.
- En enfermedades como enfisema, bronquitis, bronquiectasias y asma se observa una obstrucción del flujo aéreo, lo que causa una hipoxia alveolar que resulta en una constricción de los vasos pulmonares, con una redistribución del flujo hacia alveolos mejor ventilados. Por lo tanto, lo característico de estas afecciones es un defecto coincidente en la alteración V/Q.
- En enfermedades pulmonares restrictivas, inflamación crónica y fibrosis, los alveolos y capilares pueden estar obliterados. Sin embargo, la vía aérea permanece funcional, por lo que la ventilación puede estar aumentada respecto de la perfusión. Difiere de la patología vascular oclusiva en la topografía vascular del defecto.

### Criterios diagnósticos

Un estudio cintigráfico absolutamente normal excluye para fines prácticos un TEP. No obstante, es posible que un TEP presente imágenes de medicina nuclear normales en casos con microtroboembolismos simétricos y difusos y en pacientes con un trombo central no obstructivo. Es importante tener siempre en mente que un trombo recanalizado significa perfusión normal.

La sensibilidad del método en general es alta. En perros, la sensibilidad del estudio de perfusión es de un 80% para émbolos que ocluyen totalmente el vaso pero sólo de un 30% cuando la oclusión es parcial. La gran sensibilidad observada en los pacientes se debe a la existencia de múltiples émbolos.

No se debe interpretar como defecto verdadero solamente la ausencia de perfusión, ya que un émbolo parcialmente oclusivo produce disminución de la perfusión y no ausencia de ésta en el segmento afectado.

Para considerar verdadera una lesión, ésta debe ser visualizada en por lo menos 2 proyecciones. El ejemplo más común de error es el defecto producido por el arco aórtico o el hilio pulmonar.

La Rx de tórax es indispensable para interpretar el estudio cintigráfico. Se requiere que su calidad sea óptima, ya que una de mala calidad puede ocultar un infiltrado pulmonar o incluso un derrame pleural.

Debido a que en la mayoría de los pacientes las alteraciones son mínimas en cuanto a tamaño y número, ha sido necesario definir ciertos patrones que representan ciertas probabilidades de TEP. La Tabla 1 muestra los criterios de Biello, McNeil y el estudio PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Detection). En general se considera al PIOPED el método patrón dentro del estudio V/Q con radioisótopos, por lo tanto las cifras que a continuación se manejarán guardan directa relación con dicha investigación.

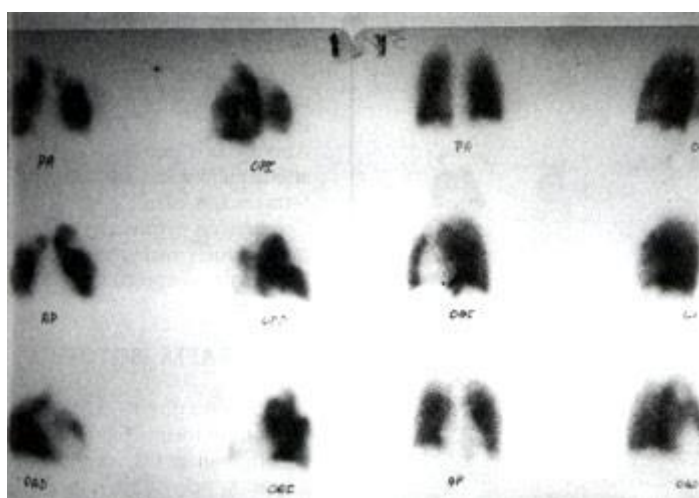
**TABLA 1.**  
**CRITERIOS DE INTERPRETACION DEL CINTIGRAMA VENTILACIÓN/PERFUSIÓN**

<b>Categoría</b>	<b>Biello</b>	<b>McNeil</b>	<b>PIOPED</b>
<b>Normal</b>	Q normal	Q normal	Q normal
<b>Baja Probabilidad &lt; 20%</b>	V/Q pequeño Q menor que Rx V/Q coincidente	V/Q único pequeño V/Q coincidente V/Q subsegmentario múltiple	Q pequeños Q menor que Rx V/Q coincidente Q no segmentario
<b>Probabilidad Intermedia 20 - 79%</b>	V/Q coincidente difuso Q coincide con Rx V/Q único	V/Q mezcla Q coincidente con Rx	Anormalidad que no es alta o baja
<b>Alta Probabilidad &gt; 80%</b>	Q mayor que Rx 2 ó más V/Q	V/Q único severo V/Q múltiples	2 o más V/Q

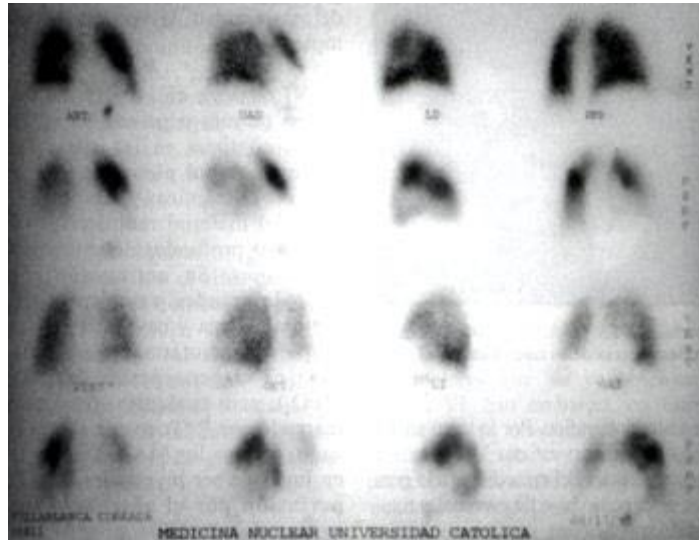
Q = defecto perfusión V/Q = defecto ventilación/perfusión Rx = radiografía de tórax

En general se define como lesión pequeña aquella que compromete menos del 25% del segmento irrigado por la arteria ocluida; moderada si el compromiso es entre 25-75% y severa si la lesión es mayor a 75%.

En 13% de los pacientes del estudio PIOPED se encontró exámenes de alta probabilidad, certificándose TEP en 87% del grupo total y en el 95% de los que presentaban una alta probabilidad pre-test (Figuras 2 y 3).

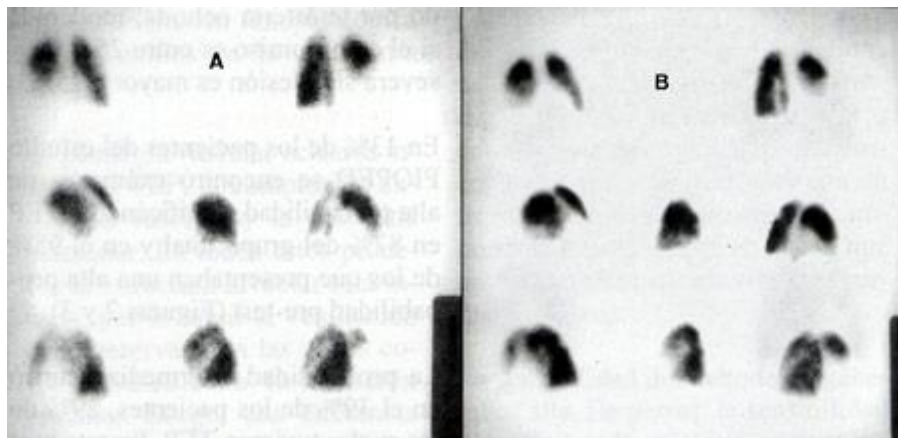


**Figura 2.** En las 2 columnas a izquierda se observan múltiples defectos de perfusión. En las 2 columnas a derecha la ventilación normal del mismo paciente. Alta probabilidad de TEP.



**Figura 3.** Filas 1 y 3 ventilación; filas 2 y 4 perfusión. Nótese la disminución global de la perfusión en todo el pulmón derecho lo cual es compatible con TEP masivo por trombo ubicado en el tronco.

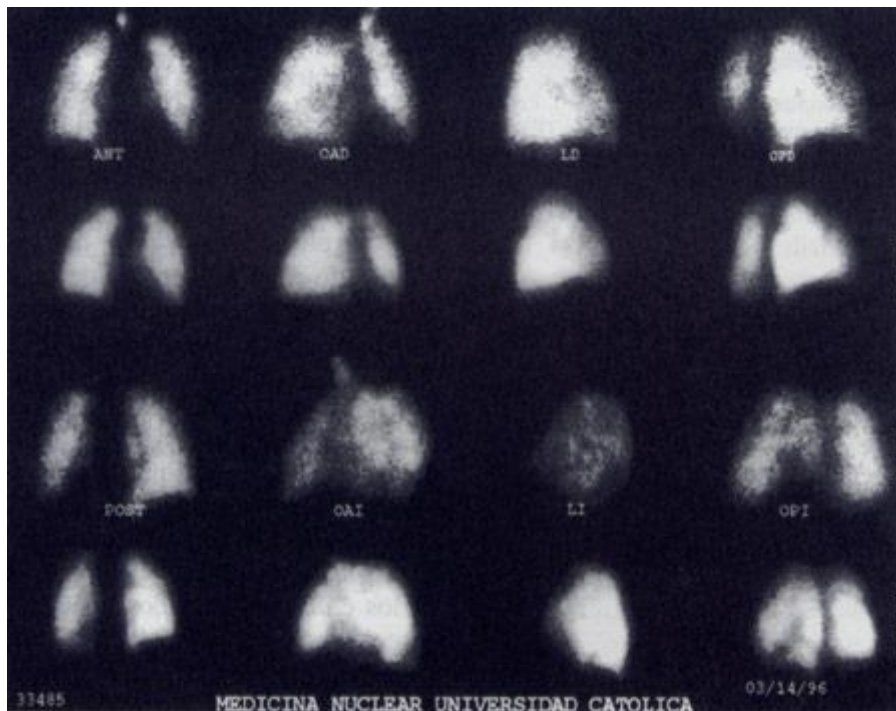
La probabilidad intermedia ocurrió en el 39% de los pacientes, 29% de los cuales tuvieron TEP. En este grupo la sospecha clínica también puede hacer variar la probabilidad diagnóstica, ya que sólo el 14% de los pacientes con baja sospecha tuvo TEP, mientras que en los de alta probabilidad pre-test el TEP se presentó en el 71% (Figura 4).



**Figura 4.** Gran defecto tanto en ventilación (A) como en perfusión (B) que compromete la mitad del pulmón derecho debido a un derrame pleural. Estudio de probabilidad intermedia.



Por último, baja probabilidad se vió en el 34% de los pacientes y de éstos sólo el 13% tuvo TEP, correspondiendo a un 4% en los de baja sospecha clínica y a un 43% en los de alta sospecha clínica (Figura 5).



**Figura 5.** Filas 1 y 3 ventilación; filas 2 y 4 perfusión. En proyección OPI se observa defecto de ventilación con perfusión normal como consecuencia de un tapón mucoso.

En el caso específico de nuestro Laboratorio, las cifras son algo diferentes, probablemente por el tipo de pacientes que son referidos. El número de estudios de probabilidad intermedia es muy bajo y la mayoría de los enfermos enviados tiene una sospecha clínica muy alta de TEP. Por lo tanto, la concordancia de nuestros resultados con el estudio angiográfico es muy alto (mayor a un 90%).

### Patologías que simulan TEP

Existe una variedad de enfermedades que pueden originar un defecto V/Q discordante, pero afortunadamente no son frecuentes. Estas enfermedades producen oclusión vascular porque se compromete el lumen, la pared o bien el tejido alrededor del vaso.

La causa más frecuente es el TEP crónico. Alrededor del 35% de los pacientes con TEP presentan resolución incompleta de su cuadro desde el punto de vista cintigráfico. Por lo

tanto se debería obtener un estudio V/Q unos 3 meses después del episodio agudo para que sirva como base de eventuales futuras interpretaciones.

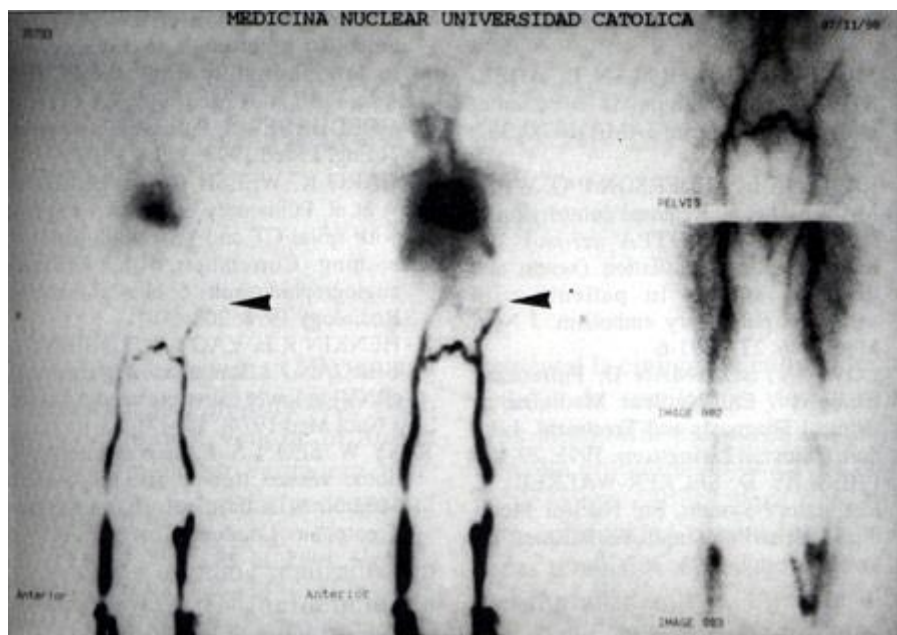
Otras condiciones que pueden alterar la V/Q en forma discordante son:

- Lumen: otro tipo de émbolos, tumores.
- Pared arterial: vasculitis, enfermedad del tejido conectivo, TBC, irradiación.
- Anomalías vasculares: agenesia arteria pulmonar, coartación, malformaciones, *shunts*.
- Compresión extrínseca: carcinoma o fibrosis mediastinal o hiliar.
- Errores de interpretación.

### Venografía isotópica

Dado que entre el 60 - 90% de los casos de tromboembolismo pulmonar se origina en las extremidades inferiores y pelvis, es importante diagnosticar precozmente la trombosis venosa profunda (TVP). Ella es a veces de difícil diagnóstico, ya que es silente o bien su sintomatología es atípica y se confunde con otros cuadros. Por ello se ha desarrollado un método cintigráfico para ayudar al diagnóstico de esta entidad, la venografía isotópica (VI).

La VI consiste en inyectar un volumen de más o menos 10 ml en forma continua en las venas del dorso de ambos pies para obtener imágenes dinámicas y estáticas del paso del material radioactivo por los vasos profundos de ambas extremidades. Su correlación con TVP de grandes vasos (poplítea, femoral, ilíaca y cava inferior) es 100%. El radiofármaco más utilizado es el pertechnetato de  $^{99m}\text{Tc}$  ( $\text{TcO}_4$ ), pero cualquier compuesto marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  puede ser utilizado, incluso los MAA, los cuales en lugar de ser inyectados para la perfusión por el antebrazo son inyectados por los pies (Figuras 6 y 7).



**Figura 6.** Venografía isotópica realizada con  $TcO_4$  observándose obstrucción (flecha) a nivel de la vena ilíaca izquierda.



**Figura 7.** Venografía isotópica realizada con MAA. Se observa obstrucción (flecha) a nivel femoral izquierdo alto con gran circulación colateral.

Con objeto de prevenir o minimizar el paso de  $TcO_4$  a las venas superficiales, se usa un torniquete a nivel del tobillo y otro inmediatamente por debajo de la rodilla. Con ello aseguramos un buen flujo hacia las venas poplíteas y femorales. Como la vena dorsal del pie es frágil y además está instalado el torniquete, es necesario ser extremadamente cuidadoso con la inyección para evitar su ruptura.

La principal limitación de la VI es que identifica el sitio de oclusión pero no el trombo. No puede, además, diferenciar si la obstrucción es intra o extraluminal. Por último, si la obstrucción es distal a la vena poplítea, el resultado es variable, debido fundamentalmente a la existencia de gran cantidad de comunicantes.

Un estudio anormal nos muestra la detención del ascenso del compuesto radioactivo y, consecuentemente, la aparición de colaterales, cuyo número depende del grado de la

obstrucción. En las imágenes estáticas aparecen zonas captantes en relación a la obstrucción. En nuestro Laboratorio sólo consideramos como signo de obstrucción la detención y la aparición de colaterales, con lo cual la sensibilidad disminuye levemente a 85 - 90%, pero la especificidad es de 100%. Es común confundir en las vistas estáticas una dilatación varicosa con una zona captante.

Debido a las limitaciones de la VI, se ha probado una gran variedad de radiofármacos, sin obtener resultados mejores que los ya obtenidos con la VI. Sin embargo, en estos momentos se encuentran en etapa de investigación tres métodos que parecen promisorios: plasmina, anticuerpos monoclonales de antifibrina y péptidos sintéticos, todos ellos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  y cuyo objetivo es detectar el trombo fresco, de menos de 48 horas.

## Resumen

Si bien el diagnóstico de TEP requiere del uso de las imágenes, la información clínica es esencial para descartar enfermedades que se presentan en forma similar al TEP.

El cintigrama V/Q ha sido usado por años; debido a la gran variedad de alternativas de alteraciones de V/Q se ha desarrollado una categorización basada en probabilidades. Un estudio prospectivo multi-institucional (PIOPED) demostró angiográficamente que 87% de los pacientes con V/Q de alta probabilidad tenían TEP, en comparación con sólo el 13% en de los de baja probabilidad y el 29% de los de probabilidad intermedia. Si a esto agregamos la probabilidad clínica pre-test es posible obtener aún mejor correlación con el estudio angiográfico.

La decisión de realizar o no una arteriografía depende del grado de certeza diagnóstica que se necesite. En general, en pacientes en que las probabilidades clínica y cintigráfica son concordantes, no es necesaria una confirmación angiográfica. Los pacientes que más necesitan angiografía son aquellos de probabilidad intermedia o bien los de baja probabilidad, pero con alta sospecha clínica.

La VI es una técnica altamente específica para el diagnóstico de TVP y debe ser utilizada como complemento en el estudio del TEP.

## Referencias escogidas

1. McNeil BJ, Holman L, Adelstein J. The scintigraphic definition of pulmonary embolism JAMA 1974; 227: 753-756.
2. Ramana L, Alderson PO, Waxman AD et al. Regional comparison of technetium-99m-DTPA aerosol and radioactive gas ventilation (xenon and krypton) studies in patients with suspected pulmonary embolism. J Nucl Med 1986; 27: 1391-1396.
3. Lowe V, Sostman D. Pulmonary Embolism. En: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. London: Churchill Livingstone, 1995: 29-46.

4. Phegley D, Secker-Walker R. Respiratory System. En: Nuclear Medicine Technology and Techniques. St Louis: Mosby, 1994: 252-270.
5. Gray HW, Bessent RG. Pulmonary embolism exclusion: a practical approach to low probability using the PIOPED data. Eur J Nucl Med 1998; 25: 271-276.
6. Goldhaber S. Pulmonary embolism. N Engl J Med 1998; 339: 93-104.
7. Garg K, Welsh C, Feyerabend A, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning. Correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. Radiology 1998; 208: 201-201.
8. Henkin RE, Yao JST, Quinn JL, Bergan JJ. Radionuclide venography (RNV) in lower extremity venous disease. J Nucl Med 1974; 15: 171-175
9. Sy W, Seo IS. Cardiovascular conditions: venous thrombosis. En: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. London: Churchill Livingstone, 1995: 15-28.