

# Estudio multicéntrico para la medición del volumen ventricular izquierdo por ventriculograma radioisotópico. Validación del método, exactitud *in vitro* y reproducibilidad en pacientes

J. L. NAVARRO ESTRADA, R. MENDEZ\*, N. PEREZ BALIÑO, F. OTERO, O. MASOLI, C. BELZITI, D. CRAGNOLINO, A. MERETTA, A. SOSA LIPRANDI, M. LEWKOWICZ, C. PRESTI, M. GONZALEZ, M. CABREJAS, S. THORP, O. BAZZINO\*\*

Consejo de Cardiología Nuclear de la Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología. \*\* En representación del Grupo EDI

Trabajo recibido para su publicación: 2/92. Aceptado: 4/92

Se ha indicado que la medición de volúmenes ventriculares es el mejor predictor individual pronóstico en la cardiopatía isquémica. El objetivo del presente trabajo es validar la técnica de medición de volúmenes mediante el análisis de la exactitud de la misma en un fantomas y su reproducibilidad en pacientes. *Material y método:* La técnica empleada consistió en determinar un volumen basado en la relación entre el número de cuentas adquirido en un estudio gatillado, corregido por la atenuación y decaimiento, y las cuentas contenidas en un volumen patrón conocido. Intervinieron 17 centros, en todos los cuales se realizó la medición de un fantomas cilíndrico con dos volúmenes conocidos (250 y 100 ml) con diferentes espesores de atenuación. Luego se efectuaron 100 pares de mediciones en pacientes para estudiar la reproducibilidad. La corrección de atenuación se calculó midiendo la distancia desde el centro del ventrículo por el método de Links.

## Resultados:

### A) Fantomas:

	Distancia 1	IC 1	Distancia 2	IC 2
100 ml	3,5 cm	[98 ml; 112 ml]	5,1 cm	[92 ml; 100 ml]
250 ml	9,0 cm	[274 ml; 314 ml]	10,3 cm	[295 ml; 357 ml]

### B) Reproducibilidad en pacientes:

Dif. vol. (ml)	Variac. (%) abs.	Correlación lineal
VFD: [-7,88 ml; 1,96 ml]	[9,56; 13,38 %]	VFD <sub>2</sub> = V1 * 1,09 - 6,21 ml (r = 0,91)
VFS: [-5,67 ml; 1,91 ml]	[11,36; 16,02 %]	VFS <sub>2</sub> = V1 * 1,08 - 3,07 ml (r = 0,91)

IC: intervalo de confianza (95 %). VFD: volumen de fin de diástole. VFS: volumen de fin de sístole. Dif. vol.: diferencia de volumen. Variac. (%) abs.: variación porcentual absoluta.

C) Las variaciones obtenidas no resultan dependientes de la fracción de eyección ni de la magnitud del volumen.

*Conclusiones:* 1) De la medición del fantomas se deduce que la exactitud depende del espesor de atenuación (se observó sobreestimación para espesores superiores a 9 cm). 2) La técnica resultó aceptablemente reproducible en pacientes y eventualmente útil para ser empleada en estudios clínicos de seguimiento de volúmenes ventriculares.

El pronóstico de la mayoría de las cardiopatías está relacionado con la magnitud de la disfunción ventricular. La fracción de eyección es un parámetro universalmente aceptado para la medición de la misma y se utiliza en la estratificación de riesgo. Recientemente se ha enfatizado en el conocimiento del volumen ventricular izquierdo<sup>1-3</sup> y se ha postulado que el volumen

de fin de sístole es el mejor predictor individual en cardiopatía isquémica.<sup>4</sup> En los últimos años se ha comprobado que los infartos de miocardio, particularmente si son grandes y transmurales, sufren complejas alteraciones de la arquitectura ventricular, que involucran tanto al tejido infartado como al sano, y que llevan a la hipertrofia con sobrecarga de volumen y dilatación. Este

proceso, conocido como remodelación, afecta probablemente al pronóstico.<sup>5</sup>

El método clásico para la medición del volumen ventricular izquierdo está basado en que se considera al mismo como un elipsoide de revolución. Esta fórmula, aplicada por Sandler y Dodge en angiografía biplana, presenta múltiples presupuestos geométricos y este error se multiplica cuando el ventrículo se hace más esférico o presenta alteraciones regionales.<sup>6</sup>

Además éste es un método invasivo y produce por sí mismo modificación de la función ventricular.<sup>7-9</sup> La medición por técnica geométrica fue empleada en ecocardiografía y ventriculografía isotópica, demostrando las mismas limitaciones.<sup>11-17</sup>

Cuando se inyecta tecnecio 99m en el torrente circulatorio, este radiofármaco alcanza rápidamente la condición de equilibrio, lo que quiere decir que el número de cuentas registrado es proporcional al volumen sanguíneo en el cual está contenido. La linealidad cuentas-volumen corregida por la atenuación originada en la pared torácica y por decaimiento radiactivo ha permitido desarrollar un método no geométrico para la medición de volumen a partir de la adquisición de un ventriculograma gatillado.<sup>6, 18-20, 32</sup>

El Consejo de Cardiología Nuclear de la Sociedad Argentina de Cardiología decidió llevar a cabo un estudio multicéntrico destinado a sistematizar la aplicación de esta técnica no geométrica y a convertirlo en un parámetro de medición sencillo y comparable entre los distintos laboratorios.

Los objetivos de este trabajo son, por consiguiente: 1) validación de la metodología *in vitro* con un fantomas de volumen conocido; 2) determinación de su reproducibilidad en pacientes.

## MATERIAL Y METODO

La población consistió en 100 pacientes tomados al azar, con patología cardiovascular o no, cuya edad media fue de 57 años (41-69 años), ochenta y ocho eran hombres y doce mujeres.

Un comité técnico se encargó de definir los parámetros técnicos indispensables para poder hacer mediciones en cada laboratorio. Los equipos que no lograron la necesaria uniformidad de campo y sensibilidad, o bien un adecuado programa de definición de bordes fueron excluidos del estudio. Se utilizaron en todos los casos cámaras gamma con cristal único de INa y colimador multipropósito de baja energía. El discriminador fue fijado en 140 Kev con una ventana del 20 %.

Los laboratorios intervinientes en todo el país (lista en el apéndice) aplicaron una técnica que consiste en calcular un volumen desconocido a través de la relación entre el número de cuentas contenido en el mismo, corregido por atenuación y decaimiento, y el número de cuentas de un volumen patrón conocido. En cada centro este principio fue aplicado primero con un fantomas y luego en pacientes según la técnica descrita por Links.<sup>6</sup>

### A) Estudio en el fantomas

Dos volúmenes conteniendo 100 y 250 ml de solución de Tc 99m fueron fijados en un fantomas cilíndrico de lucite lleno de agua (Fig. 1), a fin de reproducir las condiciones de medición de un órgano activo rodeado de tejido atenuador. La geometría del dispositivo permitió seleccionar diferentes espesores de atenuación: 3,5 y 5,1 cm para el volumen de 100 ml y de 9,0 y 10,3 cm para el de 250 ml.

Para cada distancia y en cada volumen se obtuvieron adquisiciones gatilladas similares a las de un estudio dinámico *in vivo*. El número de cuentas de la región de interés se determinó a partir de la detección semiautomática de bordes de cada computadora.

Por último se adquirió la imagen estática de una jeringa conteniendo 5 ml de la misma solución de Tc 99m. El número de cuentas se determinó en forma manual.

### B) Estudio de reproducibilidad en pacientes

A cada uno de los 100 pacientes se le admi-

## MEDICION DE VOLUMENES VENTRICULARES ESTUDIO MULTICENTRICO - GRUPO E.D.I.

### ESQUEMA DEL FANTOMAS

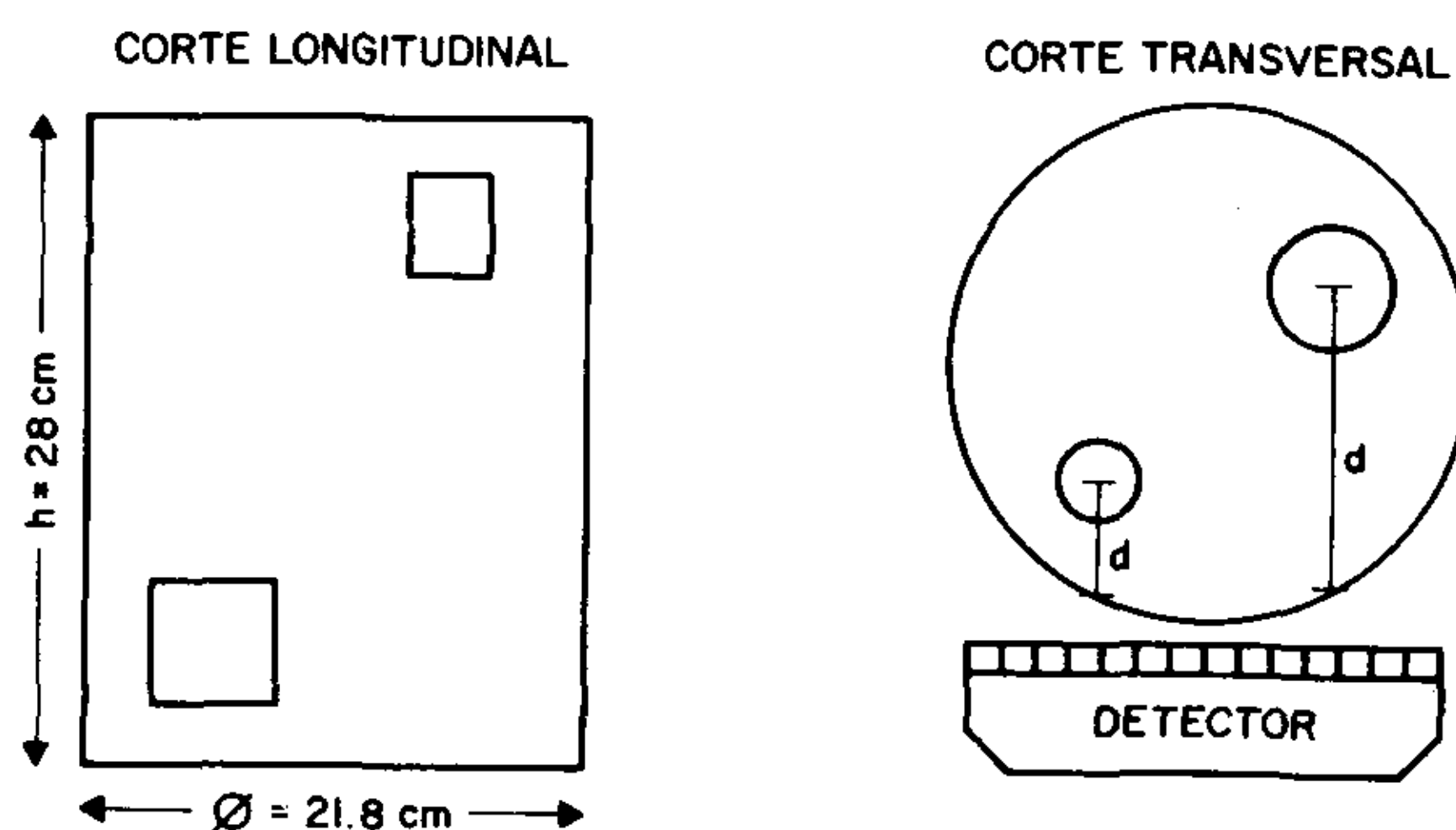


Fig. 1. Esquema del fantomas en ambos cortes, longitudinal y transversal, conteniendo en su interior dos volúmenes activos conocidos con Tc 99m (100 y 250 ml).

nistraron 20 a 30 mCi de Tc 99m precedidos de cloruro estannoso para la marcación *in vivo* de sus glóbulos rojos. Luego de alcanzado el equilibrio se realizó la primera adquisición multigatillada con el detector en oblicua anterior izquierda a 45°. A continuación, y sin modificar la posición del paciente, se colocó sobre el tórax una fuente puntual que coincidiera con el centro del ventrículo izquierdo en la imagen estática de persistencia. Luego de fijada la fuente en el tórax se colocó el detector en posición anterior de modo tal que la misma quedaba fuera del ventrículo y podía medirse la distancia en centímetros entre el centro de ambas. La relación entre la distancia medida y el seno del ángulo de rotación del cabezal permitió obtener la distancia real entre el centro del ventrículo y el detector (Fig. 2).

Después de la extracción de 5 ml de sangre del brazo contralateral inyectado se recolocó al paciente en oblicua anterior izquierda para repetir la adquisición multigatillada y la medición de la distancia.

El estudio concluyó con la obtención de la imagen estática de la muestra de sangre obtenida.

El análisis de cada juego de imágenes se realizó de la misma manera que en el fantomas: detección semiautomática de bordes para obtener el número de cuentas neto en el ventrículo izquierdo, en fin de diástole y de sístole, y detección del número de cuentas de la muestra de sangre. La diferencia en los pacientes estriba

en la determinación de la distancia por el método descripto.

**Cálculo del volumen ventricular izquierdo**

Los volúmenes ventriculares fueron obtenidos según la fórmula:

$$Vol. (fd/fs) = \frac{(C-F) f/d/fs. * e^{-0.001925*t} * e^{\mu*d}}{(C-F)s}$$

Donde:

\* (C-F) fd/fs: número de cuentas determinado en forma semiautomática, correspondientes al ventrículo izquierdo en fin de diástole y sístole, normalizadas temporalmente.

\*  $e^{-0.001925 * t}$ : corrección por decaimiento del Tc 99m.

\* t.: tiempo transcurrido entre la adquisición del volumen incógnita y el patrón (jeringa).

\*  $e^{\mu*d}$ : corrección por atenuación de los tejidos;  $\mu$ : coeficiente de atenuación ( $0.125 \text{ cm}^{-1}$ ); d: distancia entre el centro del ventrículo y el borde de la pared torácica medida según técnica descripta más arriba.

\* (C-F)s: número de cuentas netas del volumen patrón normalizadas temporal y volumétricamente.

**RESULTADOS**

**A) Estudio en fantomas**

La Tabla 1 muestra los intervalos de confianza (IC) del 95% obtenidos de la medición de dos volúmenes activos (100 y 250 ml) contenidos en el fantomas, con diferentes distancias (distancias 1 y 2) de atenuación.

Se observó que para la medición del volumen más pequeño fue bastante precisa a diferentes espesores. Por el contrario, el volumen más grande (250 ml) presentó considerable sobreestimación en el volumen experimental con respecto al real. Este hecho fue reforzado al incrementarse el espesor de atenuación (Tabla 1).

**B) Estudio en pacientes**

A cada uno de los 100 pacientes se les midió ambos volúmenes dos veces, con los resultados expresados en la Tabla 2. Los intervalos de con-

**MEDICION DE VOLUMENES VENTRICULARES ESTUDIO MULTICENTRICO - GRUPO E.D.I. ESTIMACION DE LA DISTANCIA DE ATENUACION**

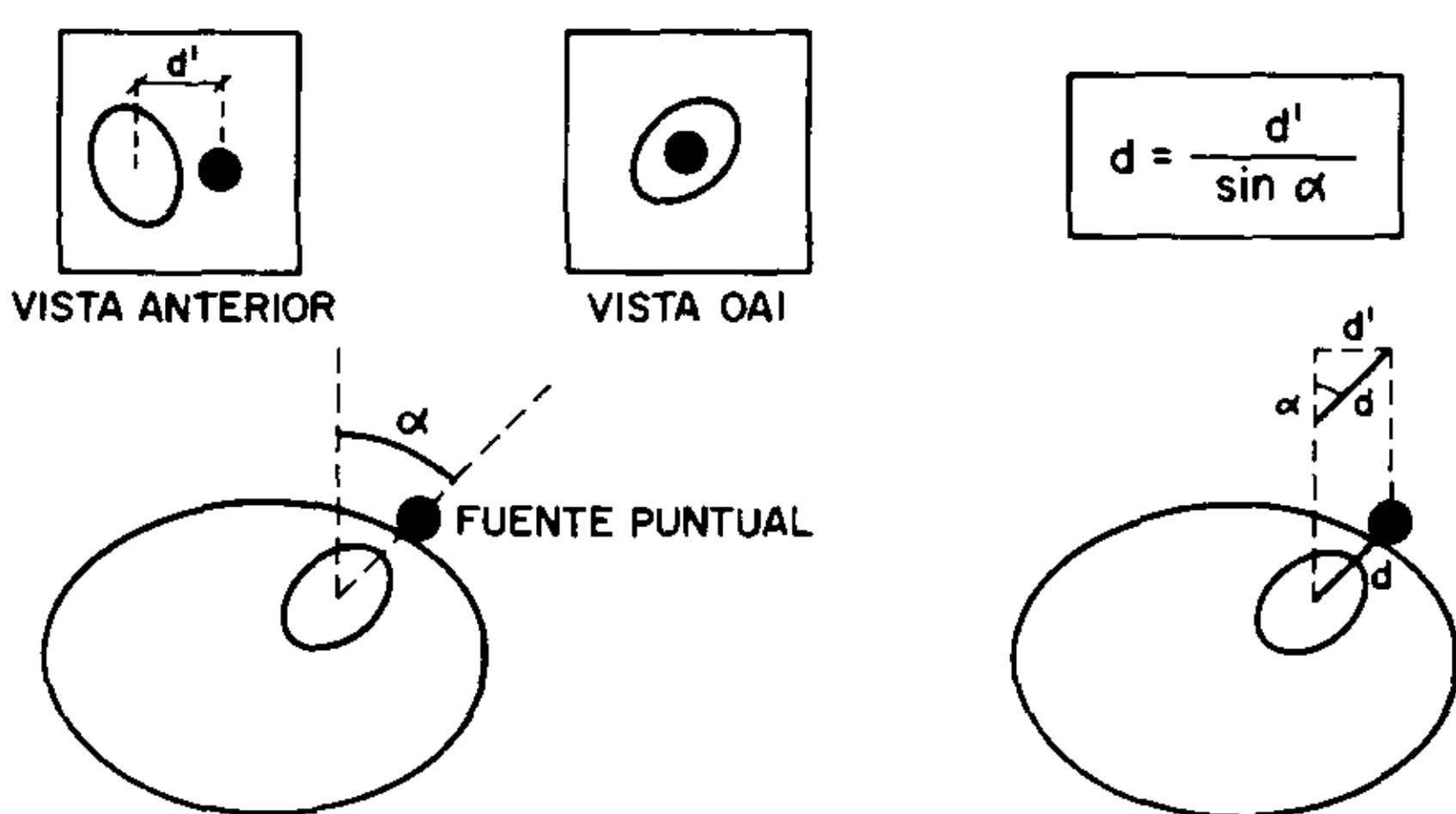


Fig. 2. Metodología empleada para determinar el centro del ventrículo izquierdo (VI) con la fuente puntual y estimación de la distancia (espesor) de atenuación de los tejidos interpuestos entre el centro del VI y la pared anterior del tórax.

Tabla 1

Intervalos de confianza (IC. 1 y 2) del 95% de la medición de ambos volúmenes activos (100 y 250 ml) a diferentes distancias (Dist. 1 y 2) de atenuación

	Dist. 1	IC. 1	Dist. 2	IC. 2
100 ml	3,5 cm	[ 98 ml; 112 ml]	5,1 cm	[ 92 ml; 100 ml]
250 ml	9,0 cm	[274 ml; 314 ml]	10,3 cm	[295 ml; 357 ml]

**MEDICION DE VOLUMENES VENTRICULARES  
ESTUDIO MULTICENTRICO - GRUPO E.D.I.**

**CORRELACION LINEAL  
VOLUMEN DIASTOLICO**

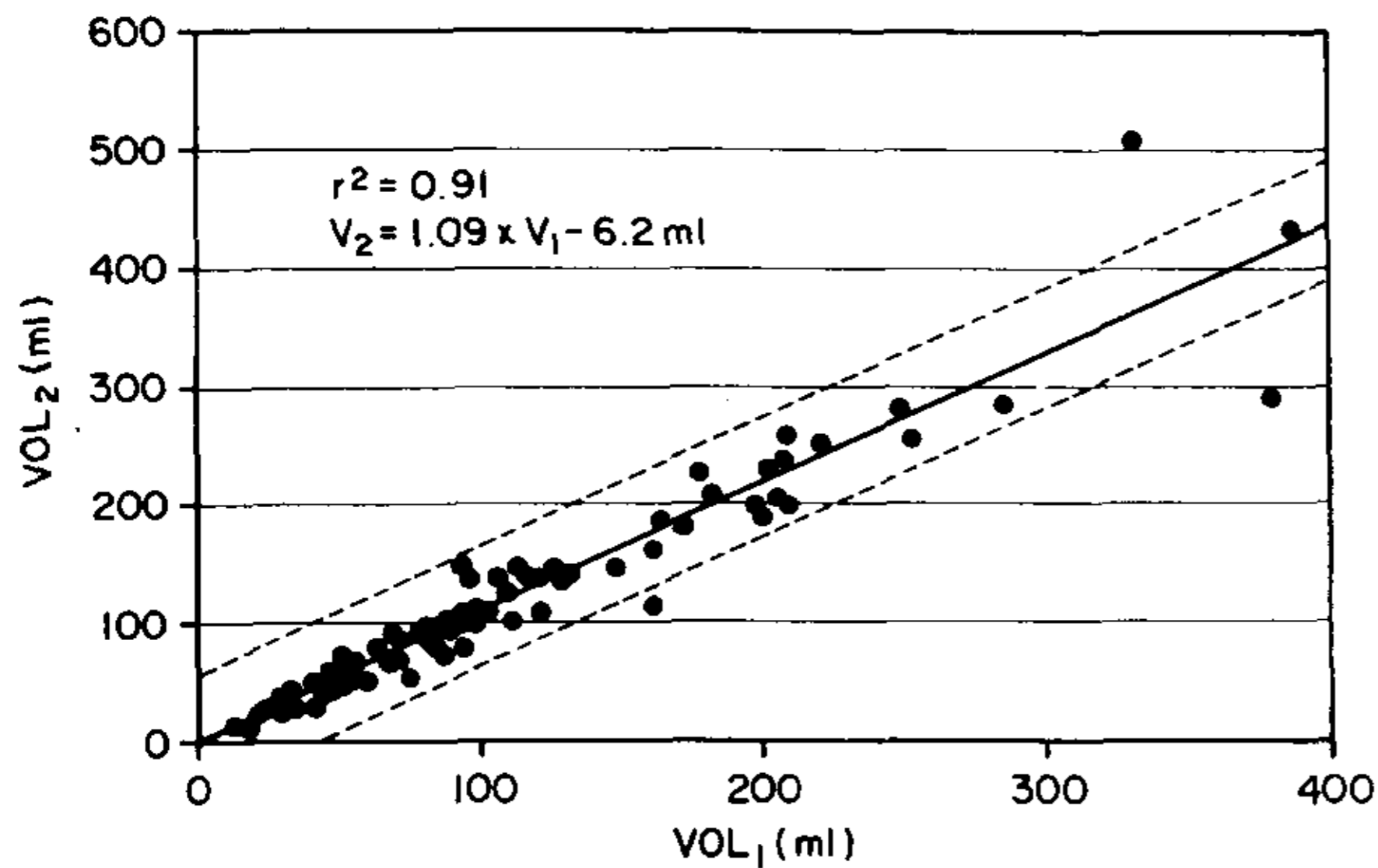


Fig. 3. Gráfico de correlación lineal entre las mediciones del volumen de fin de diástole.

**MEDICION DE VOLUMENES VENTRICULARES  
ESTUDIO MULTICENTRICO - GRUPO E.D.I.**

**CORRELACION LINEAL  
VOLUMEN SISTOLICO**

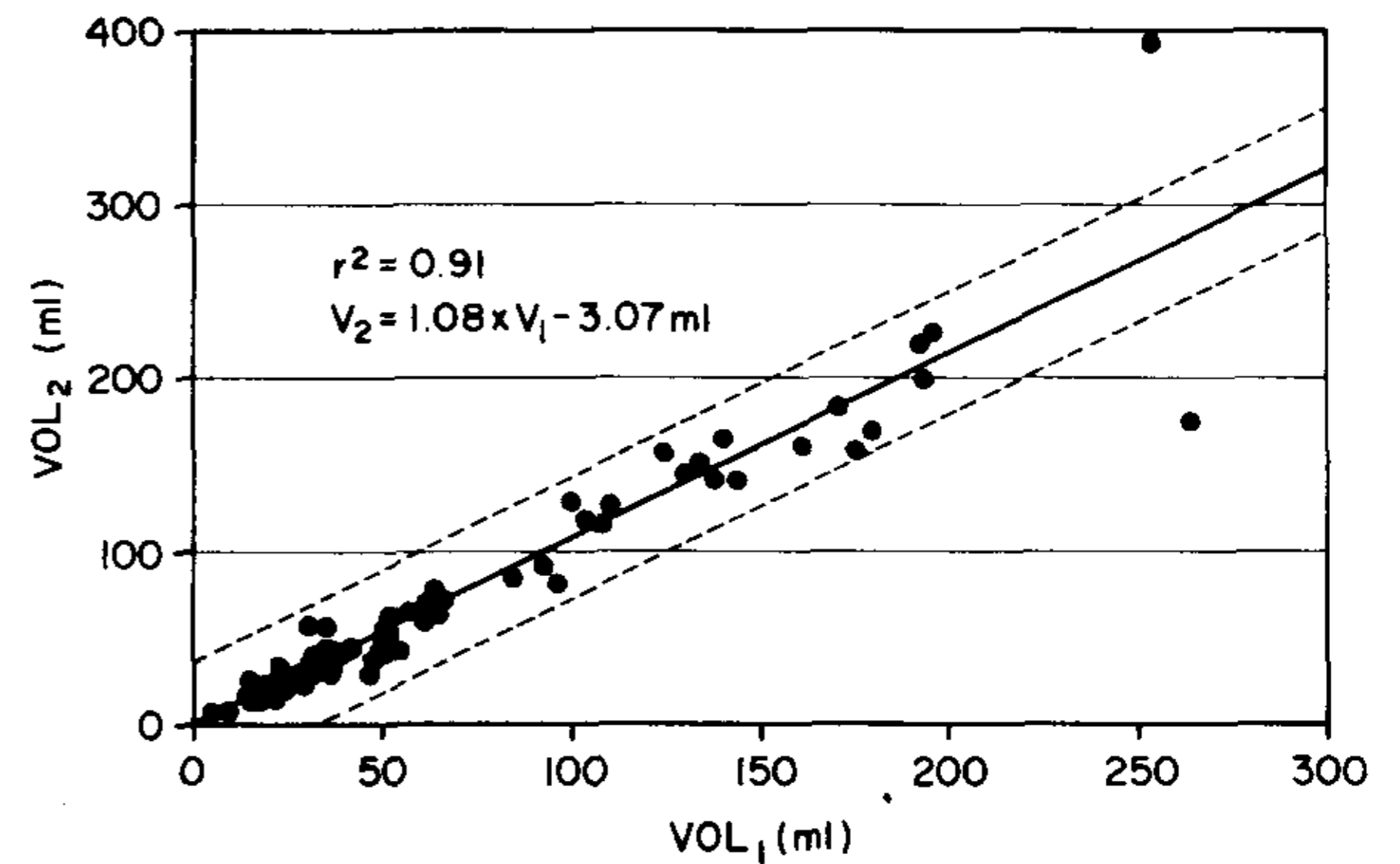


Fig. 4. Gráfico de correlación lineal entre las mediciones del volumen de fin de sístole.

fianza para los valores medios indican que no hay diferencia entre ambas mediciones. Los [IC] 95% para la diferencia entre ambas mediciones fueron:  $VFD_1 - VFD_2 = [-8 \text{ ml}; 2 \text{ ml}]$  y  $VFS_1 - VFS_2 = [-6 \text{ ml}; 2 \text{ ml}]$ . Para cuantificar el verdadero error de medición se utilizó la diferencia absoluta porcentual (DAP), es decir, se promedió la diferencia absoluta entre ambas mediciones sin considerar su signo, evitándose de este modo la compensación por exceso y por defecto. Los [IC] 95% para la diferencia absoluta porcentual fueron: VFD: [9%; 13%] y VFS: [11%; 16%]. El límite para considerar dos mediciones como diferentes está dado en cada caso por el intervalo de confianza superior.

Cuando se efectuó la ecuación de la recta se encontró un alto grado de correlación con un coeficiente de 0,91 para el VFD (Fig. 3) y para el VFS (Fig. 4).

Tabla 2

Resultados de ambas series de volúmenes medidos con sus respectivos intervalos de confianza

Serie	Volumen (ml)	DS (ml)	[IC.] 95% (ml)
VFD <sub>1</sub>	106	74	[92; 121]
VFD <sub>2</sub>	109	84	[92; 126]
VFS <sub>1</sub>	61	54	[50; 72]
VFS <sub>2</sub>	63	61	[51; 75]

DS: desvío estándar. IC.: intervalo de confianza.

## DISCUSION

Los valores medidos experimentalmente fueron aceptablemente correctos para el volumen de 100 ml pero se sobreestimó el de 250 ml. La causa de ello es el fenómeno de dispersión (*scattering*), es decir, una cantidad de radiación que modificó su trayectoria original en el medio dispersor pero que aún tiene energía suficiente para no ser rechazada por el discriminador. Este fenómeno es proporcional al monto de actividad y, por lo tanto, al volumen. Siegel y colaboradores<sup>33, 34</sup> proponen la construcción de un factor específico de corrección (*build-up factor*) que depende de la ventana de energía, de la profundidad a que se encuentra la fuente y de su forma geométrica. Se consideró que la construcción de la curva de *build-up* para la medición en pacientes no aportaría información fisiológica y complicaría inútilmente la metodología.

La aplicación del método en pacientes evidenció aceptable reproducibilidad; por lo tanto podría ser utilizado para estudios de seguimiento del volumen ventricular frente a intervenciones farmacológicas. En este sentido es conveniente identificar el error de medición de la técnica. Del análisis de regresión lineal se deduce que tanto el estimador lineal como el término independiente resultan cercanos a la ecuación ideal, o sea la identidad (volumen 1 = volumen 2). Sin embargo no se considera ésta la forma más adecuada para representar la reproducibilidad de una medición. El modo apropiado es el uso de los intervalos de confianza, pero consideran-

do la variación promedio de los valores absolutos, para evitar así los valores positivos y negativos, que darían un error próximo a cero. Teniendo en cuenta estas previsiones, el error máximo para el volumen de fin de diástole sería 13% y para el volumen de fin de sístole de 16%. Creemos que el mismo es apropiado para el uso en clínica. La parte del método más sujeta a error es la medición de la distancia de atenuación, pero la misma presentó una marcada curva de aprendizaje que redujo la variación inter e intraobservador. Este error puede ser minimizado por la utilización de matrices de 128 \* 128 en lugar de las habituales (64 \* 64). Debido al carácter experimental del estudio se consideró suficiente hacer dos mediciones con una dosis única de radiofármaco separadas por poco tiempo para no sobreexponer inútilmente al paciente.

De los resultados presentados en este estudio se puede concluir que la exactitud de la medición *in vitro* depende del volumen medido y del espesor del atenuador. Además, la técnica puede ser aplicada en forma sencilla en pacientes demostrando el grado aceptable de reproducibilidad, condiciones ambas que la convertirían en una herramienta útil para estudios de intervención sobre el volumen ventricular.

## SUMMARY

In recent years it has been suggested that left ventricular end-systolic volume might be the best prognostic measurement in ischemic heart disease. In addition, changes in left ventricular volume might play an important role in the complex mechanism of ventricular remodeling. The aim of the present study is the *in vitro* validation of a count-based method to determine left ventricular volume as well as its reproducibility in patients. The method is based on the count-volume lineality. The count rate inside the left ventricular, corrected for distance attenuation and radioisotope decay, is proportional to the activity in a known volume of blood. Seventeen centers measured a cylindrical phantom with two known volumes of TC 99m. Solution from different distances of attenuation. Thereafter, one hundred patients underwent two consecutive measurements of left ventricular volume to assess its reproducibility. The correction for tissue attenuation was calculated measuring the distance from the left ventricle to chest surface following Links's technique. **Results:**

### A) Phantom:

	Dist. 1	CI. 1	Dist. 2	CI. 2
100 ml	3,5 cm	[98 ml; 112 ml]	5,1 cm	[92 ml; 100 ml]
250 ml	9,0 cm	[274 ml; 314 ml]	10,3 cm	[295 ml; 357 ml]

CI.: confidence interval (95 %)

### B) Reproducibility in patients:

Vol. Diff. (ml)	Abs. (%) Variat.	Lin. relat.
LVEDV = [-7.88 ml; 1.96 ml]	[9.56; 13.38 %]	LVEDV <sub>2</sub> = V <sub>1</sub> .1.08-3.07 ml (r= 0.91)
LVESV = [-5.67 ml; 1.91 ml]	[11.36; 16.02 %]	LVESV <sub>2</sub> = V <sub>1</sub> .1.08-3.07 ml (r= 0.91)

Vol. Diff.: volume difference. Abs. (%) Variat.: absolute percent variation. Lin. relat.: lineal relationship.

C) Variations did not correlate either with the ejection fraction nor with the amount of volume.

**Conclusions:** 1) *In vitro* measurements overestimated real volumes when a 250 ml phantom was used and this error increased with distance. 2) The reproducibility in patients was rather good and this technique might be a useful tool in clinical trials using left ventricular volume as an end point.

## Agradecimiento

Agradecemos a la Sra. Graciela Navarro por su eficaz tarea de secretaria del centro coordinador.

## BIBLIOGRAFIA

- Grossman W, Jones D: Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56: 56-64.
- Grossman W: Cardiac hypertrophy: Useful adaptation or pathological process? *Am J Med* 1980; 69: 576-584.
- Borow K, Green L: End-systolic volume as a predictor of postoperative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation. *Am J Med* 1980; 68: 655-661.
- Harvey D, White MB: Relation of thrombolysis during acute myocardial infarction to left ventricular function and mortality. *Amer J Cardiol* 1990; 66: 92-95.
- Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-1172.
- Links J, Becker L: Measurement of absolute left ventricular volume from gated blood pool studies. *Circulation* 1982; 65 (1): 82-91.
- Gootman N, Rudolph: Effects of angiographic contrast media on cardiac function. *Am J Cardiol* 1970; 25: 59.
- Karliner J, Bouchard R: Hemodynamic effects of angiographic contrast material in man. *Br Heart J* 1972; 34: 347.
- Rowe G, Justom J: The physiologic effect of contrast media for angiocardiology. *Circulation* 1956; 13: 896.
- Carleton R: Changes in left ventricular volume during angiocardiology. *Am J Cardiol* 1971; 17: 460.
- Fortuin N, Hood W: Determination of left ventricular volume by ultrasound. *Circulation* 1971; 44: 575.
- Murray J, Jhonston W: Echocardiographic determination of left ventricular dimensions volumes and performance. *Am J Cardiol* 1972; 30: 252.
- Feingenbaun H, Popp R: Ultrasound measurement of the left ventricle. A correlative study with angiography. *Arch Inter Med* 1972; 179: 461.
- Van Dyke D, Anger H: Cardiac evaluation from radioisotope dynamics. *J N Med* 1972; 12: 585.
- Mullins C, Mason D: Determination of ventricular volume by radioisotope-angiography. *Am J Cardiol* 1969 24: 72.
- Sullivan R, Bergeron D: Peripheral venous scintillation angiocardiology in determination of left ventricular volume in man. *Am J Cardiol* 1969 24: 72.
- Asburn W, Kostuk W: Left ventricular volume and ejection fraction determined by radionuclide angiography. *Semin Nucl Med* 1973; 3: 165.

18. Barry M, Barry L: Radionuclide measurement of left ventricular volume: comparison of geometric and counts-based methods. *Circulation* 1982; 65 (4): 725-730.
  19. Slutsky R: Left ventricular volumes by gated equilibrium radionuclide angiography: A new method. *Circulation* 1979; 60 (3): 556-564.
  20. Bourguignon: Quantification of left ventricular volume in gated equilibrium radioventriculography. *Eur J N Med* 1981; 6: 349-353.
  21. Burns: Repeatability of left ventricular volume from blood pool counts: concise communication. *J Nucl Med* 1983; 24: 775-781.
  22. Dehemer: Direct measurements of cardiac output by gated equilibrium blood pool scintigraphic volume measurements by a nongeometric technique. *Am J Cardiol* 1981; 47: 1061-1067.
  23. Veranil: Validation of left ventricular volume. Measurements by radionuclide angiography. *J Nucl Med* 1985; 26: 1394-1401.
  24. Schneider: Disproportionate effects of regional hypokinesia on radionuclide ejection fraction: compensation using attenuation-corrected ventricular volumes. *J N Med* 1984; 25: 747-754.
  25. Burow: Influence of attenuation on radionuclide stroke volume determinations. *J N Med* 1982; 23: 781-785.
  26. Fearnow: Factors affecting ventricular volumes determined by a counts-based equilibrium methods. *J Nucl Med* 1985; 26: 1042-1047.
  27. Schwaiger: Left ventricular stroke volume determinations from radionuclide ventriculograms: The effects of photon attenuation. *Radiology* 1984; 153: 235-240.
  28. Rabinovitch: Count-based left ventricular volume determination utilizing a left posterior oblique view for attenuation correction. *Radiology* 1984; 150: 813-818.
  29. Starling: Estimates of left ventricular volumes by equilibrium radionuclide angiography: importance of attenuation correction. *J Nucl Med* 1984; 25: 14-20.
  30. Maurer: Absolute left ventricular volume from gated blood pool imaging with use of esophageal transmission measurement. *Am J Cardiol* 1983; 51: 353-358.
  31. Nickoloff: Left ventricular volume: physical basis for attenuation corrections in radionuclide determinations. *Radiology* 1984; 152: 511-515.
  32. Keller: Direct determination of the attenuation coefficient for radionuclide volume measurements. *J Nucl Med* 1987; 28: 102-107.
  33. Siegel: The build-up factor: effect of scatter on absolute volume determination. *J Nucl Med* 1985; 26: 390-394.
  34. Siegel: Absolute left ventricular volume by an iterative build-up factor analysis of gated radionuclide images. *Radiology* 1984; 151: 477-481.
- 2) Sanatorio Güemes  
Dres. O. Masoli, N. Pérez Baliño
  - 3) Hospital Alemán  
Dres. F. Otero, H. Campanelli
  - 4) Clínica Bazterrica  
Dres. C. Barrero, M. Fambuena, R. Méndez
  - 5) Instituto Cardiovascular Buenos Aires  
Dres. D. Cragnolino, A. Mereta
  - 6) Sanatorio Anchorena  
Dres. R. Méndez, O. Masoli, N. Pérez Baliño, M. I. Sosa Liprandi, C. Haiek
  - 7) Policlínico Bancario  
Dr. M. Lewcowicz
  - 8) Instituto de Cardiología del Hospital Español  
Dr. J. Mizraji
  - 9) Praxis Médica  
Dr. N. Pérez Baliño
  - 10) Sanatorio Mitre  
Dres. C. Presti, M. González
  - 11) Clínica Güemes (Luján)  
Dr. R. Barrios
  - 12) Hospital Israelita  
Dr. O. Ayrad
  - 13) Centro Lucero (Bahía Blanca)  
Dr. J. Santopinto
  - 14) Sanatorio Modelo de Quilmes  
Dr. P. Oliveri
  - 15) Hospital Privado de Córdoba  
Dr. E. Noguera
  - 16) Hospital Privado de Mar del Plata  
Dr. A. Tomasello

Asesores en Física: Lic. M. Cabrejas, S. Thorp

## APENDICE

### LISTA DE CENTROS PARTICIPANTES Y SUS INVESTIGADORES

- 1) Hospital Italiano:  
Dres. O. Bazzino\*, C. Belziti, G. Cabrera,  
J. Navarro Estrada

Centro Coordinador:  
Hospital Italiano de Buenos Aires

---

\* Director del Estudio Multicéntrico.