

# Estudios de medicina nuclear aplicados a patologías nefrounarias

Studies applied to nuclear medicine pathology nephrounary

Lizz Nataly Villarroel Fernández<sup>1,a</sup>, Marco Antonio Zeballos Orellana<sup>1,2,b</sup>, Neysa Faviola Fernández Daza<sup>1,2,c</sup>

## Resumen

El presente artículo es una revisión bibliográfica sobre los estudios aplicables por medio de la tecnología nuclear destacando su utilidad en los estudios gammagráficos renales. El renograma es un procedimiento que utiliza radioisótopos nefrourológicos, con la generación de curvas actividad/tiempo, para el registro, adquisición de imágenes secuenciales dinámicas del riñón y consecuentemente el análisis cualitativo y cuantitativo de la información. El propósito del presente artículo es destacar la importancia de los estudios de Medicina Nuclear aplicados a patologías Nefrounarias. La utilidad de este procedimiento es diversa permitiendo, la identificación de alteraciones a nivel morfológico, perfusorio, funcional y excretor renal. De igual manera este tipo de procedimientos son aplicables en la evaluación de las infecciones del tracto urinario, trasplante renal, función renal, detección precoz de las posibles complicaciones; estudio de la progresión de la nefropatía crónica del injerto, valoración de la respuesta al tratamiento de las crisis de rechazo, monitorización en el tratamiento y/o recuperación quirúrgica, entre otras que se mencionan a continuación detalladamente.

**Palabras claves:** renograma, radioisótopos, patologías nefrounarias.

## Abstract

This article is a literature review of the applicable studies using nuclear technology highlighting its usefulness in renal scintigraphy studies. The renal scan is a method using radioisotope nephro-urological, generating curves activity/time for recording, dynamic sequential acquisition of images of the kidney and consequently the qualitative and quantitative analysis of the information. The purpose of this article is to highlight the importance of Nuclear Medicine studies applied to pathologies nephrounary. The usefulness of this procedure is diverse allowing the identification of functional morphological alterations, perfusorio, and renal excretory. Similarly these procedures are applicable in the evaluation of urinary tract infections, kidney transplant, renal function, early detection of possible complications; study the progression of chronic allograft nephropathy, evaluation of response to treatment of rejection crises, monitoring treatment and / or surgical recovery, among others mentioned below in detail.

**Keywords:** renogram, radioisotopes, nephrounary pathologies.

Los riñones son órganos de gran importancia para el correcto desempeño del cuerpo humano, su función comprende la eliminación de productos metabólicos terminales y el control de las concentraciones en los líquidos corporales a través de la regulación del equilibrio ácido-base, la presión arterial, el metabolismo de proteínas, aminoácidos y minerales.<sup>1,2</sup>

Los riñones en conjunto están conformados aproximadamente por dos millones de nefronas, cada una con la capacidad de eliminar selectivamente las sustancias de desecho provenientes de la sangre, y mantener el equilibrio homeostático; por medio de la filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular. La realización deficiente de uno o varios de estos procesos, conllevan al desarrollo de patologías renales en mayor o menor grado.<sup>1-3</sup>

Las enfermedades crónicas son causa importante de muerte en todo el mundo<sup>4</sup>. Estudios de epidemiología poblacional en varios países del mundo han detectado una alta prevalencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en la población adulta, estimándose entre un 10% a 16%.<sup>5,6</sup> Otros estudios<sup>7,8</sup> indican que la prevalencia varía entre 3 y 21,8%. Aunque se dispone de pocos datos, se estima que en el año 2030, el 70% de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, residirán

en países en vías de desarrollo,<sup>9-11</sup>. La ERC.<sup>12-14</sup> resulta comúnmente de la combinación de diversas enfermedades crónicas degenerativas, como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, fenómeno que ocurre de manera similar en todo el mundo<sup>4,12-14</sup>. Esta enfermedad no produce síntomas en los estadios iniciales por lo que su detección temprana es difícil<sup>9,15</sup>.

Según datos proporcionados por el Servicio Departamental de Salud SEDES – Cochabamba; La enfermedad renal crónica (ERC) afecta principalmente a pacientes entre los 50 y 60 años (SEDES, datos no publicados, 2013), siendo la Nefropatía diabética 38,6%, Nefropatía hipertensiva 13,3%, Glomerulonefritis 5,8%, Nefropatía obstructiva 4,8%, las etiologías de mayor prevalencia para ERC, sin embargo llama también la atención un 25,10% de causa etiológica desconocida no estudiada. Estos datos son coincidentes con las estadísticas nacionales de causas primarias (56,5%) más comunes de daño renal, irreversible en la población de pacientes que reciben tratamiento dialítico.<sup>13,14</sup>

Respecto a la incidencia de ERC en el área pediátrica existen pocos datos disponibles, como lo publica el artículo de la Asociación Española de Pediatría, 2014<sup>16</sup>, sin embargo en los registros europeos se señalan incidencias alrededor de 10-12 pacientes por millón de población pediátrica (ppmp) y prevalencias alrededor de 59-74 ppmp, siendo la causa más importante de ERC en la infancia las anomalías estructurales (57%) seguidas de las enfermedades renales quísticas y hereditarias (16%), las enfermedades vasculares (9,4%) y las glomerulopatías primarias o secundarias (5,1%)<sup>16</sup>. Por otra

<sup>1</sup>Universidad Mayor de San Simón, <sup>2</sup>Centro de Medicina Nuclear

<sup>a</sup>Bioquímica Farmacéutica; <sup>b</sup>Médico Internista; <sup>c</sup>Médico Nuclear.

\*Correspondencia a: Lizz Nataly Villarroel Fernández.

Correo electrónico: li.villarroel@umss.edu.bo

Recibido el 13 de octubre de 2015. Aceptado el 12 de octubre de 2016.

parte las estadísticas regionales de ERC en el grupo pediátrico; se encuentra comprendido especialmente en niños menores de 10 años con un valor aproximado de 0,5% (SEDES Datos no publicados 2013).

El presente artículo tiene como propósito resaltar la importancia de la aplicación de estudios de Medicina Nuclear en patologías nefrourinarias.

### Estudios gamagraficos en patologías renales

En la actualidad, Bolivia cuenta con diferentes métodos de diagnóstico y evaluación de las diferentes patologías renales, entre ellas los estudios de evaluación radioisotópica que permite evaluar anormalidades estructurales y su impacto funcional, realizar estimaciones semicuantitativas de la perfusión y función renal, de la dinámica vesical y la presencia de reflujo vesicoureteral; por medio de isótopos específicos que conducen a diferentes protocolos de estudio<sup>17</sup>.

Las exploraciones nefrourológicas permiten la adquisición de imágenes con mayor rapidez, resolución y elevado rendimiento diagnóstico. Por otro lado la seguridad de los procedimientos, la baja o nula incidencia de efectos adversos y la mínima invasividad convierten a la Medicina Nuclear en una excelente herramienta del clínico.

Según datos del Centro de Medicina Nuclear (CMN) de Cochabamba perteneciente a la Universidad Mayor de San Simón (UMSS), el incremento de la demanda de este tipo de estudios es continua, registrándose en los últimos años incremento entre un 10–49% (datos institucionales). Posiblemente debido al aporte de este tipo de estudios en el diagnóstico, evaluación y seguimiento a los tratamientos quimioterapéuticos y/o quirúrgicos de los pacientes.

Los pacientes que acudieron a dicho servicio, deben haber sido evaluados previamente, por médicos especialistas que solicitan el estudio. La edad y el género no es un factor limitante, así por ejemplo se tienen registrados pacientes desde los 11 días de nacidos hasta adultos de más de 85 años. Observándose mayor frecuencia de estudios en el grupo pediátrico de acuerdo al registro interno del CMN-UMSS Cochabamba.

En pediatría una de las etiologías más frecuentes relacionadas con anormalidades anatómicas y funcionales relacionadas con ERC son las Infecciones del Tracto Urinario (ITU)<sup>18,19</sup>. Considerándose factores de riesgo de lesión aguda (particularmente de cicatriz renal) los siguientes aspectos: 1) duración de la enfermedad febril antes de la antibioterapia efectiva (>24 h), 2) la intensidad de la fiebre (>39 °C) y 3) la existencia de Reflujo Vesículo Uretral (RVU) ( $\geq$  grado III)<sup>20-23</sup>.

Por medio de los estudios gammagraficos es posible es posible detectar el RVU en el 30-40% de niños y niñas menores de 2 años tras su primera ITU y en el 20-25% de niñas escolares con ITU recurrente<sup>24</sup>. Según revisión bibliográfica en la edad pediátrica, el factor de riesgo más importante de daño renal es la Pielonefritis Aguda (PNA) relacionada con la edad, así los niños menores de un año incrementan considerablemente el riesgo a medida que aumenta el número de episodios de PNA.<sup>24,25</sup>

Las aplicaciones la tecnología nuclear en el área nefrológica son innumerables tanto en la edad pediátrica como en la adulta y serán descritas detalladamente en los siguientes párrafos.

Su aporte en la información anatómica-funcional de características en la función individual renal y las vías urinarias, permiten cualidades no obtenibles con otras técnicas de diagnóstico:

### Orientaciones previas a los estudios de gamagrafia renal

Para la aplicación de procedimientos descritos anteriormente usando radioisótopos, es necesario considerar las siguientes indicaciones:

- En los casos de embarazo se debe evaluar el riesgo beneficio antes utilizar los procedimientos gamagraficos descritos.
- Deben conocerse los fármacos que esta tomando el paciente, particularmente aquellos con potencial nefrotóxico, tales como ciclosporina, aminoglucósidos, etc., o la administración de diuréticos<sup>27</sup>.
- Los estudios gammagraficos consideran protocolos de hidratación del paciente, y el vaciado previo de la vejiga, como pasos imprescindibles para la correcta interpretación de las imágenes adquiridas<sup>28,29</sup>.
- Se debe evitar la realización de exámenes con contrastes radiológicos en días previos, ya que éstos pueden alterar la función renal<sup>28,30</sup>.
- En los casos de pacientes que fueron sometidos a procedimientos de biopsia renal se debe esperar 48 horas<sup>31</sup>.
- Para tomar en cuenta el/los protocolo(s) de estudio debe conocerse el diagnóstico presuntivo, la edad, género del paciente.
- Es importante conocer los estudios previos que se han realizado en el paciente, ya sean laboratoriales, imagenológicos, o de otra índole<sup>32</sup>. Y en lo posible que el paciente acuda con estos datos al CMN.
- Si el paciente tuvo cirugía(s) previa(s) en relación al sistema genitourinario, deben ser mencionados antes de los estudios con radioisótopos.

### Radiofármacos nefrourológicos

La utilización de radiofármacos que se eliminan por el sistema renal permite el registro de una secuencia de imágenes que evalúan la presencia del radiofármaco en el sistema renal, este proceso permite obtener información del tracto urinario:

1. Morfología de riñones y vías.
2. Perfusión.
3. Función renal (global e individual).
4. Excreción renal<sup>26</sup>.

Los radiofármacos de mayor frecuencia utilizados en gammagrafia renal son:

- <sup>99m</sup>Tc -DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético)

Es un agente quelante que se elimina es su totalidad por filtración glomerular, sin sufrir reabsorción ni secreción tubular, llegando en pocos minutos al sistema pielocalicial

tras su administración intravenosa<sup>33</sup>. Tiene baja unión a las proteínas plasmáticas (<10%)<sup>31</sup>, su aplicación es intravenosa. Está indicado en:

- \*Alteraciones de la posición, forma o tamaño renal.
- \*Casos de evaluación de la función renal (global y/o relativa).
- \*Evaluación del trasplante renal.
- \*Aplicable para la diferenciación de la dilatación obstructiva y no obstructiva de la pelvis renal por obstrucción mecánica por evaluación del drenaje del tracto urinario.
- \*Permite la evaluación de la excreción urinaria.
- \*Confirma o descarta la sospecha de hipertensión renovascular (HTRV)<sup>17,31</sup>
- \*Es útil en pacientes con hidronefrosis o hidroureteronefrosis, con el propósito de identificar la presencia o ausencia de una dilatación pielocalilicial, y/o ureteral obstructiva.
- \*Permite la evaluación de la viabilidad del injerto renal y la detección de complicaciones patológicas, parenquimatosas, post-quirúrgicas, vasculares, urológicas, de forma precoz y no invasiva.
- \*El estudio radioisotópico permite anticiparse a alteración de parámetros bioquímicos renales con 24 a 48 horas<sup>34</sup>.

#### • Tc99m-MAG3 (mercaptoacetilglicina)

Es una molécula que se une a proteínas plasmáticas (90%), asegurando una elevada concentración plasmática y menor distribución en el espacio extravascular, experimenta filtración glomerular y excreción tubular, y es el de mayor relación actividad renal-fondo, dada la elevada captación renal inicial.<sup>35,36</sup>

La extracción renal es mayor del 50% y es excretado principalmente a través de secreción tubular. Se calcula que aproximadamente en lapso de 3 horas se elimina el 90% por la orina en pacientes con función renal normal, lo cual implica una baja exposición del paciente a la radiación.

El Tc99m-MAG3 es utilizado en estudios nefrourológicos siendo sus aplicaciones muy similares a las descritas con el <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Sin embargo posee elevada fracción de extracción, con una eficacia 3 veces mayor que este último,<sup>35,36</sup>

Ambos radiofármacos permiten realizar un estudio dinámico en dos fases: 1) fase Angiográfica: evalúa el flujo sanguíneo renal relativo. y 2) fase Nefrográfica evalúa la función y excreción renal<sup>17</sup>.

Debido a las diferencias en los mecanismos de excreción entre ambos radiofármacos, el Tc99m-MAG3 es un marcador excelente para examinar el flujo plasmático renal y es el Radiofármaco de elección en niños, pacientes con insuficiencia renal, transplantados renales y en la hipertensión renovascular<sup>37</sup>. También permite medir la función renal diferencial demostrado una alta correlación en la medición de la Función Renal Diferencial (FRD) pareada con <sup>99m</sup>Tc-DMSA en pacientes con reflujo vesicoureteral<sup>38</sup>.

#### • <sup>99m</sup>Tc -DMSA (ácido dimercatosuccínico)

Es considerado el agente de elección para visualización de la corteza renal, evalúa conjuntamente la morfología del parénquima y la función renal diferencial para valorar la severidad y evolución de daño renal.<sup>39,40,24</sup> está indicado en:

- \* Lesiones expansivas (tumor, quiste versus columna de Bertin).
- \* Es la técnica de elección para la evaluación en la infección del tracto urinario y secuelas de infecciones. (como: tuberculosis renal).
- \* Detección de lesiones renales secundarias a procesos no infecciosos (reflujo vesicoureteral congénito, trombosis o alteraciones vasculares, nefrotoxicidad de drogas, tumores).
- \* Está indicada en la evaluación masa renal funcionante para determinación de función renal relativa y seguimiento del crecimiento renal.
- \* Permite la evaluación de malformación congénita forma, tamaño y posición renal. (riñón en herradura, agenesia renal, anomalías de posición renal).
- \* Confirmación de riñón multiquistico no funcionante.
- \* Criterio para la cirugía urológica conservadora o para la nefrectomía <sup>17, 31</sup>.
- \* El cintigrama renal <sup>99m</sup>Tc -DMSA es la técnica goldstandard en el diagnóstico de pielonefritis aguda, y seis a doce meses después de la ITU, para evaluación de secuelas.<sup>28</sup>
- \* Permite la evaluación de la pielonefritis crónica que puede conducir a cicatrices renales irreversibles, cuyas secuelas pueden ser: hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica aguda.<sup>28</sup>

## Conclusiones

Los estudios de gammagrafías actualmente representan una importante herramienta por sus beneficios:

- Aporta al criterio diagnóstico.
- Permite evaluación de las patologías en el curso del tiempo,
- Apoya con carácter predictivo a futuras complicaciones respecto a otras pruebas clínicas.
- No tienen carácter invasivo.
- Son inocuos, tomando en cuenta las dosis de radiación de acuerdo a los protocolos de estudio y factores relativos.

## Recomendaciones

Se recomienda

- Incluir a los estudios gammagráficos renales entre los protocolos de estudio renal<sup>28</sup> en pacientes potencialmente donadores renales, antes durante y posterior a la resección, como medida de prevención y mantenimiento de la condición saludable del donante renal.
- Incluir entre los protocolos de estudio del Programa Renal los estudios gammagráficos<sup>28</sup> de forma rutinaria en el seguimiento de los pacientes con Tratamiento Sustitutivo de la Función Renal (TSFR)

y particularmente en aquellos con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRTC) insertos en el programa de trasplante renal, como medida de monitoreo a la supervivencia del injerto renal a largo plazo.

- De igual manera es necesario evaluar la causa

etiológica desconocida de enfermedad renal crónica presente en las estadísticas que reporta el Servicio de Medicina Nuclear, para inferir de forma objetiva respecto a la incidencia de casos en Cochabamba.

## Referencias bibliográficas

- Bernard J. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. 9ª Edición. Masson S. A. Barcelona España. 1998.
- Strasinger S.; Di Lorenzo M.; Análisis de orina y de los líquidos corporales 5ª Edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires Argentina. 2010.
- Guyton A. Tratado de Fisiología Médica 8ª Edición. Interamericana Mc Graw- Hill Barcelona España. 2000.
- España. Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Subdirección General De Calidad y Cohesión, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Consejerías de Sanidad de las CCAA. Febrero 2015.
- Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. BMC Public Health. 2008 Apr 11;8:117.
- Takahashi S, Okada K, Yanai M. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) of Japan: results from the initial screening period. Kidney Int Suppl. 2010 Mar;(116): S17-23.
- Coresh J, Astor B, Greene T, et al: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 41:1-12, 2003
- Scavini M, Stidley CA, Paine SS, et al: The burden of chronic kidney disease among the Zuni Indians: The Zuni Kidney Project. Clin J Am Soc Nephrol 2: 509-516, 2007
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int. 2007;72:247-50.
- White SL, Chadban SJ, Jan S, Chapman JR, Cass A. Bulletin of the World Health Organization, Marzo 2008 (14 de octubre 2014).
- Comisión Técnica de Vigilancia en Salud y Sistemas de Información de Centroamérica y República Dominicana (Se-Comisca). Boletín 02-2012 Sala Regional de Situación de Salud. Enfermedad Renal Crónica.
- Méndez A.; Méndez F.; Tapia T.; Muñoz A.; Aguilar L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. Rev. Dial Traspl. 2010;31(1):7-11
- Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes. "Programa Nacional de Salud Renal" junio 2007.
- Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes. "Donar es sembrar una semilla de vida" Producción N° 1 Programa Nacional De Salud Renal. Agosto 2012.
- Gregorio T, Obrador A, Mahdavi M, et al., On behalf of the Global Kidney Disease Prevention Network. Establishing the Global Kidney Disease Prevention Network (KDPN): A position statement from the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2011;57:361-70.
- Fernández C.; Melgosa M.; Enfermedad renal crónica en la infancia. Diagnóstico y tratamiento. Serv. Nefrología Pediátrica. Hosp. Infantil Universitario La Paz. Madrid Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:385-401.
- Jofré MJ, Sierralta P. Medicina nuclear en el tracto nefrourinario. Rev Chil Radiol 2002; 8:59-62.3G
- González Rodríguez JD, Rodríguez Fernández LM. Infección de vías urinarias en la infancia. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:91-108
- González, L.E., Briceño, G.D., Galindo, A.F. Diagnóstico de reflujo vesicoureteral en niños con Infección del tracto urinario. Rev.Medica.Sanitas 13 (1): 8-17, 2010
- Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis Lancet 1997; 349: 17-19.
- Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, Lai CH, Huang JJ, Wang YT, Chiou YY. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. Pediatr Nephrol 2003; 18: 362-365.
- Biggi A, Dardanelli L, Cussino P, Pomero G, Noello C, Sernia O, Spada A, Camuzzini G. Prognostic value of the acute DMSA scan in children with first urinary tract infection. Pediatr Nephrol 2001; 16: 800-804.
- Tseng MH, Lin WJ, Lo WT, Wang SR, Chu ML, Wang CC. Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection. J Pediatr 2007; 150: 96-99.
- Hernández R.; Daza A.; Marín S. Infección urinaria en el niño (1 mes-14 años) Asociación Española de Pediatría. 2008:53-73
- Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. Infect Dis Clin North Am. 1987 Dec;1(4):713-29.
- Wilson MA. Genitourinary Tract. En: Wilson MA, ed. Textbook in Nuclear Medicine. Lippincott-Raven 1998; p. 57-88.
- O'Reilly PH, Aurell M, Britton K et al. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. J Nucl Med 1996;37:1872-6.
- Díaz I. L, A. Manrique L. et al. Estudios isotópicos en nefrourología pediátrica Rev Esp Med Nucl, 2004;23(3):207-27.
- Barba J.F.; Romero L.; Tolosa E.; Algarra R.; Rosell D., Robles J.E., Zudaire J.J.; Berian J.M.; Richter J.A.; Pascual J.I. Estudio de los hallazgos de la gammagrafía renal inmediata y su influencia en la supervivencia del injerto renal Actas Urológicas Españolas 2011;35(4):218-224.
- Kaude J, Nordenport J. Influence of nephroangiography on 131-I-Hippuranrenography. Acta radiologica 1973;14:69-73.
- Ciarlo A. Métodos diagnósticos en Medicina nuclear para la Evaluación de patologías Renales 2003. Universidad Nacional de General San Martín.
- Oliva J. Gammagrafía Renal. (consulta el 4 diciembre 2014) disponible en: <http://www.gammagrafia.com.mx/gammagrafia-renal.html>
- Llorens V, Rodríguez T, Tobalina I, Llorens L, Genollá J, Ríos G, Fombellida JC. Radiotrazadores y método en Nefrología Nuclear. Rev Esp Med Nuclear 1999;18:57-68.
- Thomsen HS, Lkegaard H, Nielsen SL, Larsen S. Postoperative radionuclide monitoring of renal allografts on triple therapy 1988. Dan Med Bull 1988;35:395-7.
- Taylor A, Radionuclide Renography: A personal Approach. Semin Nucl Med 1999; XXIX(2):102-127.
- Taylor A(Jr) ,Datz,Frederick.Clinical Practice of Nuclear Medicine.Churchill-Livingstone(5)119-152.
- Wein A.; Kavoussi L.; Novick A., Partin A., Peters C.Campbell W. 9th Edition Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires Argentina. 2007.
- Gordon I, Anderson P, Lythogoe M, Orton M. Can technetium -99m-mercaptoacetyltriglycine replace technetium 99-dimercaptosuccinic acid in exclusion of a focal renal defect J Nucl Med 1992;33:2090-2093.
- Gordon I. Indications for 99m-technetium dimercaptosuccinic acid scan in children. J Urol 1987;137:464-7.
- Majd M, Rushton HG. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. Semin Nucl Med 1992;22:98-111.