

Fundamentos de los contrastes hepatoespecíficos.

Martín García I*, Martín Pérez MA*, Blanco Hernández R*, Tabernero Rico R*, Higuero Hernando S*, Marín Balbín JM**.

* *LES de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

** *Jefe de Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

Correspondencia: imarting@saludcastillayleon.es

RESUMEN

El empleo de medios de contraste hepatoespecíficos (MCHE) se ha convertido en una de las herramientas de mayor peso para la tipificación de lesiones hepáticas focales mediante resonancia magnética (RM). Esta molécula es captada por el hepatocito, de manera que nos permite por una parte diferenciar las lesiones con participación hepatocitaria de las que carecen de hepatocitos, y por otra, valorar la excreción de la propia sustancia, que se realiza a través de la vía biliar.

Por ello, el principal objetivo de este artículo es repasar, mediante una serie de preguntas básicas, los fundamentos de uso y comportamiento de los MCHE; su composición, farmacocinética, principales indicaciones de uso, y diferencias con los contrastes extracelulares (CEC).

PALABRAS CLAVE

Contraste-hepatoespecífico. Resonancia magnética. Fase hepatocelular. Cirrosis. Hepatocarcinoma.

ORIGINAL

INTRODUCCIÓN

La caracterización de las lesiones hepáticas es clave para una toma adecuada de decisiones en el

tratamiento, sobre todo en los pacientes oncológicos con diseminación metastásica y en aquellos con cirrosis muy evolucionada, donde la propia progresión de la enfermedad puede originar lesiones que se irán transformando hasta desarrollar un hepatocarcinoma. Es por ello que los MCHE han tomado gran relevancia en el manejo y seguimiento en el tiempo de la enfermedad focal en estos grupos concretos de pacientes.

Trataremos de exponer el comportamiento, dentro de un marco teórico, de este tipo de moléculas en el tejido sano y enfermo. Será objeto de un reporte posterior, la correlación práctica basada en una serie de casos recogidos y admitidos a estudio en nuestro Servicio.

¿QUÉ SON LOS CONTRASTES HEPATOESPECÍFICOS?

Son medios basados en el gadolinio, como el resto de contrastes intravenosos empleados en la RM. La principal diferencia, es que son captados por el hepatocito, a diferencia de los CEC, y además permiten valorar la vía biliar durante su excreción.

En el mercado, los podemos encontrar como gadobenato de dimeglumina (Multihance®) y ácido gadotérico disódico (Primovist®), este último, con una excreción biliar del 50%, por lo que obtendremos una fase hepatocelular (que explicaremos posteriormente), más intensa¹.

¿CÓMO FUNCIONAN LOS CONTRASTES HEPATOESPECÍFICOS?

Tras la inyección intravenosa, los MCHE son captados por los hepatocitos mediante unos transportadores de membrana dependientes de ATP (OATP1) y excretados a la vía biliar mediante un transportador de aniones orgánico multiespecífico (cMOAT). La bilirrubina actúa como competidor en el transportador OATP1, por lo que en casos de hiperbilirrubinemia entrará menos contraste en el hepatocito y la fase hepatocelular será menos intensa (Fig. 1).

También hay que tener en cuenta que el número de transportadores presentes en la membrana, definido por la genética del paciente, influirá en el grado de realce en la fase hepatocelular.

La cantidad de contraste que no se elimina por la vía biliar se eliminará por la vía renal (Fig. 2 y 3).

Desde el punto de vista de la imagen en resonancia magnética (IRM), estos contrastes acortan el tiempo T1; por eso se emplean este tipo de secuencias en el estudio con gadolinio^{2,3}.

¿QUÉ DIFERENCIAS EXISTEN CON LOS MEDIOS DE CONTRASTE EXTRACELULAR?

Como ya sabemos, la principal diferencia es que los MCHE son captados por el hepatocito, a diferencia de los CEC.

La secuencia con contraste en los estudios hepáticos es dinámica, esto es, que se adquieren varias fases en unos tiempos determinados, de manera que vamos a obtener: fase arterial, fase portal, fase de equilibrio y, en algunos casos, fases tardías. Pero en los estudios realizados utilizando MCHE se hace además una fase hepatocelular, que se realiza entre los 10 y 20 minutos tras la inyección de contraste, en pacientes sanos. En pacientes con alteración de la función hepática puede llegar incluso a los 40 minutos^{2,3}.

Otra diferencia es su administración: mientras en un estudio dinámico con CEC solemos emplear doble dosis de contraste, (0,2 mL/ kg), la posología del contraste hepatoespecífico es de 0,1 mL/ kg de peso.

Desde el punto de vista de la IRM, veremos imágenes con mayor intensidad de señal del parénquima hepático en la fase de equilibrio con el contraste hepatoespecífico que con el contraste extracelular. Dicha diferencia será mayor en las fases realizadas entre los 10-20 minutos donde el espacio intravascular se verá hipointenso y el parénquima

hepático marcadamente hiperintenso, por la gran captación hepatocitaria (Fig. 4 y 5).

¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE HEPATOESPECÍFICOS?

Los MCHE están indicados para la detección de lesiones hepáticas focales mediante RM.

Las indicaciones establecidas en cuanto a patología focal benigna incluyen a la hiperplasia nodular focal (HNF), que no se suele operar, y al adenoma, que puede complicarse con sangrado, e incluso malignizar²⁻³.

En cuanto a las lesiones malignas, permite valorar con mayor precisión diagnóstica el hepatocarcinoma (CHC) (poco o muy diferenciado) y en el caso de las metástasis colorrectales se ha descrito una mayor sensibilidad para su detección frente a la TC con contraste y a la RM con CEC.

Al aumentar esa fiabilidad diagnóstica, se evita la realización de pruebas complementarias y permite un mejor abordaje de estos pacientes, con un menor impacto económico, así como en el tiempo y en la calidad de toma de decisiones clínicas⁴.

Otra de las indicaciones es la evaluación de la vía biliar intra y extrahepática; se ha reportado especialmente útil la IRM con empleo de MCHE para la valoración de la fuga biliar tras cirugía.

En cualquier caso, siempre será necesario considerar y consensuar de manera multidisciplinar cuál es la mejor técnica de imagen en cada paciente, para acabar de implementar el empleo de este contraste, teniendo en cuenta que hay lesiones que debido a su tamaño o características atípicas por imagen serán de difícil tipificación y requerirán una serie de controles en función de los antecedentes del paciente.

¿CÓMO SE VISUALIZAN LAS PRINCIPALES LESIONES BENIGNAS?

En primer lugar, conviene aclarar que, si bien el estudio dinámico con gadolinio tiene mucha importancia en la valoración de la LOE hepática, no hay que dejar de lado las características morfológicas y de señal en cada secuencia y el comportamiento de dichas lesiones en secuencias potenciadas en T2 y en difusión.

Describiremos la semiología por imagen de la hiperplasia nodular focal, el adenoma y el hemangioma y sus hallazgos más frecuentes en fase hepatocelular.

Hiperplasia nodular focal.

Es la segunda tumoración hepática benigna más frecuente. El 80% ocurren en mujeres en edad fértil y se ha descrito cierta asociación con anticonceptivos orales.

Se trata de una lesión con hepatocitos normofuncionantes, aunque el drenaje biliar es anómalo y presenta una cicatriz central. Por lo tanto, en la fase hepatocelular se mostrará hiperintensa y la cicatriz generalmente será hipointensa, aunque a veces puede realzar debido a la existencia de pequeñas malformaciones vasculares. En ocasiones, en la fase arterial, puede existir un realce periférico, incluso a modo de pseudocápsula, debido a la compresión del parénquima adyacente.

Adenoma hepático.

Se trata de una lesión infrecuente, fuertemente asociada a la toma de anticonceptivos orales. Es necesaria su diferenciación de la HNF, por su potencial riesgo de sangrado y de malignización.

Es una tumoración sólida con hepatocitos, que no suele contener canalículos biliares. En consecuencia, en fase arterial mostrarán realce, pero en la fase hepatocelular serán hipointensos con respecto del parénquima sano adyacente (por ausencia de canalículos biliares), diferenciándose por tanto de la hiperplasia nodular focal.

Hemangioma.

Es la lesión focal hepática benigna más frecuente y suelen permanecer estables en el tiempo. No contiene hepatocitos, por lo que en la fase arterial tienden a presentar un realce nodular periférico y realce centripeto en fases tardías con contraste extracelular.

Al no contener hepatocitos, en la fase hepatocelular se verá hipointensa.

La valoración de un hemangioma con contraste hepatoespecífico origina algunos problemas; como que la captación hepatocitaria del tejido periférico a la lesión puede oscurecer el realce nodular periférico del propio hemangioma. Los hemangiomas de rápido llenado constituyen otra limitación diagnóstica, ya que aparecen hipercaptantes en fase arterial y muestran un falso lavado, visualizándolos hipointensos en la fase hepatocelular. Es importante

conocer este hecho, que nos puede hacer diagnosticar erróneamente, en este caso una lesión benigna como una metástasis hipervascular.

Por eso, para la valoración de los hemangiomas no se emplean MCHE, ya que pueden inducir a errores de interpretación^{2,3}.

¿QUÉ PASA EN EL PACIENTE CIRRÓTICO?

El comportamiento de contraste hepatoespecífico en el paciente con cirrosis compensada es similar al del paciente no cirrótico.

En el paciente cirrótico debido a la alteración fisiológica en los hepatocitos lo que va a suceder es una disminución en la captación y retraso en el realce del parénquima, por eso la fase hepatocelular se puede realizar hasta 40 minutos después de la inyección de MCHE. Asimismo, la excreción biliar de contraste se encontrará reducida.

Durante la evolución de la enfermedad se produce una alteración en el funcionamiento de los hepatocitos, así como también en el aporte sanguíneo al parénquima, de manera que en la evolución de las lesiones su aporte portal se va reduciendo y el aporte arterial aumenta. Por lo tanto, tenemos que prestar atención a todo el estudio dinámico con contraste y no sólo a la fase hepatocelular. También debemos valorar cuidadosamente las secuencias potenciadas en T2 y sobre todo la imagen potenciada en difusión. Aún así, la naturaleza en las lesiones del paciente cirrótico puede ser de difícil interpretación, sobre todo las de menor tamaño, por eso suelen ser necesarios varios controles antes de tomar decisiones terapéuticas.

A continuación expondremos diferentes circunstancias que pueden concurrir en el paciente cirrótico.

Nódulos regenerativos y displásicos.

Los nódulos de regeneración (NR) son proliferaciones hepatocelulares con predominio de aporte sanguíneo portal. Según el tamaño de los nódulos definimos un patrón micronodular (< 3 mm) o macronodular (> 3 mm). En la fase hepatocelular los NR presentan captación de contraste ya que los hepatocitos son normofuncionantes, haciéndose isocaptantes con el parénquima hepático normal.

Los nódulos displásicos (ND) se desarrollan a partir de los anteriores y ya presentan hepatocitos atípicos.

Se dividen en nódulos displásicos de bajo y alto grado, estos últimos premalignos.

Los ND presentan un aporte sanguíneo predominantemente portal, pero en su evolución el aporte se va haciendo arterial y los hepatocitos pierden progresivamente la expresión de los transportadores de membrana, por eso se va reduciendo la captación y eliminación de contraste hepatocitario.

Es por ello, que en la fase hepatocelular iremos viendo, y en la evolución de la enfermedad, cómo estos nódulos se muestran isointensos con el parénquima inicialmente y luego en controles sucesivos va aumentando su intensidad en fase hepatocelular, ya que el hepatocito va perdiendo la capacidad de excreción de contraste. En el seguimiento es necesario valorar la fase vascular precoz ya que los nódulos premalignos irán presentando captación arterial.

Fibrosis.

La red fibrótica que se origina en el paciente cirrótico puede dar lugar a zonas de confluencia que originen imágenes de pseudomasa que nos compliquen el diagnóstico. Estas zonas de pseudomasa suelen tener localización subcapsular y tienden a ser retráctiles.

Las zonas de fibrosis no contienen hepatocitos; por lo tanto en fase hepatocelular se verán hipointensas y como norma general, no realzarán en la fase arterial.

Además, tenemos que añadir y tener en consideración otras alteraciones que dificultan la interpretación de la imagen en el paciente cirrótico, como es el caso de ciertas pseudolesiones hipercaptantes en fase arterial, que pueden corresponder con pequeñas fístulas arteriovenosas. Por eso a veces se hace necesario establecer controles o vigilancia de hallazgos difíciles de tipificar por imagen^{2,5}.

¿QUÉ HALLAZGOS ENCONTRAREMOS EN EL HEPATOCARCINOMA?

El CHC es una neoplasia con hepatocitos desdiferenciados que normalmente se desarrolla a partir de una cirrosis ya conocida.

Se caracterizan por un intenso realce arterial y lavado posterior con pseudocápsula, aunque existen hepatocarcinomas hipovasculares (10-20%) que

suelen ser de pequeño tamaño y no poseen aporte arterial.

En la fase hepatocelular tiende a ser hipointenso, ya que los hepatocitos desdiferenciados han perdido la capacidad de captar el contraste, aunque siempre podemos encontrar hepatocarcinomas que capten en fase hepatocelular por su grado de diferenciación^{2,5,6}.

¿QUÉ PASA CON LAS METÁSTASIS?

El hígado es asiento de metástasis del tracto digestivo, páncreas, mama y pulmón. Por eso es necesario una adecuada valoración del parénquima hepático para la toma de decisiones terapéuticas.

Podemos encontrar metástasis hipervasculares; en el caso de tumores primarios neuroendocrinos, tumores renales y con menos frecuencia de páncreas, mama y colon.

La mayor parte de metástasis que nos podemos encontrar son hipovasculares (Fig. 6). En cualquier caso, las metástasis van a mostrar baja señal en la fase hepatocelular debido a la ausencia de hepatocitos en la lesión^{2,5}.

CONCLUSIONES.

El empleo de contrastes hepatoespecíficos en imagen por resonancia magnética puede ser una herramienta muy valiosa para la valoración de lesiones hepáticas focales, sobre todo por la información fisiológica sobre el hepatocito que nos aporta la fase hepatocelular.

Se hace especialmente útil en el diagnóstico de lesiones hepatocelulares (frente a las que no poseen hepatocitos) y en el seguimiento del paciente cirrótico.

La interpretación tiene que realizarse de una forma global, teniendo en cuenta la información que nos aportan otras fases del estudio dinámico con contraste, así como la de las secuencias previas a la administración de MCHÉ potenciadas en T2 y difusión.

Por otro lado, tenemos que tener en cuenta la apariencia atípica de ciertas lesiones y pseudolesiones, que dificultarán la interpretación del estudio, siendo necesario en ocasiones realizar nuevos controles por imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Filippone A, Blakeborough A, Breuer J, Grazioli L, Gschwend S, Hammerstingl R, et al. Enhancement of liver parenchyma after injection of hepatocyte-specific MRI contrast media: A comparison of gadoxetic acid and gadobenate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging*. 2010; 31(2):356-64.

2. Goodwin M, Dobson J, Sirlin C, Ghee Lim B, Stella D. Diagnosis challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics*. 2011; 31(6):1547-68.

3. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: Part 1, protocol, optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *Am J Roentgenol*. 2010; 195 (1):13-28.

4. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2014; 101 (6) :613-21.

5. Cruite I, Schroeder M, Merkle EM, Sirlin CB. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: Part 2, protocol, optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. *Am J Roentgenol*. 2010; 195 (1):29-41.

6. Takayama Y, Nishie A, Nakayama T, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, et al. Hypovascular hepatic nodule showing hypointensity in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI in patients with chronic liver disease: Prediction of malignant transformation. *Eur J Radiol*. 2012; 81(11):3072-8

TABLAS Y FIGURAS

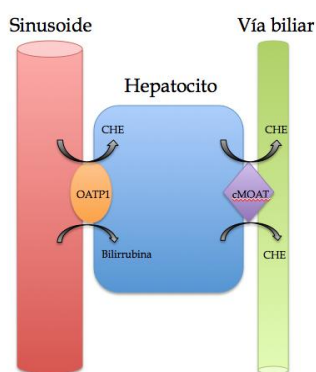


Fig. 1: Mecanismo de captación y excreción del contraste hepatoespecífico (CHE).

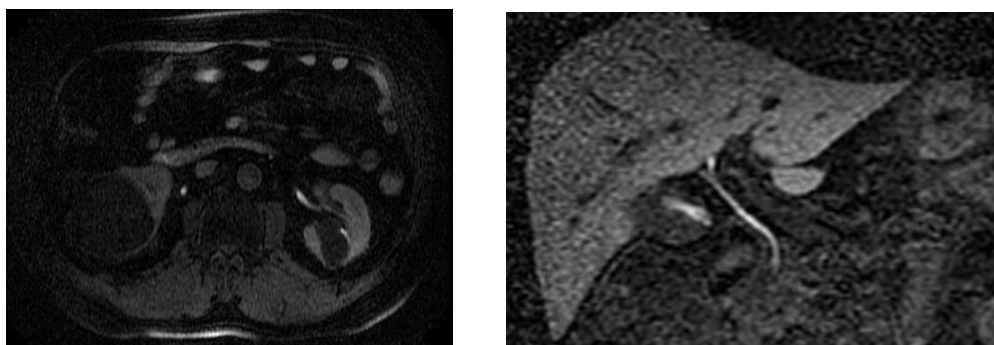


Fig. 2 y 3: Eliminación del contraste hepatoespecífico. Imagen de la izquierda: excreción renal (se visualizan hiperintensos los uréteres). Imagen de la derecha: excreción biliar (se visualiza hiperintenso el colédoco).

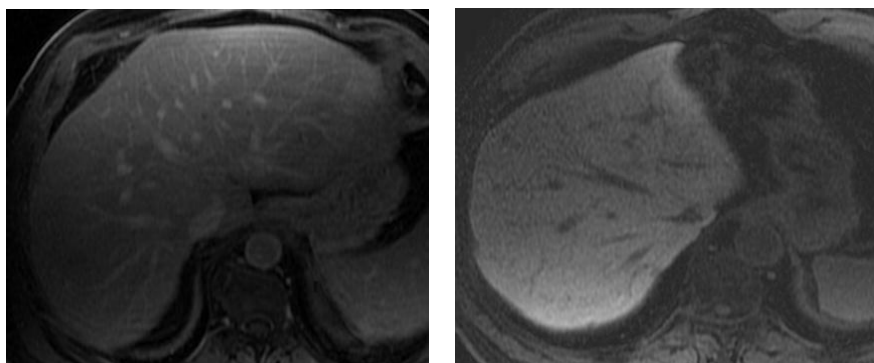


Fig. 4 y 5: Ambas imágenes pertenecen a diferentes estudios hepáticos con contraste a los 10 minutos. La imagen de la izquierda está realizada con CEC y la de la derecha con MCHE. En esta última se aprecia una mayor intensidad del parénquima hepático mientras que en el estudio con CEC se visualiza contraste vascular y menor intensidad del parénquima hepático.

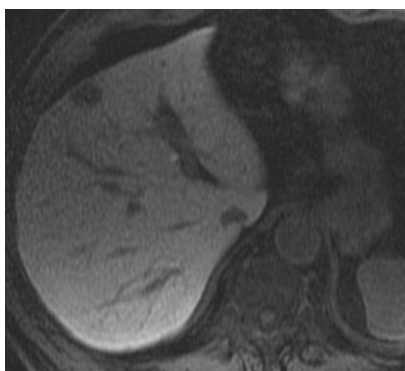


Fig. 6: Se aprecia una imagen hipointensa en la fase hepatocelular. Se trata de una lesión sin hepatocitos compatible con metástasis de carcinoma de vejiga.