

Medios de Contraste de Distribución Intracelular y Mixta en RM abdominal.

Dr. Julio Martín Martínez
Unidad de Diagnóstico por la Imagen de Alta Tecnología (UDIAT).
Corporación Sanitaria del Parc-Taulí. 08201 Sabadell
Parc-Tauli s/n
08201 Sabadell
e-mail: jmartinm@cspt.es

INTRODUCCION

En términos generales, los medios de contraste utilizados en los estudios de resonancia magnética (RM) aportan una importante mejoría a las secuencias convencionales en el diagnóstico de las diferentes patologías abdominales. El contraste universalmente más extendido por su mayor accesibilidad y facilidad de uso, además de por su buena tolerancia, ha sido y continúa siendo actualmente el basado en gadolinio de distribución extracelular (Gd-DTPA) (1,2).

Los estudios hepáticos dinámicos con RM tradicionales con contraste inespecífico extracelular basado en gadolinio, proporcionan el mayor grado de sensibilidad diagnóstica entre las diferentes modalidades de técnicas de imagen, sobretodo cuando se añaden a la información que aportan las secuencias T1 y T2. Aún así, ciertas lesiones focales hepáticas pueden ser difíciles de diagnosticar, debiendo recurrir a otros agentes de contraste. Los agentes de contraste específicos que son captados por células hepáticas, bien por las células de Kupffer en el caso de los agentes negativos o por los propios hepatocitos en el caso de agentes positivos son un ejemplo de ellos. Los agentes de contraste positivos de distribución específica hepática intracelular y de distribución mixta, intra y extracelular en RM aportan datos para un mejor entendimiento de las características internas de ciertas lesiones focales en el hígado, mejorando la detectabilidad y la caracterización de las mismas. También permiten hacer una valoración de la anatomía de la vía biliar y a veces una estimación del funcionalismo de la célula hepática.

Los agentes de contraste positivos utilizados en RM con secuencias potenciadas en T1 pueden ser: extracelulares (quelatos de gadolinio), intracelulares [(basados en Mangafodipir trisódico (Mn-DPDP), Teslascan^R Nycomed Amersham)] y mixtos (extra e intracelular) [(basados en gadolinio: Gadoxetato disódico, Primovist^R, Schering y Gadobenato de dimeglumina, MultiHance^R, Bracco)] **Tabla I.**

En lo que se refiere a la patología abdominal, tanto los agentes de contraste intracelulares como los contrastes mixtos tienen su mayor aplicación en el estudio de la patología hepática y la patología biliar. En este capítulo pretendemos hacer un resumen de las propiedades de los contrastes positivos intracelulares y mixtos (extra e intracelulares) y hacemos una revisión de sus aplicaciones en patología hepatobiliar.

Contrastes positivos en RM	Dinámico	Fase celular
Extracelulares		
Gadopentetato de dimeglumina; Gd-DTPA (Magnevist^R , Schering)	Si	No
Gadoteridol; Gd-HP-DO3A (ProHance^R , Bracco)	Si	No
Gadodiamida; Gd-DTPA-BMA (Omniscan^R , GE Healthcare)	Si	No
Gadoterate meglumina; Gd-DOTA (Dotarem^R , Guerbet)	Si	No
Gadobutrol; Gd-BT-DO3A (Gadovist^R , Schering)	Si	No
Intracelulares (hepatobiliar)		
Mangafodipir trisódico; Mn-DPDP (Teslascan^R , Nycomed Amersham)	No	15-20 min.
Mixtos (extracelular/hepatobiliar)		
Gadoxetato disódico; Gd-EOB-DTPA (Primovist^R , Schering)	Si	15-20 min.
Gadobenato de dimeglumina; Gd-BOPTA (Multihance^R , Bracco)	Si	60 min.

Tabla I: Relación de los distintos agentes de contraste positivos en RM.

MOLECULAS. PROPIEDADES. FARMACOCINETICA. UTILIDAD CLINICA

(A) Agentes de contraste específicos de distribución intracelular hepática

Mangafodipir trisódico (Mn- DPDP) o (Teslascan^R)

El mangafodipir trisódico (Mn-DPDP) (Teslascan^R, Nycomed Amersham) es un agente de contraste positivo de distribución específica hepática intracelular y eliminación biliar. Mangafodipir es un quelato que contiene dos partes: el metal manganeso (Mn^{2+}), el cual tiene propiedades paramagnéticas y es responsable del efecto de realce de contraste en las secuencias de RM potenciadas en T1, y el ligando fodipir (dipiridoxil difosfato, DPDP). El manganeso se une a las proteínas del plasma y su aclaración de la sangre es rápida, siendo preferentemente captado por el parénquima hepático normal, seguido por el páncreas y los riñones. De esta forma puede esperarse un aumento del contraste entre el tejido normal y cualquier lesión, lo que comporta una mejor detectabilidad de las posibles lesiones focales en estos órganos.

El efecto del mangafodipir es acortar el tiempo de relajación longitudinal (T1) de los tejidos llevando a un incremento de la intensidad de la señal obtenida en los estudios de RM, tanto en el parénquima hepático normal como en los otros órganos como el páncreas y riñones.

El Mn-DPDP se metaboliza (desfosforilado) y los iones manganeso son liberados del ligando fodipir por intercambio con zinc plasmático después de la administración intravenosa. El manganeso y el ligando (fodipir) que tienen farmacocinéticas diferentes, se eliminan por vías distintas. La vida media plasmática del manganeso es 20 minutos con captación significativa en el hígado, páncreas y riñones. El realce en estos órganos permanece casi en máximos durante aproximadamente cuatro horas después del final de la administración del contraste.

Tras su metabolismo, casi todo el ligando (fodipir) se excreta en orina en un periodo de 24 horas. Alrededor de un 15-20% del manganeso se elimina en la orina dentro de las primeras 24 horas y la mayoría del remanente es captado por el hígado, transportado a la bilis y excretado en las heces durante los siguientes cuatro días.

La administración de Mn-DPDP se hace a una dosis de 0,5 ml/kg de peso corporal en perfusión lenta en vena que puede durar hasta 15-20 minutos. La potenciación máxima del parénquima hepático en T1 es alcanzada entre los 15 y 20 minutos después inicio de la inyección y esta potenciación dura aproximadamente cuatro horas lo que proporciona un amplio periodo de adquisición de las imágenes. Para el estudio de lesiones hepáticas focales tanto en lo que respecta a la detectabilidad como a su caracterización se deben obtener imágenes potenciadas en T1 a partir de los 15-20 minutos del inicio de la inyección del contraste. Desafortunadamente las características del Mn-DPDP, tanto su perfusión lenta en vena como su escasa presencia en el espacio extravascular, impiden que pueda ser utilizado en estudios dinámicos como los contrastes extracelulares cuyo prototipo es el Gd-DTPA. La captación de Mn-DPDP en la célula hepática se mantiene sin embargo hasta las 24 horas de la inyección por lo que se pueden obtener también imágenes en T1 retardadas para la valoración de lesiones hepáticas focales. Sin embargo las imágenes retardadas de hasta 24 horas después de la administración del contraste no son útiles para mejorar la detectabilidad ya que no se detectan nuevas lesiones, pero pueden ser de cierta ayuda en la caracterización de las mismas (3).

Estudio de lesiones hepáticas y de la vía biliar

La captación del Mn-DPDP por el hepatocito y posterior transporte a la vía biliar hace que pueda ser utilizado con dos finalidades: estudio de detectabilidad y caracterización de lesiones hepáticas focales y estudio anatómico y funcional de la vía biliar. La aplicación del Mn-DPDP en el estudio de lesiones focales hepáticas tanto para su detección como para su caracterización ha sido ampliamente descrita en la literatura con diferentes resultados (3, 4-14). Su utilización se basa en que, aquellas lesiones que carecen de células hepáticas no captaran el contraste, apareciendo por lo tanto hipointensas en las secuencias potenciadas en T1 respecto al parénquima hepático sano que sí captara el contraste. Tras la inyección de Mn-DPDP, el parénquima hepático normal incrementa notablemente la intensidad de la señal en las secuencias en T1 produciéndose un incremento del contraste hígado-lesión lo cual permite una mejora en la detectabilidad de las lesiones de naturaleza no hepatocitaria que no captan el contraste (9).

Respecto a las lesiones focales no hepatocitarias, el Mn-DPDP tiene una de sus mayores aplicaciones en la detección y caracterización de las metástasis hepáticas en pacientes oncológicos. Habitualmente la Tomografía Computarizada (TC) es la primera técnica de imagen que se utiliza en los estudios de extensión de los pacientes diagnosticados de neoplasia colorectal previo a la cirugía. Sin embargo, en la valoración selectiva del hígado, la TC puede tener limitaciones sobretodo en la valoración de las lesiones de pequeño tamaño. En el diagnóstico de las metástasis hepáticas, sobretodo en la caracterización de las mismas y su diferenciación de otras lesiones que tienen una relativa alta incidencia en la población general como es el hemangioma hepático, se acepta que la RM con contraste extracelular es la técnica de imagen de elección.

Para mejorar la detectabilidad y caracterización de las metástasis hepáticas en los estudios no contrastados de RM se pueden utilizar diferentes agentes de contraste: quelatos de gadolinio (Gd-DTPA), compuestos de óxido de hierro, quelatos de manganeso (Mn-DPDP) o más recientemente contrastes mixtos (extra e intracelulares).

Algunas publicaciones recientes no han demostrado diferencias significativas entre la RM con contraste específico celular hepático (Mn-DPDP) y la TC helicoidal en la detección de lesiones focales hepáticas en pacientes con carcinoma colo-rectal. Sin embargo la RM con Mn-DPDP parece ser superior a la TC en la caracterización de dichas lesiones sobretodo en las de pequeño tamaño (9,14). Uno de los signos que aparece con frecuencia en las metástasis hepáticas en los estudios de RM con Mn-DPDP es el realce periférico en forma de anillo. Este anillo periférico hiperintenso que se ve en algunas metástasis en las imágenes post-contraste se atribuye a dos causas: (a) se produciría una compresión de los hepatocitos sanos periféricos por las células tumorales de la metástasis que dañarían su facultad de excreción del contraste a la bilis y, (b) en la periferia de la metástasis habría una mezcla de células tumorales y células sanas que todavía mantendrían la capacidad de captar contraste. Este anillo periférico hiperintenso se ve con mayor frecuencia en las imágenes obtenidas tardíamente (12-24 horas) con una diferencia significativa respecto a las imágenes a los 20 minutos post-contraste. El realce periférico en forma de anillo sin embargo no es exclusivo de las metástasis, pudiéndose observar también en otras lesiones como hemangiomas y abscesos. No se ha demostrado captación periférica en anillo en el hepatocarcinoma (HC) (3). Estudios comparativos recientes utilizando Mn-DPDP y contraste específico celular del sistema reticuloendotelial

(Ferucarbotran) en pacientes con neoplasia colorectal no han demostrado diferencias significativas en la detectabilidad y caracterización de metástasis hepáticas (12). En nuestra experiencia el uso de Mn-DPDP es útil para la detección y sobretodo para la caracterización de algunas lesiones hepáticas cuando, tanto la TC como la RM con contraste extracelular no consiguen hacer el diagnóstico de una determinada lesión.

Por otra parte, además de una mejora en la detectabilidad de las lesiones focales hepáticas, Mn-DPDP es útil en la diferenciación entre lesiones de naturaleza hepatocelular y lesiones no hepatocelulares (3,5). Se piensa que la captación hepática de Mn-DPDP está relacionado con la funcionalidad de los hepatocitos. Las lesiones benignas hepatocitares y las lesiones malignas hepatocitarias bien diferenciadas muestran captación del contraste en diferentes grados lo que es indicativo de la existencia de hepatocitos funcionantes (13).

En la hiperplasia nodular focal (HNF) típica, la captación de Mn-DPDP es homogénea con la misma intensidad o ligeramente superior a la del parénquima hepático vecino debido a un mayor número de hepatocitos por unidad de volumen. La cicatriz central cuando existe, permanece hipointensa reflejando la carencia de células hepáticas en la cicatriz. La utilización de Mn-DPDP puede ser de mucha utilidad en pacientes oncológicos en los que tras un estudio con contraste de distribución extracelular se plantea el diagnóstico entre metástasis hipervasculares o una lesión hepatocelular como puede ser la HNF, el adenoma hepático o el HC.

Recientes publicaciones han indicado que los estudios hepáticos con Mn-DPDP pueden ser útiles para la diferenciación entre adenoma o hepatocarcinoma y lesiones "no quirúrgicas" como la HNF o los nódulos de regeneración (NR) (13).

La captación de Mn-DPDP en los HCs puede ser muy variable y ha generado muchas controversias. Mientras que algunas publicaciones han descrito la existencia de una correlación entre el grado de diferenciación celular y la intensidad de captación, siendo más intensa en los HC muy bien diferenciados (4,13), otras publicaciones no han encontrado ninguna relación entre la captación por el tumor y la histología del mismo. En la publicación de Coffin y cols. no se demostró captación de contraste específico hepatocitario en los nódulos de regeneración, a pesar de contener hepatocitos funcionantes. Igualmente no se encontró ninguna diferencia en la captación del contraste entre los HCs bien diferenciados grados I y II y los HCs pobremente diferenciados (5). Por lo tanto, debido a que tanto las lesiones benignas hepatocelulares (HNF, adenoma, NR) como las lesiones malignas de estirpe hepatocelular (HC) pueden captar Mn-DPDP, la captación del mismo no puede ser utilizado como parámetro para diferenciar unas de las otras debiendo de valorar también la apariencia en secuencias no contrastadas T1 y T2 y la semiología con otros contrastes (3,5).

Dos de los signos mayores del HC son la cápsula tumoral y el patrón en mosaico con presencia de septaciones intratumorales. Tanto la cápsula como los septos carecen de células hepáticas y presentan abundante tejido extracelular. Este hecho explica la hiperintensidad capsular y de los septos en los estudios en fase de equilibrio realizados con contraste extracelular como el Gd-DTPA al difundir dicho contraste a los espacios extravasculares. Sin embargo, en los estudios con Mn-DPDP, la cápsula y los septos intratumorales del HC aparecen hipointensos al carecer de hepatocitos, contrastando así con el resto del tumor que habitualmente capta el contraste. En nuestra experiencia, gran parte de los HCs captan el Mn-DPDP sin que hayamos demostrado una clara correlación entre el grado de captación tumoral y el grado de diferenciación celular.

En el caso del adenoma hepático, se han descrito apariencias muy diversas por lo que la diferenciación entre adenoma, HNF y HC no puede realizarse solo en base a la captación de Mn-DPDP (13).

Una vez captado por la célula hepática, Mn-DPDP se elimina por la vía biliar, motivo por el cual puede ser utilizado para estudiar la anatomía de la vía biliar así como para determinar el grado de funcionalismo de la misma, al tiempo que es una excelente herramienta para detectar fugas de bilis tras traumatismos o lesiones iatrogénicas por cirugía de la vía biliar sobretodo después de colecistectomía por laparoscopia. (15-22).

Publicaciones recientes comparando secuencias T1 3D tras administración de Mn-DPDP con secuencias convencionales T2 de colangiografía han demostrado que las secuencias volumétricas 3D con Mn-DPDP son superiores a las secuencias convencionales T2 2D en la demostración e identificación de variantes anatómicas de la vía biliar (18). Los estudios de la anatomía de la vía biliar con Mn-DPDP se están utilizando en los donantes vivos de hígado ya que son más precisos que la RM colangiografía convencional con secuencias T2 (18). La visualización de un mapa de la vía biliar es fundamental cuando se planifica un trasplante hepático del lóbulo hepático derecho (LHD) desde un donante vivo. El trasplante del LHD procedente de un donante vivo se ha convertido en una alternativa cada vez más utilizada ante la carencia de hígados de cadáver lo que condiciona un aumento de los tiempos de espera en pacientes que necesitan un trasplante hepático. En estos casos, el conocimiento de la anatomía de la vía biliar con sus posibles variantes es fundamental para evitar complicaciones tanto en el donante como en el receptor como son las fugas biliares y estenosis. La utilización de Mn-DPDP con secuencias T1 3D añadidas a las secuencias T2 de colangiografía ha permitido una mejor valoración de la vía biliar y detección de ciertas variantes anatómicas sobretodo en lo que se refiere a la vía biliar intrahepática derecha (18).

Además de la obtención de imágenes de alta calidad de la anatomía de la vía biliar, Mn-DPDP puede detectar fugas de bilis y lesiones de la propia vía biliar en los pacientes que han sido sometidos a cirugía laparoscópica de la vía biliar, preferentemente colecistectomías por laparoscopia (16,22). La sospecha de fuga de bilis puede ser estudiada con ecografía o TC, pero ambas técnicas de imagen descubren presencia de líquido, preferentemente en situación perihepática pero no determinan las características del mismo. En los casos de fuga de bilis por lesión de la vía biliar se observa líquido hiperintenso en las secuencias T1 en la fase de eliminación biliar en situación perihepática, en la celda vesicular o en cualquier colección líquida sospechosa de corresponder a un biloma, indicando así con certeza fuga de bilis.

(B) Agentes de contraste de distribución mixta; extracelular e intracelular hepática

I.- Gadobenato de Dimeglumina (Gd-BOPTA) o (Multihance^R)

El Gadobenato de Dimeglumina (Gd-BOPTA) (Multihance^R, Bracco) fue el primer agente de contraste de uso clínico basado en gadolinio que combinaba las propiedades de los contrastes inespecíficos extracelulares y las propiedades de los contrastes específicos intracelulares en una misma molécula (23-27). Su uso en Europa fue autorizado en 1998 y desde entonces se puede utilizar para los estudios hepáticos con RM.

La molécula de Gd-BOPTA (Multihance^R, ácido gadobénico) incluye un grupo benciloximetilo, cuya estructura lipofílica es responsable de las siguientes características: (a) interacción débil y reversible con las proteínas plasmáticas, lo que conlleva un aumento de la relajatividad T1 y (b) vía de eliminación doble a través de la vía urinaria fundamentalmente y en mucha menor proporción a través de la vía biliar. La eliminación biliar es en último término la responsable del incremento de señal del parénquima hepático en las imágenes retardadas. Así pues, Gd-BOPTA es un agente de contraste mixto basado en gadolinio de distribución fundamentalmente extracelular que presenta las mismas propiedades que otros quelatos de gadolinio en términos de cinética plasmática y biodistribución. Sin embargo, mientras que su distribución en los primeros minutos es similar a la de los contrastes extracelulares, un 2%-4% del mismo es captado por los hepatocitos y excretado por la bilis siendo el responsable del incremento de la señal del hígado en las imágenes tardías obtenidas a los 40-120 minutos. El incremento de la señal del hígado en las imágenes retardadas es mucho más dependiente de la reducción del tiempo de relajación T1 de los protones dentro de los hepatocitos que de la cantidad de contraste excretado por la bilis. Esto explica porqué el Gd-BOPTA puede incrementar significativamente la señal hepática a pesar de que su excreción por la bilis es mínima (2%-4%) y de que su cinética plasmática es casi idéntica a la de los agentes de contraste extracelulares.

Desde el punto de vista de la utilidad clínica, con este contraste es posible obtener estudios hepáticos dinámicos (fase arterial, portal y venosa) de forma similar a los contrastes inespecíficos extracelulares como el Gd-DTPA y estudios tardíos en fase celular similares a los obtenidos con contrastes específicos celulares como el Mn-DPDP.

La administración de Gd-BOPTA (Multihance^R) se hace por vía intravenosa en embolada rápida a unos 2 ml/seg. seguida de suero fisiológico siendo la dosis recomendada de 0,05 mmol/Kg de peso corporal, lo que equivale a 0,1 ml/Kg de peso corporal de solución 0,5 M.

El protocolo de exploración tras la administración del contraste incluye la obtención de imágenes dinámicas en T1 en fase arterial, portal y venosa de forma similar a lo que se hace con los contrastes extracelulares, seguido imágenes tardías obtenidas al menos al cabo de una hora de la inyección. Aunque la máxima intensidad de señal del parénquima hepático se alcanza aproximadamente al cabo de una hora de la inyección del contraste, el realce del hígado permanece siendo máximo por un periodo de aproximadamente 2 horas lo que permite una amplia ventana temporal en la obtención de las imágenes en fase celular.

Estudio de lesiones hepáticas y de la vía biliar

Además de la utilización del Gd-BOPTA como agente de contraste inespecífico para el estudio de lesiones hepáticas focales, el pequeño porcentaje (2%-4%) que se elimina por la vía biliar hace que pueda

ser aprovechado tardíamente al cabo de una hora de la inyección para obtener imágenes en fase de captación celular hepática y para exámenes de la vía biliar. Las imágenes específicas de captación hepática se añaden así a las imágenes dinámicas que se obtienen previamente en virtud de la distribución primordialmente extracelular que tiene el contraste. Diversas publicaciones han demostrado que la utilización de Gd-BOPTA tanto en estudios dinámicos como en tardíos aumenta la detectabilidad de las lesiones focales hepáticas y ayuda a la caracterización de las mismas. En el estudio clínico multicéntrico fase III publicado por Petersein y cols. (28) se concluye que el Gd-BOPTA puede ser usado no solo como contraste tradicional inespecífico extracelular sino también como medio de contraste hepato-específico tardíamente al cabo de al menos una hora. Se debe tener en cuenta, sin embargo, la limitación que puede tener el uso de este contraste al ser necesario al menos una hora de espera para la obtención de las imágenes en fase celular. Algunos estudios comparativos entre Gd-BOPTA y Mn-DPDP concluyen que el incremento en el contraste hígado-lesión con respecto a las imágenes T1 simple es similar con ambos agentes de contraste (29). En el caso de la detección de metástasis hepáticas comparando Gd-BOPTA con ferumóxidos, algunas publicaciones muestran la superioridad del contraste férrico en T2 sobre el Gd-BOPTA (30). Diversas publicaciones han resaltado la utilidad de Gd-BOPTA en el diagnóstico de la HNF (31,32). En estudios comparativos de RM entre Gd-BOPTA y ferumóxidos para el diagnóstico de esta lesión, se ha demostrado la superioridad del contraste mixto respecto al contraste ferromagnético. Gd-BOPTA es un contraste paramagnético análogo a otros quelatos de gadolinio extracelulares que además añade información de la funcionalidad de los hepatocitos. En el caso de la HNF hay una acumulación excesiva y prolongada del agente de contraste debido a que, aparte de la existencia de hepatocitos normales y en mayor número por unidad de volumen, existe una anomalía en el correcto desarrollo de los canaliculos biliares lo que hace que también haya una alteración y dificultad en excreción de bilis. Estas características son las responsables de que en la HNF haya una hipercaptación en las imágenes tardías. La utilización de Gd-BOPTA en RM ante la sospecha de HNF revela que la combinación de los estudios dinámicos y las imágenes tardías proporciona los signos morfológicos y funcionales que permiten su diagnóstico definitivo. Grazioli y cols. destacan la utilidad de Gd-BOPTA en el diagnóstico de la HNF y su diferenciación con el adenoma hepático en base a la captación de las lesiones en fase tardía celular. Mientras que el 97% de las HNFs mostraban una captación o hipercaptación en fase celular siendo isointensas o hiperintensas, el 100% de los adenomas mostraban una ausencia de captación siendo todas ellas hipointensas (32).

La eliminación parcial por la vía biliar hace que Gd-BOPTA pueda ser aprovechado en los estudios hepáticos para la obtención de imágenes del tracto biliar utilizando secuencias T1 en 3D al cabo de al menos una hora de la inyección (33).

II.- Gadoxetato disódico (Gd-EOB-DTPA) o (Primovist^R)

Gadoxetato disódico (Gd-EOB-DTPA) (Primovist^R, Schering) es un nuevo agente de contraste mixto de distribución extracelular y también específico hepatobiliar para uso en RM con secuencias potenciadas en T1 (34-41). El gadoxetato disódico consiste en un quelato de gadolinio muy hidrosoluble (ácido gadoxético, ácido Gd-etoxibencil-dietilenotriaminopentaacético, Gd-EOB-DTPA) que posee un efecto potente en el acortamiento del tiempo de relajación T1 y produce un aumento de la intensidad de la señal en los estudios de RM. El efecto intensificador de la señal se debe al complejo de gadolinio estable (Gd-EOB-DTPA). Tras

la administración intravenosa, Primovist^R se distribuye primero en el espacio extracelular y luego es captado por los hepatocitos mediante un polipéptido orgánico transportador de aniones. El contraste se excreta sin metabolizar a través de dos vías de eliminación. Hasta el 50% se elimina por los riñones y el 50% por la vía biliar. La eliminación renal se puede sustituir por la eliminación hepatobiliar y viceversa, así en casos de insuficiencia hepática con aumento de los niveles de bilirrubina en sangre se observa un aumento de excreción por vía renal. La dosis de administración de Gd-EOB-DTPA es de 25 μ ml/Kg equivalente a 0,1 ml/Kg de peso corporal en forma de embolada rápida seguida de suero salino.

Debido a su doble distribución extra e intracelular, Primovist^R ofrece la posibilidad de obtener imágenes dinámicas (arterial, portal y venosa) de forma similar a los contrastes inespecíficos extracelulares como el Gd-DTPA e imágenes específicas celulares y de eliminación biliar similares a los contrastes puramente intracelulares como el Mn-DPDP, en una misma exploración que puede durar del orden de unos 25 minutos en total. El protocolo de exploración tras la administración del contraste incluye la obtención de imágenes dinámicas en T1 en fase arterial entre los 15-20" seguido de una fase portal, fase venosa y fase de equilibrio (aproximadamente a los 1, 2 y 5 minutos) de forma similar a los contrastes extracelulares. Después de las imágenes dinámicas se debe esperar hasta los 15-20 minutos del inicio de la inyección para la obtención de las imágenes en fase específica celular y fase de eliminación biliar. Aunque la máxima intensidad de señal del parénquima hepático se alcanza aproximadamente a los 20 minutos del inicio de la inyección del contraste, ésta permanece siendo máxima por un periodo de aproximadamente 2 horas lo que permite una amplia ventana temporal en la obtención de las imágenes en fase celular.

Estudio de lesiones hepáticas y de la vía biliar

Algunas de las primeras publicaciones del uso clínico de Gd-EOB-DTPA resaltan un buen grado de tolerancia y perfil de seguridad del contraste así como la utilidad clínica en el diagnóstico de lesiones focales hepáticas (38,39). Estudios comparativos iniciales entre contraste extracelular (Gd-DTPA) y Gd-EOB-DTPA en el estudio de tumores hepáticos con RM confirman la utilidad clínica de Gd-EOB-DTPA. (39).

Gd-EOB-DTPA tiene la ventaja sobre otros contrastes, de disponer de una doble capacidad de acción en una misma exploración. Por una parte dispone de la posibilidad de realizar estudios dinámicos al poder ser administrado en forma de bolus y tener una distribución inespecífica extracelular similar a los contrastes extracelulares como por ejemplo el Gd-DTPA. Además permite obtener imágenes en fase celular y fase de eliminación biliar, de forma similar a los contrastes específicos intracelulares como por ejemplo Mn-DPDP (Teslascan^R) a los pocos minutos del inicio de la administración del contraste.

En cuanto a la detectabilidad de las lesiones focales hepáticas, Gd-EOB-DTPA permite la visualización de las lesiones tanto en las secuencias dinámicas (arterial, portal y venosa), obtenidas aprovechando la propiedad extracelular, como posteriormente en las secuencias de captación celular y de eliminación biliar. En las secuencias obtenidas en fase de captación hepatocitaria, el contraste entre hígado y lesión, se incrementa en las lesiones que carecen de hepatocitos. En lesiones como quistes, abscesos, hemangiomas y metástasis que carecen de hepatocitos el contraste entre el hígado y la lesión aumentará permitiendo una mejor detectabilidad de las mismas.

La ausencia de captación de una lesión en fase específica celular también ayudará a la caracterización de la misma, indicando que es una lesión que carece de hepatocitos, mientras que la captación del contraste en fase específica celular indicará la naturaleza hepatocitaria de la misma.

Respecto a una posible relación existente entre el grado de diferenciación celular y la captación de contraste en fase celular, hay controversias. Algunos artículos han descrito una cierta relación existente entre el grado de captación del contraste en fase celular y el grado de diferenciación celular en las lesiones hepáticas de naturaleza hepatocitaria. En el trabajo publicado por Huppertz y cols. (36) se concluye que el uso de Gd-EOB-DTPA puede proporcionar una cierta información del grado de diferenciación celular en las lesiones hepatocitarias. En este trabajo, aquellas lesiones con hepatocitos funcionantes como la HNF, el adenoma y ciertos HCs bien diferenciados captaron el contraste en fase celular mientras que los HCs poco o mal diferenciados y un adenoma con atípia no captaron el contraste en fase celular. Por otra parte todas las lesiones metastásicas carentes de hepatocitos así como lesiones quísticas mostraban una ausencia de captación en fase celular. Estos resultados coinciden con otras publicaciones anteriores basados en modelos animales (40,41) en los que también se resaltaba en sus resultados que todos los HCs bien diferenciados captaban el contraste en fase celular y no lo hacían los HCs poco o mal diferenciados. Publicaciones más recientes, sin embargo, no han encontrado una relación directa entre el grado de captación del contraste en fase celular y la diferenciación celular. En la publicación de Saito y cols. (35), tanto los HCs como algún nódulo displásico mostraron una hipocaptación del contraste en fase celular y no hubo diferencias cuantitativas de captación entre los HCs y nodulos displásicos, lo cual hace concluir por los autores que no hay un realce específico de contraste en dependencia con la diferenciación celular del tumor.

En nuestra corta experiencia con utilización de Gd-EOB-DTPA, hemos visto HCs poco diferenciados que no captan contraste en fase celular y algún caso de HC bien diferenciado que captaba contraste intensamente en fase celular.

Algún caso que hemos estudiado de HNF con Gd-EOB-DTPA muestra los hallazgos típicos de esta lesión en el estudio dinámico y también la captación en la fase celular de forma muy similar a lo que se ha publicado con Gd-BOPTA.

Por otra parte, la morfología de la vía biliar puede ser estudiada con Gd-EOB-DTPA de la misma forma que con Mn-DPDP y Gd-BOPTA con la gran ventaja del tiempo requerido para la obtención de las imágenes ya que éstas pueden obtenerse aproximadamente a, tan solo 15 minutos de la administración del contraste.

COMENTARIO Y CONCLUSION

Los agentes de contraste de distribución intracelular específica hepática y de distribución mixta (intra y extracelular) usados en RM con secuencias potenciadas en T1 son una herramienta muy útil que pueden ser usados en el diagnóstico de las lesiones hepáticas y en los estudios de la vía biliar.

El agente de contraste específico celular hepático y de eliminación por la vía biliar es el Mn-DPDP (Teslascan^R). Este agente de contraste puede ser utilizado para mejorar el grado de detectabilidad de lesiones como es el caso de las metástasis hepáticas y también puede ser usado para diferenciar entre lesiones de naturaleza hepatocitaria de lesiones no hepatocitarias en base a que solo captan este tipo de contraste aquellas lesiones que contienen hepatocitos. Desgraciadamente, el hecho que el Mn-DPDP pueda ser captado por lesiones benignas y malignas que contienen hepatocitos como el adenoma hepático, la HNF, los nódulos de regeneración y el HC, limita su uso para una correcta diferenciación entre las propias lesiones de naturaleza hepatocitaria. Su eliminación prácticamente total por la bilis permite su utilización en los estudios de la vía biliar.

Los nuevos agentes de contraste de distribución mixta (extra-intracelular) basados en gadolinio (Gd-BOPTA y Gd-EOB-DTPA) combinan las características de los contrastes extracelulares y de los contrastes intracelulares en la misma molécula. De ese modo tienen la propiedad de obtener imágenes dinámicas como los contrastes basados en gadolinio de distribución extracelular y además obtener imágenes específicas hepatocelulares como el Mn-DPDP con lo cual también permiten caracterizar una determinada lesión como de naturaleza hepatocitaria o no hepatocitaria en las imágenes tardías de captación celular. En el caso del Gd-BOPTA las imágenes tardías de captación celular deben obtenerse como mínimo al cabo de una hora de la administración del contraste lo que conlleva un consumo de tiempo excesivo mientras que en el caso del Gd-EOB-DTPA estas imágenes celulares se pueden obtener al cabo de tan solo unos 15-20 minutos después de la inyección del contraste. Al igual que ocurre con el Mn-DPDP, no se ha demostrado todavía que puedan definitivamente diferenciar dentro de las lesiones hepatocitarias cuales son malignas y cuales son benignas ya que lesiones como el adenoma hepático, la HNF, los nódulos de regeneración y el HC en sus diferentes grados de diferenciación pueden captar contraste en la fase celular hepática como ocurre con el Mn-DPDP. Al igual que el Mn-DPDP, los contrastes mixtos pueden ser utilizados en los estudios hepáticos y también para la valoración de la vía biliar.

REFERENCIAS

- 1.- Semelka, RC, Helmberger,TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001; 218:27-38.
- 2.- Hahn PF, Saini S. Liver-specific MR imaging contrast agents. *Radiol Clin N Am* 1998; 36: 287-297.
- 3.- Chung JJ, Kim MJ, Kim KW. J. Mangafodipir Trisodium-enhanced MRI for the detection and characterization of focal hepatic lesions: Is delayed imaging useful?. *Magn Reson Imaging* 2006; 23:706-711.
- 4.- Murakami T, Baron RL, Peterson MS, et al. Hepatocellular carcinoma : MR imaging whit mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 1996; 200: 69-77.
- 5.- Coffin CM, Diche T, Mahfouz E, et al. Benign and malignant hepatocellular tumors : evaluation of tumoral enhancement after mangafodipir trisodium injection on MR imaging. *Eur Radiol* 1999; 9:444-449.
- 6.- Federle M, Chezmar J, Rubin D, et al. Efficacy and safety of mangafodipir trisodium (Mn-DPDP) injection for hepatic MRI in adults : results of the US multicenter phase III clinical trials. Efficacy of early imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 689-701.
- 7.- Braga HJ, Choti MA, Lee VS et al. Liver lesions : Manganese-enhanced MR and dual-phase helical CT for preoperative detection and characterization- Comparison with receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 2002; 223: 525-531.
- 8.- Oudkerk M, Torres CG, Song B et al. Characterization of liver lesions with mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging: multicenter study comparing MR and dual-phase spiral CT. *Radiolgy* 2002; 223-517-524.
- 9.- Kim KW, Kim AY, Kim TK, e al. Small (≤ 2 cm) hepatic lesions in colorectal cancer patients: Detection and characterization on mangafodipir trisodium-enhanced MRI. *AJR* 2004; 182:1233-1240.
- 10.- Sahani DV, Kalva SP, Fischman AJ et al. Detection of liver metastases from adenocarcinoma of he colon and pancreas: Comparison of mangafodipir trisodium-enhanced liver MRI and whole-body FDG PET. *AJR* 2005; 185: 239-246.
- 11.- Youk JH, Lee JM, Kim CS. MRI for detection of hepatocellular carcinoma: Comparison of mangafodipir trisodium and gadopentetate dimeglumine contrast agents. *AJR* 2004; 183:1049-1054.
- 12.- Kim HJ, Kim KW, Byun JH, et al. Comparison of mangafodipir trisodium and ferucarbotran-enhanced MRI for detection and characterization of hepatic metastases in colorectal cancer patients. *AJR* 2006; 186:10591066.

- 13.- Scharitzer M, Shima W, Schober E, et al. Characterization of hepatocellular tumors. Value of mangafodipir-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 181-190.
- 14.- Regge D, Campanella D, Anselmetti GC et al. Diagnostic accuracy of portal-phase CT and MRI with mangafodipir trisodium in detecting liver metastases from colorectal carcinoma. *Clin Radiol* 2006; 61: 338-347.
- 15.- Lee VS, Rofsky NM, Morgan GR et al. Volumetric mangafodipir trisodium-enhanced cholangiography to define intrahepatic biliary anatomy. *AJR* 2001;176: 906-908.
- 16.- Vitelas KM, El-Dieb A, Vaswani KK, et al. Using contrast-enhanced MR cholangiography with IV mangafodipir trisodium (Teslascan) to evaluate bileductleaks alter cholecystectomy: A prospective study of 11 patients. *AJR* 202;179:409-416.
- 17.- Yeh BM, Breiman RS, Taouli B, et al. Biliary tract depiction in living potential liver donors: Comparison of conventional MR, mangafodipir trisodium-enhanced excretory MR, and multi-detector row CT cholangiography- Initial experience. *Radiology* 2004;230:645-651.
- 18.- Lee VS, Krinsky GA, Nazzaro CA, et al. Defining intrahepatic biliary anatomy in living liver trasplant donor candidates at mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography versus convencional T2-weighted MR cholangiography. *Radiology* 2004;233:659-666.
- 19.- Hottat N, Winant C, Metens T, et al. MR cholangiography with manganese dipyridoxyl diphosphate in evaluation of biliary-enteric anastomoses : preliminary experience. *AJR* 2005;184:1556-1562.
- 20.- Fayad L, Kamel IR, Mitchell DG et al. Functional MR cholangiography: diagnosis of functional abnormalities of the gallbladder and billiary tree. *AJR* 2005;184:1563-1571.
- 21.- Sheppard D, Allan L, Martin P, et al . Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography using mangafodipir compared with standard T2W MRC sequences: A pictorial essay. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:256-263.
- 22.- Aduna M, Larena JA, Martin D, et al. Bile Duch leaks after laparoscopic cholecystectomy: value of contrast-enhanced MRCP. *Abdom Imaging* 2005;30:480-487.
- 23.- Caudana R, Morana G, Pirovano GP et a. Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypropionictetra-acetate (BOPTA)-Preliminary results of phase II clinical application. *Radiology* 1996;199:513-520.
- 24.-Clement O, Siauve N, Cuenod C,et al. Mechanism of action of liver contrast agents. Impact for clinical use. *J Comput Assist Tomogr*, 1999; 23(suppl 1) :S45-S52.

- 25.-Kuwatsuru R, Kadoya M, Ohtomo K et al. Clinical late phase II trial of Multihance (Gd-BOPTA) for the magnetic resonance imaging of liver tumors in Japan. J Comput Assist Tomogr 1999;23(suppl.1):S65-S74
- 26.- Hamm B, Kirchin M, Pirovano G et al. Clinical utility and safety of Multihance in magnetic resonance imaging of liver cancer : Results of multicenter studies in Europe and USA. J Comput Assist Tomogr 1999;23(suppl 1) : S53-S60.
- 27.- Grazioli L, Kirchin M, Pirovano G, et al. Multihance in the dynamic phase of contrast enhancement : a pictorial assessment. J Comput Assist Tomogr 1999 ; (suppl 1): S61-S64.
- 28.- Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, et al. Focal liver lesions : Evaluation of efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging- A multicenter phase III clinica study. Radiology 2000;215:727-736
- 29.- Schima W, Petersein J, Hahn P, et al. Contrast-enhanced MR imaging of the liver : Comparison between Gd-BOPTA and mangafodipir. JMRI 1997;7:130-135.
- 30.- Del Frate C, Bazzocchi M, Mortelet K et al. Detection of liver metastases: Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations. Radiology 2002;225:766-772
- 31.- Grazioli L, Morana G, Kirchin M et al. MRI of focal nodular hyperplasia (FNH) with gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) and SPIO (ferumoxides): an intra-individual comparison. JMRI 2003;17:593-602.
- 32.- Grazioli L, Morana G, Kirchin M, et al. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging. Prospective study. Radiology 2005;236:166-177.
- 33.- An SK, Lee JM, Suh KS et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MRI as the sole preoperative imaging technique: A prospective study of living liver donors. AJR 2006;187:1223-1233.
- 34.- Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: Multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. Radiology 2004;230:266-275
- 35.- Saito K, Kotake F, Ito N, et al. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: Quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. Magnetic Resonance in Medical Sciences 2005;4:1-9
- 36.- Huppertz A, Haraida S, Kraus A, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: Correlation with histopathologic findings and spiral CT-initial observations. Radiology 2005;234:468-478.

- 37.- Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, et al. Liver tumor characterization: comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT- A multicenter trial. *J Comput Assist Tomogr.* 2006; 30:345-354
- 38.- Hamm B, Staks Th, MuhlerA, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: Safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995; 195; 785-792
- 39.- Vogl Th, Kummel S, Hammerstingl R. et al. Liver tumors. Comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996; 200.59-67
- 40.-Marchal NY, Muhler YJ, Baert LG, et al. Prolonged positive contrast enhancement with Gd-EOB-DTPA in experimental liver tumors : potential value in tissue characterization. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4:355-363
- 41.- Marchal NY. Enhanced magnetic resonante imaging for tissue characterization of liver abnormalities with hepatobiliary contrast agents: an overview of preclinical animal experiments. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9:183-195