

CONTRASTOS ECOGRÀFICS: QUÈ SÓN I PER A QUÈ SERVEIXEN.

Dr. Jordi Puig Domingo
Corporació Sanitària Parc Taulí - UDIAT CD

Els agents de contrast ecogràfics (ACE) son substàncies exògenes, que administrades per via endovenosa o endocavitària, augmenten la senyal ecogràfica (1). Tots estan basats en microbombolles de gas estabilitzades amb diverses substàncies

Les microbombolles tenen un diàmetre que oscil·la entre 1 y 10 μ m, la majoria són menors de 7 μ m, es a dir, més petites que un hematí. Per una part travessen el llit capil·lar pulmonar, però romanen sempre a l'espai intravascular, no tenen capacitat per travessar l' endoteli. Per tant, quan són administrats per via endovenosa, a diferència dels contrastos de la TC o la RM, no tenen fase intersticial, excepte Levovist® que es fagocitat pel sistema retículoendotelial (2).

Les bombolles dins dels vasos són molt inestables. Per augmentar la seva estabilitat es recobreixen de material estabilitzant, com p.e. la galactosa o surfactants (fosfolípids). Una segona possibilitat es usar gasos amb baix coeficient de difusió i alt pes molecular del grup dels perfluorocarbons. Ambdues solucions es poden barrejar (1,2).

Una bombolla de gas sotmesa a una ona ultrasònica, provoca dos tipus de resposta (2). En primer lloc, se produeix una reflexió de la ona a la superfície de la bombolla degut a la gran diferència entre la impedància acústica de la bombolla i el plasma o la substància que l'envolta. Però aquesta senyal "in vivo" es molt feble per un efecte d'alta dilució (2,4 ml de contrast en 5 litres de sang, es a dir, 1:2000). Aquest efecte es pot observar només en grans vasos o a les cavitats cardíques, i s'usa per augmentar la senyal Doppler en situacions clíniques com la valoració de la estenosi de la artèria renal, la permeabilitat d'un TIPS o en Doppler transcraneal .

En segon lloc, la bombolla oscil·la quan la seva mida és molt menor que la longitud d'ona de la ona ultrasònica: disminueix de mida en la fase positiva del cicle (quan la pressió és positiva) i augmenta de mida en la fase negativa. Aquest moviment oscil·latori de compressió i expansió és una important font d'emissió de só.

Un fet transcendental és que la resposta de les bombolles al camp acústic depèn de l'índex mecànic (IM) que és una mesura estimada de la amplitud de la pressió acústica.

Es poden contemplar tres situacions distintes (1,2): IM baix, mig i alt. Quan la **amplitud de la pressió acústica es baixa** (IM<0,05), les fases de compressió i expansió de

la bombolla són iguals de manera que la mida de la bombolla està linealment relacionada amb la pressió acústica que s'aplica i oscil·la sincrònicament amb l'ona ultrasònica incident. El so resultant en aquest cas es degut només a la gran diferència entre la impedància acústica de la bombolla i el plasma o la substància que l'envolta. La destrucció de bombolles es mínima però s'emet una senyal feble quina freqüència (freqüència fonamental) és idèntica a la del feix incident.

A **IM intermitjos** (aproximadament entre 0,05 i 0,5), l'oscil·lació de la bombolla es torna asincrònica respecte a la ona acústica i asimètrica: s'expandeix més fàcilment que no pas es comprimeix. La fase d'expansió és més llarga i el diàmetre assolit superior que en la fase de compressió. Aquest comportament s'anomena "resposta no lineal" u "oscil·lació no lineal", i és molt rica en "armònics" (sobretons) que són freqüències múltiples de la freqüència emesa o fonamental. Generalment els harmònics de tercer i quart ordre són indetectables pel transductor, però el segon harmònic (freqüència doble de la fonamental) és pot detectar. El nombre de bombolles que es destrueixen amb aquest IM és relativament baix i això permet estudiar una lesió durant diversos minuts en temps real.

A **IM alts** (>0.5) es produeix una important destrucció de bombolles amb alliberació i dissolució del gas en el torrent sanguini, i un fugaç i fort eco, molt ric en harmònics. Es una mètode irreversible i amb una la senyal molt transitòria.

Aquest classificació del comportament es esquemàtica, i el dintell de l'IM en que canvia la resposta de la bombolla depèn del diàmetre, molècula de gas, i tipus de estabilitzant .

METODES DE DETECCIÓ

a) **Convencionals**. La imatge ecogràfica convencional en modus B no permet separar suficientment la senyal procedent dels ACE de la del teixit sòlid. Amb aquesta tècnica es pot observar una lleu opacificació de cavitats com la bufeta urinària o la matriu. Tenen una durada massa curta , excessiva destrucció de bombolles (usen un IM alt) i tenen molts artefactes de sobresaturació.

Un altre tècnica convencional que usa un índex mecànic alt com el SAE (stimulated acoustic emission) se ha utilitzat per a la detecció de metástasis hepàtiques, però és difícil de realitzar per la heterogeneïtat del realç del parènquima i un efecte massa transitori.

b) **Específics**. Donada la baixa eficàcia dels mètodes convencionals, se han desenvolupat diverses tècniques ecogràfiques, anomenades específiques o tècniques d'imatge no lineal, per identificar la senyal procedent dels ACE, aprofitant les seves propietats acústiques.

El primer mètode específic, conegut com **segon harmònic**, harmònic convencional o harmònic de teixit, funciona com un filtre que separa la freqüència del segon harmònic de la freqüència fonamental. El transductor emet a una freqüència ν però sintonitza la recepció al doble de la freqüència d'emissió (2ν). Aquesta tècnica té un baix rendiment perquè la utilització de filtres disminueix la capacitat de resolució axial i hi ha dificultats per estudiar les zones més profundes, perquè la atenuació de la freqüència harmònica és molt més alta que la fonamental (1, 2).

Les tècniques actualment utilitzades estan basades en la **inversió de pols (IP)**. Es tracta d'enviar dos polsos consecutius inversos, essent el segon idèntic al primer en amplitud però amb la fase invertida. El transductor detecta l'eco dels dos polsos successius i els suma. En el teixit normal, que té un comportament lineal, aquesta suma és zero. Tanmateix, com el comportament de les microbombolles és no lineal (els ecos de les microbombolles són còpies distorsionades), la suma de ambdós polsos resultants no és zero, i provoca una senyal acústica registrable.

Una variant de la IP és la tècnica de **modulació de amplitud**. Consisteix en enviar dos polsos consecutius ambdós de la mateixa fase, però el segon amb la meitat d'amplitud que el primer. L'equip calcula la subtracció del doble del segon pols respecte el primer. La senyal procedent del teixit (amb resposta lineal) s'anul·la. Pel contrari, l'eco resultant de les microbombolles, amb un comportament que depèn de la amplitud de la pressió acústica (no lineal), dona una senyal residual rica en harmònics.

Ambdues tècniques, inversió de pols i modulació d'amplitud, pertanyen al grup de tècniques multipols, i poden combinar-se entre elles per detectar millor el contrast ecogràfic conservant la màxima senyal possible del teixit circumdant.

El principal inconvenient de les tècniques multipols consisteix justament en la baixa senyal acústica provinent del teixit, i per tant, amb escàs control de la lesió que cal analitzar. Para obviar-ho s'han desenvolupat altres tècniques com p.e. el VRI (vascular recognition imaging) que combina l'anàlisi d'una zona mitjançant doppler amb inversió de pols mentre la resta del teixit s'avalua en modus B amb baix índex mecànic. Un altre solució és l'estudi dual: visualització conjunta de la lesió a estudiar en modus B i del comportament de la lesió amb ACE amb tècniques multipols.

PRODUCTES

En el moment actual disposem de 4 contrastos ecogràfics a Europa (3 a Espanya), que es descriuen a continuació (1).

Levovist® (SHU 508 A, Schering, Berlin, Alemanya). El primer ACE aprovat a Europa per radiologia. Està constituït per microcristalls de galactosa en els que nien les microbombolles d'aire, estabilitzades amb àcid palmític. Quan la galactosa es dissolt en el plasma, allibera les microbombolles envoltades en una fina capa de àcid palmític que incrementa la seva estabilitat y permet múltiples recirculacions. El diàmetre mitjà d'aquestes és de 2µm, essent el 97% d'elles menors de 6µm. S'utilitza en concentracions de 200, 300 o 400 mg. en funció de la indicació. Els principals usos actuals es limiten a l'estudi del reflux en pediatria i valoració de metàstasis ,encara que també s'ha utilitzat per caracteritzar tumors hepàtics .

Optison® (FS069 Amersham, EEUU). És un gas del grup dels perfluorocarbons (octafluoropropà) encapsulat en albúmina humana. El diàmetre de les bombolles oscil·la entre 2 i 4,5 µm. S'usa exclusivament en ecografia cardíaca.

Sonovue® (BR1, Bracco, Milà, Itàlia). Gas d'alt pes molecular que no pertany al grup dels perfluorocarbons, concretament es l'hexafluorur de sofre estabilitzat amb diversos surfactants (fosfolípids i àcid palmític). El diàmetre mitjà de las microbombolles és de 2,5 µm i el 90% és menor de 8 µm. Es manté viable en el vial durant 6 h. després de preparat. La dosis habitual és de 2,4 ml. quan s'administra per via endovenosa.

Definity® (DMP 115, Bristol-Myers Squibb). Format por octafluoropropà, gas de baixa difusió del grup dels perfluorocarbons, estabilitzat amb fosfolípids. Recentment aprovat a Europa, per ús en cardiologia.

EFFECTES ADVERSOS

Poden provocar **efectes col·laterals lleus autolimitats** (cefalea, nàusees, vòmits, alteració del gust, sensació de calor, parestèsies, eritema cutani, coïssor).

Les **reaccions d'hipersensibilitat són poc freqüents**. En un estudi italià, en el que es varen incloure 23.188 estudis procedents de 28 hospitals, l'índex de reaccions adverses greus va ser del 0,0086% (3 pacients), i no ha existit mortalitat. L'índex de reaccions lleus va ser de 0,125% (3).

CONTRAINDICACIONS

No s'accepta la utilització d'ACE en **embarassades** i en alguns països durant la **lactància** (4). No està permès l'ús d'ACE administrats per via endovenosa a **pediatria**. Cal evitar els ACE **24 hores abans de litotricia extracorpòrea** (4).

L'hexafluorur de sofre està contraindicat en el **síndrome coronari agut recent** i en la miocardiopatia isquèmica inestable, insuficiència cardíaca aguda i en trastorns severes del ritme cardíac. També està contraindicat en derivacions dreta-esquerra, hipertensió pulmonar severa, hipertensió sistèmica no controlada i en pacients amb síndrome de distress respiratori de l'adult. Levovist® està contraindicat en la galactosemia (4). No es recomana l'ús d'ACE en ecografia ocular ni a l'estudi cerebral si el crani no està intacte.

INDICACIONS (4-7)

Bàsicament s'usa per estudi del **fetge** en 4 situacions clíniques:

1. Caracterització de lesions focals hepàtiques
2. Estudi d'extensió de neoplàsia coneguda
3. Guia i monitorització de tractament ablatius percutanis
4. Altres: complicacions del trasplantament, permeabilitat de TIPS, valoració vasos hepàtics

Fora del fetge, cada cop hi ha més evidència científica del seu valor, però s'utilitza en el ronyó per identificar lesions poc vascularitzades (pielonefritis, abscessos, infarts, contusions, valoració dels quists complicats IIF, III i IV...), en el pàncreas (valorar àrees de necrosis, diagnòstic diferencial entre neoplàsia i pancreatitis crònica, tumors quiístics pancreàtics), en el budell (malaltia inflamatòria intestinal), pròstata (per millorar l'eficàcia de la biòpsia), pelvis femenina (miomes), mama (monitorització de tumors tractats amb RF, gangli sentinella), adenopaties (benignitat vs malignitat), trauma.....

BIBLIOGRAFIA

1. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Méjean A., Claudon M., Hélénon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance and artefacts. *Eur Radiol.* 2001; 11: 1316-1328.
2. D. Cosgrove and R. Eckersley. Contrast-enhanced ultrasound: basic physics and technology overview. En: R.Lencioni. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents.* Springer. Milan 2006; 3-14.
3. Piscaglia F and Bolondi L. SIUMB 2006. The safety of Sonovue® in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound in Med & Biol.* 2006;32: 1369-1375.
4. Albrecht T, Blomley MJ, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D et al. EFSUMB Study group (2004). Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med* 2004; 25: 249-256.
5. Nicolau C, Bru C. Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdominal Imaging* 2004; 29: 348-359.
6. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, Pozzi-Muzzelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a Sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232: 420-430.
7. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Boslo M, Callada F et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) - Update 2008. *Ultraschall Med* 2008; 29: 28-44