

## **Experiencia de 5 años con el uso de resonancia magnética contrastada con ácido gadoxético en el Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín, Colombia**

Vanessa García G<sup>1</sup>, Ana María Gómez<sup>2</sup>, Jonathan F Pimiento F<sup>2</sup>, Claudia Patricia Huertas<sup>1</sup>.

- 1- Radióloga Imagen Corporal Hospital Pablo Tobón Uribe, Docente Departamento de Radiología Universidad de Antioquia.
- 2- Residentes de Radiología Universidad de Antioquia

### **INTRODUCCIÓN**

Los medios de contraste son sustancias exógenas que se administran durante la realización de algún estudio de imagen para aumentar la diferencia de densidad o de intensidad entre los diferentes tejidos y facilitar la visualización de ciertas lesiones. En el caso de resonancia magnética se utilizan medios de contraste basados en gadolinio que se dividen en medios de contraste de distribución extracelular no específica y medios de contraste intracelulares u órgano-específicos. (1)

Los medios de contraste extracelulares entran al hígado por la vena porta y la arteria hepática y rápidamente se distribuyen al espacio extracelular intersticial, alcanzando una distribución de equilibrio en el espacio intersticial a los 5 minutos tras la inyección; y son excretados por los riñones con una vida media de 80 minutos aproximadamente. (2)

Al utilizar estos medios de contraste, las imágenes se adquieren antes y después de la inyección en fases arterial, portal venosa y fases tardías, indispensables para la caracterización adecuada de lesiones hepáticas según su comportamiento perfusional.

Los agentes de contraste intracelulares/hepatobiliares basados en gadolinio se diferencian de los anteriores por presentar propiedades duales; es decir se difunden al espacio extracelular de una forma similar a los contrastes extracelulares, y posteriormente son activamente transportados por proteínas de membrana al interior de los hepatocitos funcionales, y excretados a través de los ductos biliares, de forma análoga a la bilirrubina<sup>4,5</sup>. La introducción del contraste al hepatocito da como resultado un realce intenso del parénquima hepático lo que aumenta el rendimiento para la detección, caracterización y valoración funcional de lesiones focales. Para maximizar este mecanismo de contraste las imágenes en fase hepatobiliar se adquieren de forma tardía dependiendo del medio de contraste utilizado. Al ser excretados por la vía biliar permite una caracterización anatómica más precisa de la misma, así mismo (3)

Por todo lo anterior, son considerados como una herramienta para solucionar dilemas diagnósticos en pacientes con lesiones focales hepáticas de características atípicas, o consideradas indeterminadas por otro método diagnóstico, por ejemplo permiten evaluar lesiones que contienen conductos biliares, como nódulos displásicos en pacientes cirróticos e hiperplasia nodular focal (HNF) en pacientes no cirróticos, permiten detectar de forma temprana hepatocarcinomas, metástasis u otras lesiones hipovasculares. (4–6)

Actualmente existen en el mercado dos medios de contraste reconocidos como hepatoespecíficos, gadobenato dimeglumina (MultiHance; Bracco) y gadoxetato disodio (Eovist o Primovist; Bayer Healthcare) éste último conocido también como gadoxetato – ácido gadoxético. Aproximadamente el 5% de la dosis administrada de gadobenato dimeglumina se excreta por los hepatocitos y la fase hepatobiliar ocurre entre 1 y 3 horas tras la inyección del contraste; en el caso del gadoxetato, aproximadamente el 50% de la dosis administrada es excretada por los hepatocitos y la fase hepatobiliar ocurre entre 15 y 20 minutos tras la inyección del contraste, cuando no hay una disfunción hepática significativa. (7,2,8,6)

En el mundo, y en Colombia, es más utilizado el ácido gadoxético, ya que resulta más práctico en relación con su relativamente corto retraso entre la administración del contraste y el inicio de la fase hepato biliar, su mayor excreción hepatobiliar y la presencia de mayor soporte de su uso en la literatura, especialmente en el contexto de disfunción hepática. (9)

Aunque la evidencia apunta a un buen rendimiento del mismo para valorar lesiones hepáticas indeterminadas por otros métodos diagnósticos y para caracterizar lesiones de la vía biliar, en Colombia el porcentaje de exámenes que se realizan es relativamente pequeño, incluso en centros de alta complejidad y de referencia hepatobiliar, por lo cual no ha sido posible caracterizar su rendimiento en esta población.

Por lo anterior, se plantea caracterizar la experiencia del uso del medio de contraste hepatoespecífico ácido gadoxético para resonancia magnética en una serie de pacientes atendidos en una institución de alta complejidad de la ciudad de Medellín, caracterizando las indicaciones más frecuentes, la población en que es usado, la frecuencia con que se establecen diagnósticos de certeza con el uso del mismo, así como el impacto terapéutico que pueda tener.

## **OBJETIVO**

Caracterizar la experiencia del uso del medio de contraste hepatoespecífico, ácido gadoxético para resonancia magnética en una serie de pacientes atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe de la ciudad de Medellín, Colombia entre enero del 2016 y febrero de 2022.

## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

### **Tipo de estudio**

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal, con temporalidad retrospectiva.

### **Diseño**

Tras la aprobación del comité de ética de la institución en el acta 6/2022 se realizó una búsqueda activa en el registro farmacéutico del hospital donde se identificaron los pacientes a quienes se suministró Ácido Gadoxético (Gd-EOB-DTPA, Primovist®) entre el 1 de febrero de 2016 y el 31 de enero de 2022, confirmando posteriormente la adquisición de las imágenes de resonancia magnética en el PACS institucional (Enterprise Imaging AGFA HEALTHCARE). De igual forma se revisaron las historias clínicas de los pacientes identificados.

### **Poblacion**

Se realizó muestreo no probabilístico por conveniencia de todos los pacientes que cumplían el criterio único de inclusión: uso de ácido gadoxetico en al menos un estudio de resonancia magnética en el Hospital Pablo Tobón Uribe, entre 1 de febrero de 2016 y el 31 de enero de 2022.

### **Materiales**

Se utilizó un resonador SIEMENS HEALTHINEERS de 3 y 1,5 Teslas, y el medio de contraste utilizado en todos los pacientes fue Ácido Gadoxético Gd-EOB-DTPA, Primovist® a una dosis de 0,1ml/Kg de una jeringa precargada con una concentración de 0,25mmol/ml.

### **Variables**

Se valoraron las siguientes variables: Indicación del examen, sexo y edad del paciente, impresión diagnóstica previa al examen, Impresión diagnóstica posterior al examen, identificación de las lesiones focales o de la vía biliar, comportamiento con las diferentes secuencias (T1, T2, DWI, dinámicas y hepatobiliar), conducta tras el examen (biopsia, cirugía, seguimiento), tipo de seguimiento (clínico o imagenológico).

### **Análisis**

Las variables cuantitativas se presentan como medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos de acuerdo a la distribución de las variables; las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas.

Las asociaciones se exploraron a través de pruebas chi cuadrado de independencia o exacta de Fisher de acuerdo con las frecuencias esperadas y para las variables cuantitativas a través de pruebas t de Students o U de Mann-Whitney de acuerdo con las distribuciones de los datos.

## **RESULTADOS**

Durante el período de estudio se obtuvieron 100 registros de farmacia, la valoración de dichos registros permitió identificar 26 pacientes con más de un episodio,

dejando como muestra final para el análisis 74 pacientes, de los cuales 53 eran mujeres (72%), las edades variaron entre los 3 y los 91 años, con un promedio de 41 años (D.E. 17), 6 pacientes tenían cirrosis (8%), y 1 paciente (1%) era trasplantado hepático.

La indicación más común fue la caracterización de lesiones focales hepáticas que habían sido indeterminadas por otro método diagnóstico. La segunda indicación más común fue la valoración de la vía biliar, en el contexto postquirúrgico para descartar lesiones de esta. Solo un paciente fue clasificado con una hepatitis autoinmune. Tabla 1.

Respecto a los hallazgos se clasificaron en 3 grupos; benignos, malignos e indeterminados. Entre los hallazgos benignos se encontraron las lesiones focales hepáticas típicamente benignas, las lesiones de la vía biliar postquirúrgicas, y seudolesiones (como alteraciones vasculares y áreas de atrofia o hipertrofia segmentaria;) . En hallazgos malignos se clasificaron las lesiones con características de hepatocarcinoma o metástasis y finalmente se definieron como hallazgos indeterminados los que no fue posible definir el tipo de lesión por medio de la imagen.

Las lesiones focales benignas que tuvieron indicación de estudio con medio hepatoespecífico fueron principalmente la hiperplasia nodular focal, en concordancia con lo reportado en la literatura, seguidas por adenomas hepatocelulares.

Respecto a la valoración de la vía biliar, en 11 de los 16 pacientes con sospecha inicial de lesión de la vía biliar, se pudo corroborar por medio de la resonancia con ácido gadolínico, los diagnósticos que incluían fistulas, bilioma y estenosis. En 4 pacientes no se evidenció lesión de la vía biliar, lo cual fue comprobado en dos de los casos con CEPRE y en los dos casos restantes con seguimiento imagenológico y clínico. En un paciente no se logró determinar de forma clara si había o no lesión por lo cual fue llevado a exploración de la vía biliar en donde se descartó la misma.

La valoración del impacto de la realización del estudio con ácido gadolínico en el diagnóstico inicial, mostró un alto porcentaje de pacientes en quienes hubo un cambio diagnóstico tras la realización del mismo.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes en quienes se corroboró un diagnóstico por medio de una resonancia con ácido gadolínico

<b>Características</b>	<b>n = 75</b> n (%)
<b>Sexo</b> - Femenino	53 (72%)
<b>Edad</b> – Media ± D.E.	41 ± 17

<b>Indicaciones</b>	
Lesión focal hepática	58 (78%)
Lesión de la vía biliar	16 (21%)
Otro	1 (1%)
<b>Cambio en el Diagnóstico - Si</b>	52 (70%)
<b>Hallazgo</b>	
Benigno	65 (86%)
Maligno	5 (7%)
Indeterminado	5 (7%)
<b>Lesiones focales benignas</b>	
HNF	29(38%)
AHC	10(13%)
HMNG	4(5%)
Seudolesiones	3(4%)
<b>Lesiones focales malignas</b>	
HCC	3(4%)
Mets	2(3%)
<b>Valoración vía biliar</b>	
Lesion via biliar	11(14.8%)
No lesión de la via biliar	4(5%)
Indeterminado	1(1%)

El análisis entre el tipo de indicación y los hallazgos no sugirió asociación (valor  $p = 0.765$ ). Figura 1 .. La indicación de acuerdo al cambio de diagnóstico aunque estuvo cercano a las significancia (valor  $p = 0.059$ ) tampoco mostró ningún tipo de asociación. Tabla 2

Tabla 2. Distribución absoluta del tipo de indicación según el cambio en el diagnóstico de los pacientes

Indicación	Cambio en el Diagnóstico		Total
	No	Si	
Lesión focal hepática	20	37	58
Lesión vía biliar	2	14	16
Otro	1	0	1

## DISCUSIÓN

Los medios de contraste son sustancias exógenas que se administran durante la realización de algún estudio de imagen para aumentar la diferencia de densidad o de intensidad entre los diferentes tejidos y facilitar la visualización de ciertas lesiones. En el caso de resonancia magnética se utilizan medios de contraste basados en gadolinio que se dividen en medios de contraste de distribución extracelular no específica y medios de contraste órgano-específicos. (10)

Los medios de contraste extracelulares basados en gadolinio entran al hígado por la vena porta y la arteria hepática y rápidamente se distribuyen al espacio extracelular intersticial, alcanzando una distribución de equilibrio en el espacio intersticial a los 5 minutos tras la inyección; y son excretados por los riñones con una vida media de 80 minutos aproximadamente. Al utilizar estos medios de contraste, las imágenes se adquieren antes y después de la inyección en fases arterial, portal venosa y fases tardías, indispensables para la caracterización adecuada de lesiones hepática según su comportamiento perfusional. (11)

Los agentes de contraste intracelulares/hepatobiliares basados en gadolinio se diferencian de los anteriores por presentar propiedades duales; es decir se difunden al espacio extracelular de una forma similar a los contrastes extracelulares, y posteriormente son activamente transportados por proteínas de membrana al interior de los hepatocitos funcionales, y excretados a través de los ductos biliares, de forma análoga a la bilirrubina. La introducción del contraste al hepatocito da como resultado un realce intenso del parénquima hepático lo que aumenta el rendimiento para la detección, caracterización y valoración funcional de lesiones focales. Para maximizar este mecanismo de contraste las imágenes en fase Hepatobiliar se adquieren de forma tardía. Al ser excretados por la vía biliar permite una caracterización anatómica más precisa de la misma. (2,5,6,11)

Por todo lo anterior, son considerados como una herramienta para solucionar dilemas diagnósticos en pacientes con lesiones focales hepáticas de características atípicas, o que fueron consideradas indeterminadas por otro método diagnóstico, por ejemplo permiten evaluar lesiones que contienen conductos biliares, como nódulos displásicos en pacientes cirróticos e hiperplasia nodular focal (HNF) en pacientes no cirróticos, de lesiones no hepatocelulares, como el carcinoma hepatocelular (HCC), adenoma, metástasis y hemangiomas. (8,12-14)

Actualmente existen en el mercado dos medios de contraste reconocidos como hepatoespecíficos, gadobenato dimeglumina (MultiHance; Bracco) y gadoxetato disodio (Eovist o Primovist; Bayer Healthcare) éste último conocido también como gadoxetato – ácido gadoxético. En la ciudad de medellin, el más utilizado es el ácido gadoxético, ya que resulta más práctico en relación con su corto retraso entre la administración del contraste y el inicio de la fase hepato biliar. (9)

De acuerdo con lo encontrado en la literatura, este estudio evidenció que la principal indicación en nuestro medio es la caracterización de lesiones focales hepáticas indeterminadas por otros métodos de imagen, muchas de las cuales

eran sospechas de Hiperplasias nodulares focales versus adenomas hepatocelulares y pudieron ser categorizadas tras la realización del estudio. Estos hallazgos están en concordancia con lo reportado en la literatura donde se ha demostrado la gran precisión diagnóstica del ácido gadoxético para diferenciar entre hiperplasias nodulares y adenomas, siendo los primeros iso intensos durante la fase hepatobiliar y los segundos teniendo una apariencia hipointensa al no retener el contraste.(12)

Con todos estos datos se puede inferir que la correcta utilización e interpretación de las resonancias con ácido gadoxético podría evitar estudios diagnósticos adicionales e incluso algunas intervenciones innecesarias; puesto que, la hiperplasia nodular focal se trata de forma conservadora, mientras que un adenoma requiere biopsia para clasificar el subtipo y adicionalmente podría ser quirúrgico debido al riesgo de complicaciones por hemorragia; en estos pacientes un uso apropiado del ácido gadoxético ha mostrado una alta precisión diagnóstica para diferenciar ambas lesiones, pudiendo evitar la realización de biopsias o cirugías innecesarias.(13–15)

Adicionalmente de observo muy buen rendimiento de la resonancia magnética con medio de contraste hepatoespecífico para el diagnóstico de lesiones de la biliar postquirúrgica, lo cual está en concordancia con algunos estudios previos que han valorado su rendimiento (16) y también podría llevar a conclusión de que a pesar de no ser tan utilizado en nuestro medio, su uso en el contexto apropiado podría disminuir la necesidad de exploraciones de la vía biliar.(17)

Uno de los resultados más importantes del estudio es el impacto diagnóstico de la realización de la resonancia con ácido gadoxético pues en la mayoría de pacientes (70%) se presentó un cambio en la impresión diagnóstica inicial tras la realización del mismo, lo cual va en concordancia con estudios que han mostrado un aumento de la confianza diagnóstica con el uso de agentes hepatoespecíficos.

## **CONCLUSIÓN:**

La principal indicación de los medios de contraste hepatoespecíficos es la caracterización de lesiones focales hepáticas indeterminadas por otros métodos, siendo especialmente útil en la diferenciación entre HNF y adenoma hepatocelular. Así mismo permite la identificación de lesiones posquirúrgicas de la vía biliar, que de otra manera no podrían ser diagnosticadas sin llevar a cabo un procedimiento invasivo. El adecuado uso del medio de contraste hepatoespecífico puede reducir la necesidad de procedimientos diagnósticos invasivos y seguimiento innecesario, reduciendo los costos y morbilidad inherentes a los mismos.

## **REFERENCIAS**

1. Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR Contrast Agents: Role in Imaging the Liver and Biliary Tree. *RadioGraphics*. 1 de octubre de 2009;29(6):1725-48.
2. Chang SD, Cunha GM, Chernyak V. MR Imaging Contrast Agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. agosto de 2021;29(3):329-45.
3. Vernuccio F, Gagliano DS, Cannella R, Ba-Ssalamah A, Tang A, Brancatelli G. Spectrum of liver lesions hyperintense on hepatobiliary phase: an approach by clinical setting. *Insights Imaging*. 12 de enero de 2021;12(1):8.
4. Thomaidis-Brears HB, Lepe R, Banerjee R, Duncker C. Multiparametric MR mapping in clinical decision-making for diffuse liver disease. *Abdom Radiol N Y*. 2020/08/05 ed. noviembre de 2020;45(11):3507-22.
5. Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR Contrast Agents: Role in Imaging the Liver and Biliary Tree. *RadioGraphics*. 1 de octubre de 2009;29(6):1725-48.
6. Scali EP, Walshe T, Tiwari HA, Harris AC, Chang SD. A Pictorial Review of Hepatobiliary Magnetic Resonance Imaging with Hepatocyte-Specific Contrast Agents: Uses, Findings, and Pitfalls of Gadoxetate Disodium and Gadobenate Dimeglumine. *Can Assoc Radiol J*. 1 de agosto de 2017;68(3):293-307.
7. Vernuccio F, Gagliano DS, Cannella R, Ba-Ssalamah A, Tang A, Brancatelli G. Spectrum of liver lesions hyperintense on hepatobiliary phase: an approach by clinical setting. *Insights Imaging*. 12 de enero de 2021;12(1):8.
8. Vernuccio F, Gagliano DS, Cannella R, Ba-Ssalamah A, Tang A, Brancatelli G. Spectrum of liver lesions hyperintense on hepatobiliary phase: an approach by clinical setting. *Insights Imaging*. 12 de enero de 2021;12(1):8.
9. Castrillón GA, Espinosa JP, P. MN, Royero M, Gómez DV. Agentes hepatoespecíficos, usos actuales: más allá de la caracterización de lesiones focales. *Rev Argent Radiol Argent J Radiol*. marzo de 2018;82(01):013-27.
10. Cossio-Torrico PE, Ramírez-Carmona CR, Stoopen-Rometti M, Perochena-González A, Sosa-Lozano LA, Kimura-Hayama E. Resonancia magnética con ácido gadoxético —contraste hepatoespecífico— para la evaluación de lesiones focales. *Rev Gastroenterol México*. octubre de 2015;80(4):267-75.
11. Schooler GR, Hull NC, Lee EY. Hepatobiliary MRI Contrast Agents: Pattern Recognition Approach to Pediatric Focal Hepatic Lesions. *Am J Roentgenol*. mayo de 2020;214(5):976-86.
12. van Kessel CS, de Boer E, Kate FJW ten, Brosens LAA, Veldhuis WB, van Leeuwen MS. Focal nodular hyperplasia: hepatobiliary enhancement patterns

on gadoxetic-acid contrast-enhanced MRI. *Abdom Imaging*. 1 de junio de 2013;38(3):490-501.

13. Liu X, Zou L, Liu F, Zhou Y, Song B. Gadoteric Acid Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. Ahn SH, editor. *PLoS ONE*. 15 de agosto de 2013;8(8):e70896.
14. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Kobayashi S, Koda W, et al. Gadoteric acid-enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background. *Eur Radiol*. junio de 2020;30(6):3438-47.
15. Chen L, Zhang J, Zhang L, Bao J, Liu C, Xia Y, et al. Meta-Analysis of Gadoteric Acid Disodium (Gd-EOB-DTPA)-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Liver Metastases. Chen X, editor. *PLoS ONE*. 7 de noviembre de 2012;7(11):e48681.
16. Reddy S, Lopes Vendrami C, Mittal P, Borhani AA, Moreno CC, Miller FH. MRI evaluation of bile duct injuries and other post-cholecystectomy complications. *Abdom Radiol*. julio de 2021;46(7):3086-104.
17. Salvolini L, Urbinati C, Valeri G, Ferrara C, Giovagnoni A. Contrast-enhanced MR cholangiography (MRCP) with GD-EOB-DTPA in evaluating biliary complications after surgery. *Radiol Med (Torino)*. abril de 2012;117(3):354-68.