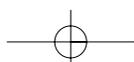
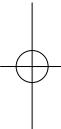
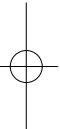
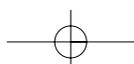
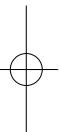


Monografía SERAM
**Medios de contraste
en Radiología**





Monografía SERAM

Medios de contraste en Radiología

Coordinadores:

Luis Martí-Bonmatí
Yolanda Pallardó Calatayud



*Sociedad Española de
Radiología Médica*

EDITORIAL MEDICA
panamericana

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID -
MÉXICO - PORTO ALEGRE

www.medicapanamericana.com

Catalogación en Publicación de la Biblioteca Nacional

Medios de contraste en radiología / coordinadores, Luis Martí-Bonmatí, Yolanda Pallardó Calatayud — Buenos Aires ; Madrid : Médica Panamericana, cop. 2008 [i.e. 2007]

VIII, 160 p. : il. ; 28 cm — (Monografía SERAM)

En la port.: Sociedad Española de Radiología Médica = Incluye referencias bibliográficas e índice

ISBN 978-84-7903-899-1

I. Sustancias de contraste. I. Martí-Bonmatí, Luis. II. Pallardó Calatayud, Yolanda
615.033

La Medicina es una ciencia en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes de confianza para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o cambios en las ciencias médicas, ni los autores, ni la editorial, o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan de errores u omisiones o de los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia respecto a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Los Editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los titulares del copyright del material fuente utilizado por el autor. Si por error u omisión no se ha citado a algún titular, se subsanará en la próxima reimpresión.

Gracias por comprar el original. Esta monografía es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.



Visite nuestra página web:

<http://www.medicapanamericana.com>

ARGENTINA

Marcelo T. de Alvear 2.145 (C 1122 AAG) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-2066 / Fax: (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA

Carrera 7a A N° 69-19 - Santa Fe de Bogotá DC - Colombia.
Tel.: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA

Alberto Alcocer, 24, 6.º piso - 28036 Madrid, España
Tel.: (34-91) 1317800 / Fax: (34-91) 1317805
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO

Hegel 141 2.º Piso, Colonia Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo - 11570 - México D.F. - México
Tel.: (52-55) 5262-9470 / Fax: (52-55) 2624-2827
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA

Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6-C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos,
Parroquia El Recreo, Municipio Libertador - Caracas Depto. Capital - Venezuela
Tel.: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666
Fax: (58-212) 793-5885
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN: 978-84-7903-899-1



Todos los derechos reservados. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S. A.

© 2008, Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM)

© 2008, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S. A.
Alberto Alcocer, 24 - 28036 Madrid

Depósito Legal: M.
Impreso en España

Índice de autores

José María Alústiza Echeverría

Unidad Osatek. San Sebastián.

Amaia Arrillaga Hermoso

Unidad Osatek. San Sebastián.

Joaquim Barceló Obregón

Departamento de Resonancia Magnética.
Clínica Girona. Girona.

Anna Darnell Martín

Unidad de Diagnóstico por la Imagen de Alta Tecnología (UDIAT).
Corporación Sanitaria del Parc-Taulí. Sabadell. Barcelona.

Eduardo Fraile Moreno

Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Departamento Especialidades Médicas.
Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá.

Ramón Galbe Sada

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.

Laura García del Salto Lorente

Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Departamento Especialidades Médicas.
Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá.

Eduardo Manuel Gil Martínez

Centro Pet Cartuja. Sevilla.

Isabel González Álvarez

Servicio de Radiología.
Hospital Universitario San Juan. Alicante.

Pedro González Cabezas

Centro Pet Salud. Valencia.

Cristina González Sainza

Unidad Osatek. San Sebastián.

Lucía Graña López

Servicio de Radiología.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Javier Lafuente Martínez

Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Ángel Lancharro Zapata

Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Teresa Marcuello Peña

Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Luis Martí-Bonmatí

Servicio de Radiología
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.
Hospital Quirón Valencia.

Julio Martín Martínez

Unidad de Diagnóstico por la Imagen de Alta Tecnología (UDIAT).
Corporación Sanitaria del Parc-Taulí. Sabadell. Barcelona.

Cristina Méndez Díaz

Servicio de Radiología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña.

Ramiro Méndez Fernández

Servicio de Radiología.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Ángel Morales Santos

Servicio de Radiología.
Hospital Donostia. San Sebastián.

David Moratal Pérez

Servicio de Radiología.
Hospital Quirón Valencia.
Universidad Politécnica de Valencia.

Francisco Moya García

Centro Pet Mediterráneo. Alicante.

Yolanda Pallardó Calatayud

Servicio de Radiología.
Hospital de la Ribera. Alzira.

Jordi Puig Domingo

Servicio de Diagnóstico por Imagen UDIAT CD.
Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

VI MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

Tomás Ripollés González

Servicio de Radiología. Hospital Universitario Dr. Peset.
Valencia.

Esther Rodríguez García

Servicio de Radiología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
La Coruña.

Ricardo Rodríguez González

Servicio de Radiología.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Luis H. Ros Mendoza

Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.

Roberto Sanz Requena

Servicio de Radiología. Hospital Quirón Valencia.

Rafaela Soler Fernández

Servicio de Radiología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña.

Antonio Talegón Meléndez

Servicio de Radiología. Hospital Virgen del Rocío.
Sevilla.

Carmen Tirado Bejarano

Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid.

Joan Carles Vilanova Busquets

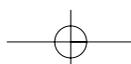
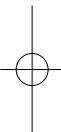
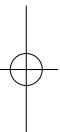
Departamento de Resonancia Magnética.
Clínica Girona. Girona.

Juan Vieito Fuentes

Servicio de Radiología.
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra.

Índice

	Introducción a los medios de contraste en Radiología	1
	<i>Luis Martí-Bonmatí y Yolanda Pallardó Calatayud</i>	
Capítulo 1.	Medios de contraste yodados iónicos: moléculas y propiedades	3
	<i>Eduardo Fraile Moreno y Laura García del Salto Lorente</i>	
Capítulo 2.	Medios de contraste yodados no iónicos	9
	<i>Javier Lafuente Martínez, Ángel Lancharro Zapata y Carmen Tirado Bejarano</i>	
Capítulo 3.	Medios de contraste basados en gadolinio de distribución extracelular	21
	<i>Rafaela Soler Fernández, Esther Rodríguez García y Cristina Méndez Díaz</i>	
Capítulo 4.	Medios de contraste de distribución intracelular y mixta	35
	<i>Julio Martín Martínez y Anna Darnell Martín</i>	
Capítulo 5.	Medios de contraste basados en gadolinio de distribución intravascular	47
	<i>Joan Carles Vilanova Busquets y Joaquim Barceló Obregón</i>	
Capítulo 6.	Medios de contraste y radiofármacos en la PET-TC	55
	<i>Francisco Moya García, Eduardo Manuel Gil Martínez y Pedro González Cabezas</i>	
Capítulo 7.	Contrastes superparamagnéticos en la resonancia magnética	67
	<i>José María Alústiza Echeverría, Amaia Arrillaga Hermoso y Cristina González Sainza</i>	
Capítulo 8.	Medios de contraste por ecografía	77
	<i>Jordi Puig Domingo, Tomás Ripollés González y Antonio Talegón Meléndez</i>	
Capítulo 9.	Contrastes enterales	91
	<i>Luis H. Ros Mendoza, Teresa Marcuello Peña y Ramón Galbe Sada</i>	
Capítulo 10.	Cuantificación de la captación en la resonancia magnética	103
	<i>Luis Martí-Bonmatí, Roberto Sanz Requena y David Moratal Pérez</i>	
Capítulo 11.	Reacciones adversas a los medios de contraste	115
	<i>Ramiro Méndez Fernández, Lucía Graña López y Ricardo Rodríguez González</i>	
Capítulo 12.	Responsabilidad legal del radiólogo	129
	<i>Ángel Morales Santos, Juan Vieito Fuentes e Isabel González Álvarez</i>	
	Preguntas de la monografía	143
	Índice analítico	155



Introducción a los medios de contraste en Radiología

Luis Martí-Bonmatí y Yolanda Pallardó Calatayud

Desde 1986 se conoce que el yodo absorbe los rayos X. En el año 2007 se ha confirmado la utilidad del I8F-FDDNP para obtener imágenes *in vivo* de la presencia, densidad y distribución de las placas amiloides seniles y los ovillos neurofibrilares de la enfermedad de Alzheimer. Y entre estos dos hallazgos, imbricándose el uso clínico con la investigación, hay una ingente cantidad de información relacionada con los medios de contraste en la imagen médica, su eficacia, sus efectos y su uso adecuado. ¿Qué sabemos nosotros de todo esto?

Muchos reconoceremos que los medios de contraste se utilizan en todas las áreas de la radiología clínica y que su utilización mejora la capacidad diagnóstica de todas las técnicas de adquisición de imagen. Sin embargo, con frecuencia los radiólogos no les prestamos toda la atención que su importancia merece y tiene.

Para adentrarnos en el conocimiento de los medios de contraste debemos recordar algunas nociones de química, de fisiología, de tecnología y de computación que nos serán muy provechosas. Por supuesto que también debemos saber mucha radiología. El conocimiento de los diversos contrastes, de sus mecanismos de acción y propiedades, de sus pautas de administración y de su metodología de análisis resulta necesario para extraer toda la información que generan y por ello merecen sin duda esta monografía de la SERAM que os invitamos a leer.

Este trabajo se ha elaborado con la intención de recopilar los conocimientos que sobre los medios de contraste disponemos actualmente, desde los más utilizados hasta los que están en desarrollo, desde los que absorben rayos X hasta las burbujas que se utilizan en ecografía, desde las sustancias para la resonancia magnética hasta las de la medicina nuclear. Se pretende con su mejor conocimiento una utilización racional de los medios de contraste, reconocer con claridad sus beneficios y advertir de sus reacciones adversas; todo ello para apreciarlos como lo que son, una de las mejores herramientas que tenemos para visualizar los procesos *in vivo*.

¿Cuántos de nosotros conocemos realmente y utilizamos correctamente el término de «osmolaridad» (número de moles de soluto por litro de disolvente), preferible tal vez al de «osmolalidad» (número de moles de soluto por kilo de disolvente)? El prefijo «osmo» indica la variación de la presión osmótica en las células que se producirá al introducir la disolución en el organismo y es responsable de muchos de los efectos de un contraste. Para calcular la osmolaridad de un soluto en una disolución basta con calcular el número de moles y dividirlo por el volumen del disolvente en litros. El número de moles a su vez se calcula dividiendo los gramos de sustancia por el peso molecular de esa misma sustancia.

Pero, ¿quién recuerda el concepto de peso molecular? Este número indica el peso en gramos de un mol de moléculas (es decir, el número de Avogadro — $6,022 \times 10^{23}$ — de moléculas). El peso molecular de una sustancia se calcula sumando las masas atómicas relativas de los elemen-

tos que constituyen dicha sustancia. Se mide en gramos/mol, Daltons o unidades de masa atómica (uma).

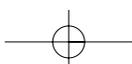
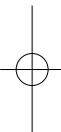
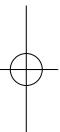
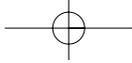
Distinto es el número atómico, que es el número total de protones en un átomo. Tiene importancia para el yodo ya que influye en su capacidad para absorber la radiación. Todos los átomos de una sustancia se caracterizan por tener el mismo número de protones (el número atómico). Sin embargo, es posible que existan dentro de un mismo elemento átomos con diferente número de neutrones y, por tanto, distinto número másico. Éstos son isótopos de un mismo elemento, que se caracterizan por tener el mismo número atómico y diferente número másico. Los isótopos son la fuente de contraste en medicina nuclear.

En la resonancia magnética tiene una especial importancia la relajatividad de los medios de contraste. Esta propiedad se relaciona con la capacidad de una sustancia para variar los tiempos de relajación de los protones del agua más próximos. La relajatividad de los medios de contraste depende fuertemente de su estructura molecular (que determina el número de moléculas de agua con las que interacciona más directamente) y de la cinética del complejo (por su capacidad para enlentecer el movimiento rotacional). Sus unidades, tanto para los tiempos de relajación T1 (R1) como T2 (R2), se expresan en $\text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$.

La vida media de cada contraste es una de sus propiedades intrínsecas. Este valor expresa el tiempo necesario para que un contraste reduzca su concentración a la mitad tras ser administrado a un paciente. Es un fenómeno relacionado con diversos procesos de desintegración y eliminación. Su conocimiento y sus implicaciones en imagen nos son muy relevantes.

La presencia en nuestros Servicios de bombas de inyección con dos cabezales y fácilmente programables en flujos y volúmenes ya no es una rareza; tampoco lo es la visualización de pruebas paramétricas de perfusión o el trabajo conjunto con los equipamientos híbridos de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC). Esta apertura a la imagen molecular hace que tengamos que ampliar nuestro interés hacia los futuros medios de contraste que marcarán receptores de membrana, proteínas o procesos fisiopatológicos. Pero eso será otra monografía de la SERAM, esperemos que próxima y fascinante.

Es muy importante que el lector reconozca el enorme trabajo que han realizado todos los autores. Al ser el tema complejo, está necesariamente sujeto a evolución, nuevos resultados, polémicas e interpretaciones. Es importante que escribamos que esta obra no refleja una opinión de la SERAM; ni siquiera la de sus editores. Por nuestra parte hemos intentado unificar los contenidos, minimizar las indefiniciones, evitar los sesgos y asegurarnos de la veracidad de los textos. Hemos contado para ello con la colaboración de diversos radiólogos que han evaluado los capítulos, así como con los responsables médicos de las empresas españolas más importantes en medios de contraste. Gracias a todos ellos por su trabajo y ayuda.



1

Medios de contraste yodados iónicos: moléculas y propiedades

Eduardo Fraile Moreno y Laura García del Salto Lorente

INTRODUCCIÓN

Los medios de contraste iónicos fueron los primeros y los únicos empleados en la práctica clínica durante décadas hasta la aparición de nuevas moléculas con menor osmolaridad y menor número de reacciones adversas. Su principal indicación era el estudio de la patología renal y se administraban por vía intravenosa para la realización de la urografía intravenosa. La aparición de los dímeros iónicos extendió su utilización al estudio del árbol vascular arterial, sobre todo en la valoración de la patología coronaria.

En la actualidad su uso como medio de contraste en la urografía intravenosa es cada vez más reducido; sus principales aplicaciones son los estudios radiológicos con contraste intracavitario, como la cistografía o la histerosalpingografía, y el campo del diagnóstico vascular cardiológico, empleado principalmente por los hemodinamistas.

En el año 2003 se administraron más de 80 millones de dosis de contrastes yodados (8 millones de litros) por vía intravenosa en el mundo, por lo que constituye uno de los fármacos más utilizados en la actualidad¹. En países desarrollados, como EE.UU., Japón y los de Europa, menos del 10% del volumen administrado corresponde a los contrastes iónicos, mientras que en países en vías de desarrollo, como China o algunos países iberoamericanos, la proporción aumenta al 40 y 60%, respectivamente, relacionándose de forma significativa con la situación económica del país².

Las propiedades fisicoquímicas y la estructura molecular que determinan las características de este grupo y que lo diferencian de los agentes no iónicos son una osmolaridad elevada en relación con el plasma, que condiciona un mayor número de reacciones adversas, una mayor capacidad anticoagulante, un efecto antiplaquetario más acentuado y una capacidad antiarrítmica superior por la presencia de sodio en la molécula³.

«Osmolalidad» y «osmolaridad» son dos términos que se usan para expresar la concentración de solutos totales (u osmoles) de una solución. La primera se mide en kilogramo de agua (mOsm/kg de agua) y la segunda en litros de solución (mOsm/l). Cuando nos referimos a las características fisicoquímicas, es correcto el uso de la osmolalidad, ya que las partículas sólo se disuelven en el agua y no en todo el volumen de la solución, que contiene cierto volumen ocupado por solutos. En ocasiones pueden emplearse de forma indistinta, como las soluciones muy diluidas, donde la diferencia entre las dos medidas es mínima.

Los medios de contraste iónicos pueden clasificarse según su estructura química en monómeros o dímeros, según posean uno o dos anillos de benceno triyodados, dando lugar a dos tipos de medios de contraste: los iónicos monómeros de alta osmolaridad y los iónicos dímeros de baja

osmolaridad. En la práctica clínica la principal característica fisicoquímica es la osmolaridad, por lo que la clasificación más utilizada de los medios de contraste está en función de esta propiedad, clasificándose en contrastes hiperosmolares (sobre 1.200-1.600 mOsm/l), hiposmolares (aproximadamente 600 mOsm/l) e isoosmolares (cerca de 300 mOsm/l). En este capítulo describiremos las distintas características de los medios de contraste iónicos de alta y baja osmolaridad.

EVOLUCIÓN Y DESARROLLO DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE IÓNICOS

Los primeros medios de contraste utilizados en pacientes con fines diagnósticos fueron el Selectan[®] (N-metil-5-yodo-2-piridone) y el Uroselectan[®] (5-yodo-2 piridone-N-acetato sódico), dos contrastes iónicos empleados por Swick y Von Lichtenberg para la realización de las primeras urografías intravenosas en humanos; los presentaron en el IX Congreso Alemán de Urología en el año 1929. Las moléculas fueron desarrolladas por Binz y Rãth en Berlín como parte del proceso de desarrollo de moléculas con arsénico para la curación de la sífilis y otras infecciones⁴.

En 1933 Swick y Wallingford modificaron estas moléculas introduciendo un anillo de benceno como portador del yodo, resultando una molécula demasiado tóxica para su utilización en humanos. Las distintas modificaciones del anillo de benceno concluyeron en la mitad de la década de los 50 con la aparición del diatrizoato sódico, comercializado con los nombres de Urografin[®] (Schering AG, Alemania), Renografin[®] (Squibb, EE.UU.) e Hypaque[®] (Winthrop, EE.UU.).

En el año 1959 la compañía Noruega Nyegaard & Co desarrolló una variante de la síntesis del diatrizoato que llamó metrizoato y comercializó con el nombre de Isopaque[®].

Estos contrastes fueron los utilizados con unas buenas prestaciones clínicas hasta la aparición de las moléculas no iónicas en la década de los 70 y fueron empleados fundamentalmente para la exploración renal mediante la urografía intravenosa.

Los intentos por disminuir la alta osmolaridad de estos productos centraron la investigación en los años siguientes, que concluyó con el desarrollo de una nueva molécula iónica de baja osmolaridad como agente de contraste, que fue comercializada por los laboratorios Guerbet en 1977. Consistía en la unión de dos anillos de benceno triyodados que da lugar a la molécula conocida como «ioxaglato de meglumina» y sodio; fue comercializado como Hexabrix[®] y es el primer y único dímero iónico que continúa vigente en la actualidad.

4 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

MEDIOS DE CONTRASTE IÓNICOS DE ALTA OSMOLARIDAD

Los contrastes yodados de alta osmolaridad son sales sódicas y/o meglumina del ácido benzoico triyodado a concentraciones que oscilan entre el 40 y el 78%⁵. El anillo de benceno incluye los tres átomos de yodo en las posiciones 2, 4 y 6 y tres radicales (grupo carboxilo o amida) en las posiciones 1, 3 y 5 (Fig. 1.1).

En este grupo formado por moléculas monómeras del ácido benzoico se encuentran el amidotriozato sódico, el amidotriozato sodio meglumina, el iotalamato sódico y el iotalamato sodio meglumina. Las presentaciones actualmente comercializadas en nuestro país son las que se muestran en la tabla 1.1.

Como ya se ha comentado, estos contrastes hiperosmolares fueron los primeros utilizados en la práctica clínica y su uso ha ido disminuyendo progresivamente a medida que aparecían nuevas moléculas, como los iónicos dímeros y, sobre todo, la familia de los contrastes no iónicos de baja osmolaridad; e incluso más recientemente las moléculas isoosmolares, con menores efectos adversos principalmente debido a su osmolaridad cercana a la del plasma.

La radioopacidad de los medios de contraste y su utilización radiológica están fundamentalmente en relación con sus propiedades fisicoquímicas⁶.

Características fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas de mayor importancia de los medios de contraste yodados son la concentración de yodo, la ionización en solución, la osmolaridad, la viscosidad y la hidrofilia.

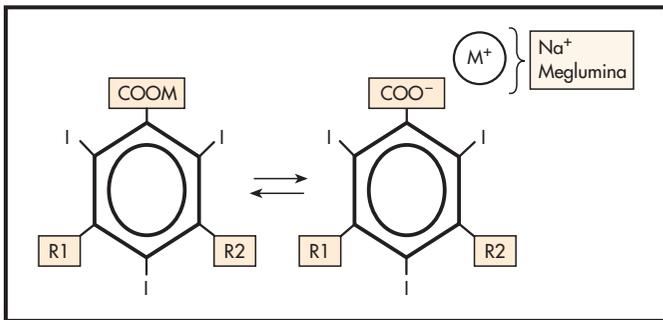


Figura 1.1. Estructura química básica de los monómeros iónicos con un anillo de benceno triyodado. Sal yodada y partículas cargadas en solución.

La concentración de yodo de los medios de contraste, medida en mg/ml, es una de las principales características fisicoquímicas que hay que valorar antes de emplear un contraste yodado, ya que determina el grado de opacificación de las estructuras anatómicas que se van a estudiar. Existen en el mercado preparados con diferentes concentraciones; se usan unas u otras en función del procedimiento radiológico y de la vía de administración. El amidotriozato de sodio y meglumina tiene una concentración de yodo de 350 mg/ml y la del resto de las moléculas oscila entre 350 y 400 mg/ml (Tabla 1.2).

Otra de las características fisicoquímicas de los medios de contraste iónicos es su carga eléctrica y su disociación en iones en solución. La ionización en solución se ha relacionado directamente con la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas. Los medios de contraste iónicos se dividen en dos moléculas en disolución: un grupo aniónico, que incluye el anillo de benceno con los tres átomos de yodo, y un catión, como el sodio, la meglumina o una combinación de los dos, según la composición de las distintas sustancias empleadas. La relación del número de átomos de yodo y el número de moléculas en solución es 3/2 ó 1,5. Ésta determina que su osmolaridad sea la más alta de los medios de contraste utilizados a día de hoy y la principal razón de su menor empleo al quedar claramente demostrada la relación que existe entre la osmolaridad y las reacciones adversas. Es de alrededor de 1.500 mOsm/l, unas cinco veces la osmolaridad del plasma, que es de 290 mOsm/l.

La viscosidad depende de la estructura de la molécula, de su concentración en solución y de la temperatura⁶. Los monómeros tienen una menor viscosidad que los dímeros y cuanto mayor es su concentración en el yodo presentan una viscosidad superior. Ésta se encuentra entre 2,4 y 5,2 cP (centipoises) a 37 °C, dentro del rango admitido como normal para una buena eliminación que se encuentra por debajo de los 10 cP.

La medida de la afinidad de las moléculas orgánicas por el agua (hidrofilia) o por la grasa (lipofilia) es un factor determinante en la administración, circulación y excreción del contraste por el organismo. Su medición se realiza mediante el coeficiente de partición, que depende de la estructura de la molécula, en especial del número de radicales hidroxilo. Este coeficiente de partición determina tanto la difusión de los contrastes a los tejidos como, en función de su afinidad por la grasa, su mayor o menor toxicidad. Las moléculas iónicas de alta osmolaridad tienen un discreto porcentaje una hidrofilia menor que los agentes no iónicos, con dudosa repercusión sobre los aspectos clínicos de utilización de estos medios de contraste⁷.

Farmacocinética

Todos los medios de contraste en esta categoría siguen un patrón farmacocinético similar y, administrados por vía intravascular, se distribuyen

TABLA 1.1
Medios de contraste iónicos comercializados en España

	Nombre comercial	Presentación	Vía de administración	Casa comercial
Diatrizoato de sodio y meglumina	PLENIGRAF®	100 y 200 ml	Intravenosa	JUSTE
Diatrizoatos sódicos y de meglumina	PIELOGRAF 30%® PIELOGRAF 76%®	100 y 250 ml 20, 50 y 100 ml	Intravenosa Intravenosa	JUSTE JUSTE
Amidotriozato sodio y meglumina	GASTROGRAFIN solución®	100 ml	Oral	SCHERING
Amidotriozato de meglumina	RADIALAR 280 60%®	20, 50 y 100 ml	Intravenosa	JUSTE
Amidotriozato de meglumina-amidotriozato de sodio	TRAZOGRAF 50%®	10, 25 y 50 ml	Intravenosa	JUSTE
Amidotriozato de meglumina	URO ANGIOGRAFIN®	50 y 100 ml	Intravenosa	SCHERING
Amidotriozato de sodio y meglumina	UROGRAFIN 76%®	20,50 y 100 ml	Intravenosa	SCHERING
Ácido iopanoico	COLEGRAF®	500 mg/comp	Oral	ESTEDI
Ácido ioxálgico	HEXABRIX 200 y 320®	20, 50, 100 y 200 ml	Intravenosa	GUERBET

TABLA 1.2
Propiedades fisicoquímicas de los medios de contraste iónicos monómeros y dímeros

		Peso molecular (Da)	Concentración en el yodo (mg/ml)	Porcentaje de yodo (%)	Osmolaridad (mOsm/kg de agua)	Viscosidad a 37° (cP)
MONÓMEROS IÓNICOS Alta osmolaridad	AMIDOTRIZOATO	613	370	62,2	1.520	2,4
	IOTALAMATO	613	400	62,2	1.485	3
	IOXITALAMATO	643	380	59,3	1.500	5,2
	METRIZOATO	627	350	60,7	1.460	3,4
DÍMEROS IÓNICOS Baja osmolaridad	IOXAGLATO	1.269	320	60	555	7,5

en el organismo siguiendo un modelo bicompartimental. En éste existe un compartimento central (sangre y órganos muy perfundidos como los riñones, el hígado y los pulmones), en el cual la distribución del medicamento es inmediata, con un pico plasmático máximo a los 2 minutos de la inyección, y un compartimento periférico (músculo, tejido adiposo y hueso), en el cual la difusión es lenta. Transcurrido un tiempo, se establece entre ambos compartimentos una fase de equilibrio que se alcanza aproximadamente a las 2 horas de la inyección⁶.

Los medios de contraste se eliminan inalterados por vía renal, fundamentalmente por filtración glomerular, siendo la vida media de aproximadamente 2 horas y excretándose el 90% del contraste durante las primeras 24 horas.

En sujetos sanos la eliminación extrarrenal de los agentes de contraste yodados es baja (menor de un 4%). En pacientes con insuficiencia renal la excreción por la vesícula biliar aumenta hasta un 20%^{6, 7}.

La alta osmolaridad de estas sustancias ocasiona un aumento del volumen sanguíneo circulatorio en función del incremento de la presión osmótica, originado por un mayor paso de agua desde las células al intersticio y al espacio vascular. Esto trae como consecuencia una dilución del yodo en los vasos y, por lo tanto, una menor opacificación vascular que en la práctica clínica tiene poca relevancia; los factores de concentración del contraste utilizado y la velocidad de administración del producto son más importantes en su uso diario.

Indicaciones y contraindicaciones

La vía de administración habitual es la intravascular, a excepción de la presentación oral del amidotrizoato de sodio y meglumina, comercializada como Gastrografin®, que se puede administrar por vía rectal u oral.

Las principales indicaciones clínicas de estos medios de contraste, administrados por vía intravascular, fueron durante muchos años el estudio de la patología renal mediante la urografía intravenosa y los estudios vasculares de cualquier localización anatómica, si bien a día de hoy su utilización con estos fines está muy reducida en nuestro medio geográfico, como ya ha quedado expuesto. La dosis media es de 3 a 4 ml por kilogramo de peso para la realización de los estudios urográficos, administrados en infusión rápida mediante goteo o por administración en embolada manual.

En la actualidad estos medios de contraste se utilizan principalmente para la realización de cistografías y cistouretrografías retrógradas por su bajo coste y menor toxicidad cuando se administran por vía retrógrada uretral. Esta administración se realiza con infusión de 250 a 500 ml de contraste con control fluoroscópico del llenado de la vejiga.

La administración por vía oral del amidotrizoato de sodio y meglumina se emplea en la exploración del tracto digestivo superior cuando el sulfato de bario está contraindicado, como en los casos de sospecha de perforación digestiva o en la valoración de las fistulas digestivas postquirúrgicas⁸. Para su administración generalmente se diluye en agua al 50% en cantidades que oscilan entre 20 y 60 ml de la disolución.

De manera rutinaria se utiliza en muchos centros para teñir las asas intestinales en los estudios de tomografía computarizada (TC) abdominal con diluciones del 2% en cantidades que oscilan entre los 100 y los 1.500 ml, repartidos en varias tomas, 1 ó 2 horas antes de la realización del estudio.

Recientemente se ha introducido este producto como marcador de las heces en los estudios de colonografía virtual mediante TC; se administran pequeñas dosis de 2 ó 3 ml diluidos en 200 ml de agua tres veces al día en los dos días previos a la realización de la prueba. Esta pauta evita la administración de catárticos para este tipo de procedimiento radiológico, con buenos resultados en la diferenciación entre pólipos y restos fecaloideos y sin resultados adversos significativos⁹.

La administración por vía rectal de este producto se utiliza sobre todo en la TC para la valoración del intestino grueso en general y en particular en el diagnóstico de sospecha de la diverticulitis, ya que permite una mejor valoración de las posibles complicaciones (abscesos, fistulas, etc.). Se emplea una dilución de 2 ó 3 ml de Gastrografin® por 200 ml de agua; se administra en infusión lenta en la propia sala de exploración en un tiempo medio de unos 5 minutos, con gran seguridad y sin riesgos significativos en su utilización¹⁰.

Efectos generales

Por su alta osmolaridad los medios de contraste iónicos monómeros producen un incremento del volumen sanguíneo y una disminución del hematocrito tras su administración, con una diferencia estimada del 10% con los contrastes de baja osmolaridad para una concentración similar de 350 mg/ml⁶. El descenso sobre el pH sanguíneo de estas moléculas es mayor que el producido por los dímeros iónicos, aunque se necesitan grandes dosis de contraste y altas concentraciones para que este parámetro tenga significación clínica. Asimismo el grado de vasodilatación periférica demostrado tras la inyección intraarterial o intravenosa de los medios de contraste es mayor en estas sustancias al relacionarse dicha vasodilatación con la osmolaridad.

Está claramente demostrado que los medios de contraste de alta osmolaridad producen cambios morfológicos en los hematíes en el 100% de los casos y que existe una relación con la dosis recibida⁶; estos efectos resultan menores cuando se utilizan agentes de baja osmolaridad.

En los tres primeros minutos tras la administración de estos medios de contraste se produce una disminución de la agregación plaquetaria, reversible a la hora en más de un 80%, que se relaciona con la dosis de contraste administrada.

MEDIOS DE CONTRASTE IÓNICOS DE BAJA OSMOLARIDAD

La dimerización del ácido 2, 4, 6-triyodo-3-amino benzoico se llevó a cabo por primera vez en 1952 con la síntesis de la iodipamida. Esta sustancia, prácticamente en desuso, se excreta fundamentalmente por el

6 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

hígado y se introdujo en el mercado como agente de contraste colangiográfico.

Dos décadas después, en 1977, Tilly y cols.⁴ sintetizaron un nuevo agente de contraste iónico de baja osmolaridad. La nueva molécula consistía en la unión de dos anillos de benceno triyodados, es decir, un dímero, con un grupo carboxilo reemplazado por un radical no iónico, y el otro grupo carboxilo unido a un catión de sodio o meglumina (Fig. 1.2). Así nació el ácido ioxálgico o ioxaglato, comercializado únicamente por los laboratorios Guerbet con el nombre de Hexabrix®.

Características fisicoquímicas

Como ya hemos comentado, el ácido ioxálgico es un compuesto dimérico del ácido triyodobenzoico con un radical no iónico y otro en forma de las sales sódica y meglumínica, con un peso molecular de 1.274 Da⁷.

En solución la molécula se disocia, al igual que los monómeros iónicos, en un anión que contiene los dos anillos de benceno triyodados y un catión no yodado, de forma que la relación de átomos de yodo/partículas totales en solución es de 6/2. Esta relación determina la osmolaridad del compuesto, en este caso aproximadamente de 600 mOsm/l.

Cada mililitro del preparado contiene 393 mg de ioxaglato de meglumina, 196 mg de ioxaglato de sodio y 0,1 mg de edetato cálcico disódico como estabilizador, con una concentración de 320 mg l/ml. La solución contiene 3,48 mg (0,15 mEq) de sodio por mililitro. Tiene una osmolaridad aproximada de 460 mOsm/l, una osmolalidad de 555 mOsm/kg de agua y una viscosidad a 37 °C de 7,5 cP. Debido a su alta viscosidad no se comercializa en concentraciones mayores.

Farmacocinética

Sigue, como el resto de medios de contraste, un modelo de distribución bicompartimental y alcanza un pico plasmático en los primeros minutos después de la administración del fármaco (1-3 minutos), lo que va seguido por una fase de equilibrio de difusión al espacio intersticial. Se elimina sin haber sido metabolizado por vía renal y el 90% se excreta durante las primeras 24 horas. En pacientes con insuficiencia renal la excreción por la vesícula y por vía intestinal aumenta. Se excreta de forma inalterada en la leche materna en una mínima proporción. En estudios experimentales con animales se ha demostrado que el ioxaglato es capaz de cruzar la barrera placentaria y llegar a los tejidos fetales y, aunque no existan estudios de este tipo en humanos, se considera una contraindicación relativa y se recomienda evitar su empleo en mujeres embarazadas.

Indicaciones y contraindicaciones

Habitualmente empleado como contraste endovascular, sea por vía intravenosa o intraarterial, también puede administrarse por vía urinaria e

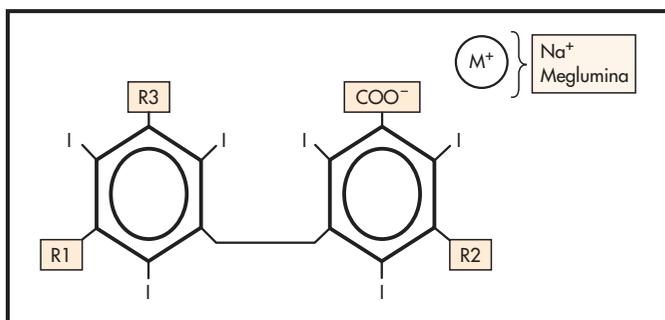


Figura 1.2. Estructura química básica en solución de los dímeros iónicos con dos anillos de bencenos triyodados unidos por un puente glicídico.

intracavitaria (articular y uterina). Puede diluirse con soluciones glucosada, salina o glucosalina.

El ioxaglato se puede emplear tanto en adultos como en niños para la realización de procesos angiocardiográficos, arteriografías (periféricas, cerebrales y aortografías), flebografías, urografías intravenosas, TC, artrografías e histerosalpingografías.

La principal indicación en la actualidad del ioxaglato es la angiografía. Opacifica los vasos hasta que la hemodilución lo vuelve invisible. Por vía intravascular la dosis oscila de 1 a 3 ml/kg de peso y nunca debe exceder los 250 ml. El volumen que hay que administrar se determina individualmente en función del peso del paciente (especialmente importante en pacientes pediátricos), de la zona que se desee estudiar y del grado de hemodilución en el punto de inyección.

La administración de grandes volúmenes en pacientes con fallo cardíaco incipiente puede agravar una condición preexistente. Es necesario extremar el cuidado con la dosis en pacientes con fallo cardíaco derecho o hipertensión pulmonar, especialmente en exploraciones que requieren la inyección de grandes volúmenes de contraste, como la ventriculografía cardíaca.

La dosis habitual para el adulto para realizar una coronariografía izquierda es de 8 ml (2-14 ml) y para la coronariografía derecha de 5 ml (1-10 ml). Las dosis se pueden repetir hasta una dosis máxima de 250 ml. Para la ventriculografía izquierda la dosis habitual es del orden de 45 ml.

En el caso de la arteriografía periférica, las dosis habitualmente empleadas son de 45 ml (20-80 ml) para el eje aortoiliaco, de 30 ml (10-50 ml) para el iliocofemoral, de 8 ml (6-10 ml) para las arterias carótida y de 20 ml (15-30 ml) para el miembro superior.

En la angiografía intravenosa con sustracción digital la dosis habitual oscila entre 30 y 50 ml. Para la realización de flebografías se emplean de 75 a 150 ml de una solución diluida de contraste al 20% para disminuir el riesgo de formación de trombos; cada mililitro de contraste se diluye con 0,6 ml de solución salina o glucosada al 5% (por ejemplo, 50 ml de contraste mezclados con 30 ml de solución salina o glucosada).

En urografías se emplea una dosis de 1 ml/kg de peso (50-75 ml). Dosis mayores (hasta 2 ml/kg de peso) pueden estar indicadas en pacientes en los que se sospeche que existirá una mala visualización (pacientes ancianos, obesos o con insuficiencia renal) o en los que se desee una mayor opacificación. El contraste se excreta rápidamente por los riñones (sobre el minuto después de la inyección del bolo de contraste) y alcanza una radioopacidad máxima en los cálices y la pelvis renal a los 7-12 minutos. En niños la dosis habitual es de 2-3 ml/kg de peso y nunca deben superarse los 5 ml/kg de peso.

En exploraciones de TC las dosis son variables en función del protocolo de estudio y del territorio que hay que explorar. Así, para una TC craneal con contraste la dosis habitual es de 50 ml y para una TC toracoabdominal oscila entre 80 y 120 ml.

Los espacios articulares, el útero y las trompas de Falopio se pueden visualizar por inyección directa intracavitaria; la dosis habitual es de 5-20 ml.

Los dímeros iónicos, al igual que el resto de contrastes yodados iónicos, están totalmente contraindicados en inyección intratecal, ya que pueden producir muerte, convulsiones, hemorragia cerebral, coma, parálisis, aracnoiditis, rabdomiólisis, hipertermia y edema cerebral. Estas reacciones se deben a la osmolaridad, a la toxicidad directa de las moléculas y a la carga eléctrica que poseen, que puede alterar los mecanismos de conducción nerviosa.

Se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, mieloma, feocromocitoma, hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, trasplante renal reciente, hipertiroidismo y en casos de hipersensibilidad a las sales de ioxaglato.

Efectos generales de los dímeros iónicos

El incremento de la osmolaridad que ocurre tras la inyección de contraste intravenoso induce el movimiento de líquido desde el espacio extravascular y las células hacia el compartimento vascular, con el consiguiente aumento del volumen sanguíneo y la disminución del hematocrito. Este efecto, observado durante los 2 minutos siguientes a la inyección de contraste, se sigue de un rápido descenso del volumen plasmático debido a la aclaración renal del medio de contraste y el efecto diurético de la hiperosmolaridad en el riñón. Estas variaciones se correlacionan directamente con la osmolaridad del medio de contraste, por lo que resultan menores en los compuestos de baja osmolaridad, como los dímeros iónicos.

Las moléculas diméricas iónicas, como el ioxagato, reducen hasta la mitad los efectos sobre el pH (descenso del pH) y el nivel de calcio (hipocalcemia) en comparación con las moléculas monoméricas.

Como ya se ha comentado antes, la inyección intravascular de un medio de contraste se asocia con una vasodilatación arterial periférica generalizada y una taquicardia transitoria. Lo primero se correlaciona directamente con la osmolaridad de las moléculas de contraste, aunque también están involucradas la quimiotoxicidad y la viscosidad del compuesto. Se cree que la vasodilatación y la hiperosmolaridad de los medios de contraste son las responsables de la sensación de calor y dolor experimentada en el momento de la inyección endovascular. Al tener menor osmolaridad e inducir un tercio de la vasodilatación que producen los monómeros iónicos, el ioxagato ha demostrado mayor tolerabilidad en el momento de la inyección intravascular del contraste.

La inyección intracoronaria de ioxagato produce una depresión transitoria de la contractilidad cardíaca del ventrículo izquierdo, pero de menor magnitud que la producida por los medios de contraste iónicos de alta osmolaridad.

Los eritrocitos sufren cambios morfológicos en presencia de medios de contraste, incluso a bajas concentraciones. Mientras que con los medios de contraste de alta osmolaridad se aprecian cambios en el 100% de células rojas, con los contrastes de baja osmolaridad sólo se observan en el 10-25%. No sólo la osmolaridad está involucrada en este efecto, ya que el ioxagato induce menores cambios morfológicos que los contrastes no iónicos de osmolaridad similar, lo que sugiere un posible mecanismo de quimiotoxicidad añadido. Además de inhibir la agregación plaquetaria, disminuyen la degranulación y la adhesividad plaquetaria¹¹.

El ioxagato es menos lesivo para el endotelio vascular que los monómeros iónicos. Este efecto no sólo se debe a la diferencia de osmolaridad, ya que los medios de contraste no iónicos de osmolaridad similar han demostrado tener menos efectos tóxicos que el ioxagato, por lo que se postula un posible mecanismo añadido de quimiotoxicidad.

Al producir menor daño endotelial que los contrastes iónicos de alta osmolaridad y compartir con ellos las propiedades anticoagulantes y antiplaquetarias, el ioxagato tiene una menor incidencia de formación de trombos, lo que resulta especialmente importante en procedimientos intervencionistas, motivo por el que sigue siendo el medio de contraste de elección de muchos cardiólogos intervencionistas¹¹⁻¹³.

La impermeabilidad de la barrera hematoencefálica se ve alterada también por la hiperosmolaridad de los medios de contraste, por lo que el ioxagato resulta menos agresivo que los monómeros iónicos al tener una osmolaridad casi tres veces menor.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE IÓNICOS

Tradicionalmente las reacciones adversas a los medios de contraste se han clasificado según su gravedad en:

- Leves: urticaria, prurito, náuseas, vómitos, tos, vértigo y diaforesis.

- Moderadas: vómitos persistentes, urticaria difusa, dolor de cabeza, edema facial, broncoespasmo leve o disnea, palpitaciones, taquicardia, bradicardia e hipertensión.
- Graves: arritmias, hipotensión, broncoespasmo grave, edema laríngeo, edema pulmonar, convulsiones, síncope, paro cardíaco y muerte.

Debido a sus propiedades fisicoquímicas, y principalmente a su alta osmolaridad, los medios de contraste iónicos interactúan con numerosos sistemas biológicos. Estos efectos «quimiotóxicos» e «hiperosmolares» se presentan clínicamente hasta en un 24% con los medios de contraste de alta osmolaridad y en un 6% con los de baja osmolaridad¹⁴.

Los efectos adversos producidos por los medios de contraste iónicos no sólo son más frecuentes, sino también más graves. Numerosos estudios han demostrado que los contrastes de baja osmolaridad, entre los que se incluyen los dímeros iónicos, son más seguros y producen menos reacciones adversas y de menor gravedad que los contrastes de alta osmolaridad (monómeros iónicos). En el estudio de Katayama y cols.¹⁵ encontraron una prevalencia de reacciones adversas del 12,6% para los contrastes iónicos y del 3,1% para los no iónicos. En cuanto a la frecuencia de reacciones adversas graves y muy graves, éstas también fueron mayores en el grupo de los contrastes iónicos (0,22 y 0,04% frente a un 0,04 y 0,004%). En este mismo estudio los cinco síntomas más frecuentes fueron los mismos en los dos grupos: náuseas (4,58 y 1,04%, respectivamente), urticaria (3,16 y 0,47%), prurito (2,97 y 0,45%), sensación de calor (2,29 y 0,92%) y vómitos (1,84 y 0,36%). La prevalencia de cada síntoma fue menor en el grupo de los contrastes no iónicos. La excepción es el ioxagato, dímero iónico de baja osmolaridad cuya incidencia de efectos adversos es similar a la de los compuestos no iónicos de osmolaridad similar, aunque algunos estudios sugieren una mayor toxicidad neurológica y mayor frecuencia de reacciones adversas menores, como urticaria, náuseas y vómitos¹⁵⁻¹⁹. En un estudio realizado por Del Favero y cols. basado en 16 ensayos comparativos aleatorizados se halló una incidencia de reacciones adversas del 5% en el grupo del iopamidol (monómero no iónico) y del 18% en el grupo del ioxagato²⁰.

La incidencia de muertes varía de 1/170.000 a 1/10.000 para los contrastes de alta osmolaridad^{5, 21}.

En cuanto al comienzo de los síntomas, no se han descrito diferencias significativas entre los medios de contraste iónicos y los no iónicos; el 70% de los mismos ocurren en los primeros 5 minutos después de la inyección de contraste intravenoso.

No se aprecian tampoco diferencias significativas en cuanto a la distribución por edades de las reacciones adversas; el pico de reacciones en ambos grupos se da entre los 20 y los 30 años.

Se ha demostrado que los pacientes con antecedentes alérgicos, y no sólo a contrastes yodados, tienen mayor riesgo de sufrir una reacción adversa al contraste, siendo esta probabilidad 3,4 veces mayor. En los pacientes con antecedentes de reacciones adversas a contrastes yodados, el riesgo de sufrir una nueva reacción alérgica es cinco veces mayor, y las prevalencias, tanto de reacciones adversas en general como graves en particular, son significativamente menores (aproximadamente un cuarto) con los contrastes no iónicos (11,24 y 0,18%) que con los iónicos (44,04 y 0,73%).

El asma también es un factor predisponente para sufrir una reacción adversa al contraste. En estos pacientes las reacciones adversas a los contrastes, tanto generales como en particular graves, son también más frecuentes en el grupo de los iónicos (19,28 y 1,88%) que en el de los no iónicos (7,75 y 0,23%).

Actualmente se acepta que la osmolaridad de los medios de contraste tiene un papel determinante en la patogénesis de la nefropatía inducida por contraste, aunque no es el único factor, ya que se ha demostrado tam-

8 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

bién la participación de efectos tóxicos directos independientes de la osmolaridad²². Los contrastes de alta osmolaridad presentan una mayor nefrotoxicidad que los de baja osmolaridad²³, por lo que estos últimos deben ser de elección en pacientes con insuficiencia renal.

La probabilidad de formación de trombos es mayor cuando se emplean contrastes iónicos de alta osmolaridad, ya que producen un mayor daño endotelial. Por este motivo los contrastes de baja osmolaridad deben ser de elección en aquellas pruebas diagnósticas en las que el tiempo de contacto entre el contraste y el endotelio vascular sea mayor, como en las flebografías. En un estudio prospectivo Thomas y cols. compararon la incidencia de tromboflebitis inducida por diferentes medios de contraste y encontraron una incidencia significativamente menor con el ioxaglato que con el monómero iotalamato²⁴.

Por el contrario, los medios de contraste iónicos tienen mayores propiedades anticoagulantes que los no iónicos, por lo que la probabilidad de formación de coágulos en catéteres y jeringas es menor, hecho especialmente importante en técnicas angiográficas²⁵.

CONCLUSIÓN

Los contrastes iónicos, fundamentalmente los de alta osmolaridad, se han visto parcialmente relegados en los países desarrollados desde la aparición de los contrastes no iónicos. A pesar de su menor coste y de un amplio rango de seguridad, en la actualidad el empleo de los medios de contraste iónicos de alta osmolaridad se limita al estudio intracavitario de estructuras anatómicas, como la cistografía. La administración de amidotrizoato de sodio y meglumina sigue empleándose tanto por vía oral como rectal. En el caso del ioxaglato, único dímero iónico disponible, las aplicaciones se extienden también al campo cardiovascular. Sus propiedades antiagregantes y anticoagulantes y su menor coste hacen que sea el medio de contraste de elección en los estudios coronarios y las flebografías en algunos centros clínicos frente a los contrastes no iónicos.

RESUMEN

Los monómeros iónicos fueron los primeros y los únicos medios de contraste empleados en la práctica clínica durante décadas, principalmente para exploraciones urográficas. La aparición de los dímeros iónicos extendió su utilización al estudio del árbol vascular arterial, sobre todo en la valoración de la patología coronaria.

Los medios de contraste iónicos pueden clasificarse según su estructura química en monómeros o dímeros, según posean uno o dos anillos de benceno triyodados; dan lugar a dos tipos de medios de contraste: los iónicos monómeros de alta osmolaridad (1.200-1.600 mOsm/l) y los iónicos dímeros de baja osmolaridad (aproximadamente 600 mOsm/l).

En la actualidad su uso se ha visto relegado a pesar de su menor coste y de un amplio rango de seguridad, debido a la aparición de nuevas moléculas de menor osmolaridad; sus principales aplicaciones son los estudios radiológicos con contraste intracavitario, como la cistografía o la histerosalpingografía, como medio de contraste oral para opacificar las asas intestinales y en el campo del diagnóstico vascular cardiológico.

BIBLIOGRAFÍA

- Persson PB. Editorial: Contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; febrero 20 (suppl. 1): i1.
- Weinmann HJ, Platzek J, Schirmer H, Pletsch H, Carretero J, Harto J, y cols. Contrast media: future aspects. *Eur Radiol*. 2005; noviembre 15 (suppl. 4): D70-D73.
- Stacul F. Current iodinated contrast media. *Eur Radiol*. 2001; 11 (4): 690-697.
- Grainger RG, Thomas AMK. History of the development of radiological contrast media (1895-1996). Dawson P, Cosgrove D, Grainger RG, editores. *Textbook of contrast media*. 1st ed. Oxford, UK: Isis Medical Media Ltd; 1999. p. 3-14.
- Mendarte L, Aguas M, Barrera MT, Mascarell E, Torres MD. Contrastes yodados. *Farmacia Clínica*. 1995; 12 (7): 496-508.
- Eloy R, Coro C, Belleville J. Contrast media for angiography: physicochemical properties, pharmacokinetics and biocompatibility. *Clinical Materials*. 1991; 7: 89-197.
- Speck U. X-ray contrast agents: physico-chemical properties. Dawson P, Cosgrove D, Grainger RG, editores. *Textbook of contrast media*. 1st ed. Oxford, UK: Isis Medical Media Ltd; 1999. p. 35-45.
- Szomstein S, Kaidar-Person O, Naberezny K, Cruz-Correa M, Rosenthal R. Correlation of radiographic and endoscopic evaluation of gastrojejunal anastomosis after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2006; noviembre-diciembre 2 (6): 617-621.
- Análisis de neoplasia de colon en 500 CTC sin catárticos. Un estudio observacional. Bouzas R, Tilve A, Pereira S, Rodríguez C, Vázquez I, Zueco C. Congreso Nacional de Radiología. Zaragoza 2006. *Radiología*. 2006; 48: S34.
- Kircher MF, Kihiczak D, Rhea JT, Novelline R. Safety of colon contrast material in CT examination of patients with suspected diverticulitis. *Emergency Radiology*. 2001; 8: 94-98.
- Valenti R, Motta A, Merlin S, Morisetti A, Tirone P. Iopipendol: nonionic iodinated contrast medium with promising anticoagulant and antiplatelet properties. *Acad Radiol*. 1999; julio 6 (7): 426-432.
- Bertrand ME, Espulgas E, Piessens J, Rasch W. Influence of a non ionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty VIP Trial investigators. *Circulation*. 2000; 101: 131-136.
- Idée JM, Corot C. Thrombotic risk associated with the use of iodinated contrast media in interventional cardiology: pathophysiology and clinical aspects. *Fundam Clin Pharmacol*. 1999; 13 (6): 613-623.
- Dahlstrom K, Shaw D, Claus B, Andrew E, Sveen K. Summary of US and European Intravascular Experience with Iohexol Based on the Clinical Trial Program. *Invest Radiol*. 1985; enero-febrero 20 (suppl. 1): 117-121.
- Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Szeez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and non ionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the safety of contrast media. *Radiology*. 1990; 175: 621-628.
- Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions. Final report. *Australas Radiol*. 1988; 32 (1): 8-11.
- Palmer FJ. Morbidity and mortality with intravenous contrast media: ionic and nonionic. *Invest Radiol*. 1990; 25 (suppl.): S18-S19.
- Wolf GL, Arenson RL, Cross AP. A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. *AJR Am J Roentgenol*. 1989; mayo 152 (5): 939-944.
- Spataro RF, Katzberg RW, Fisher HW, McMannis MJ. High-dose clinical urography with the low-osmolality contrast agent Hexabrix: comparison with a conventional contrast agent. *Radiology*. 1987; 162: 9-14.
- Del Favero C, Rossini G, Martegani A. A comparison of iopamidol and ioxaglate in CT enhancement. *Eur Radiol*. 1993; 3: 77-82.
- Wysowski DK, Nourjah P. Deaths Attributed to X-Ray Contrast Media on US. *Death Certificates*. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; marzo 186 (3): 613-615.
- Heinrich M, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic Effects of Ionic High-osmolar, Nonionic Monomeric, and Nonionic Iso-osmolar Dimeric Iodinated Contrast Media on Renal Tubular Cells in Vitro. *Radiology*. 2005; 235: 843-849.
- Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high-and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993; 188: 171-178.
- Thomas ML, Keeling FP. Comparison of the tolerance of iohexol and ioxaglate in phlebography of the legs. *Australas Radiol*. 1984; agosto 28 (3): 244-246.
- Dawson P. Contrast agents in clinical angiography. Relevante to thromboembolic phenomena. *Eur Radiol*. 1991; 8: 53-59.

2

Medios de contraste yodados no iónicos

Javier Lafuente Martínez, Ángel Lancharro Zapata y Carmen Tírado Bejarano

GENERALIDADES

Un medio de contraste hidrosoluble es una sustancia que, introducida por distintas vías en el organismo, aumenta el coeficiente de absorción de los rayos X de diversos órganos y estructuras debido a que contiene un elemento con un alto número atómico, como el yodo. Las características básicas que debe tener una sustancia para ser utilizada como medio de contraste son una alta atenuación a los rayos X, que sea soluble en agua y que sea bien tolerada por el organismo.

Los contrastes yodados son contrastes positivos porque aumentan la atenuación de los rayos X. En cuanto a su biodistribución, son extracelulares. Muchas estructuras, como las vísceras macizas abdominales, presentan una atenuación similar a los rayos X, lo que dificulta su discriminación en una exploración radiológica. Si se administra una sustancia que modifique la absorción de los rayos X, se aumenta el contraste entre las distintas estructuras y será posible diferenciarlas.

El estudio morfológico de las estructuras no es la única finalidad de los medios de contraste. Estas sustancias también aportan información sobre la función de diversos órganos, como ocurre con la urografía¹. Además, mediante los estudios dinámicos tras administrar el contraste se puede valorar el comportamiento de la vascularización y del intersticio de numerosas lesiones.

El inicio y el desarrollo de la aplicación de los contrastes en radiología transcurre paralelo al descubrimiento de los rayos X. En enero de 1896, apenas dos meses después del descubrimiento de Roentgen, Eduard Haschek y Otto Lindenthal² presentan la primera arteriografía en una mano amputada rellenando las arterias con la solución de Teichmann (una mezcla de creta, cinabrio —sulfuro de mercurio— y parafina). Buscando un medio de contraste adecuado para uso diagnóstico, se llevaron a cabo numerosos experimentos *in vitro* probando distintas sustancias metálicas. En 1901 se descubrió el lipiodol, que fue utilizado como medio de contraste de uso clínico en 1926. Egas Moniz³ y su colaborador Almeida Lima realizan en 1927 la primera arteriografía cerebral⁴ *in vivo* utilizando yodo en forma de una sal inorgánica, el yoduro de sodio; a partir de entonces se consolida el empleo del yodo como componente principal de los medios de contraste.

No obstante, las reacciones adversas derivadas del empleo de este tipo de contrastes exigieron la búsqueda de una alternativa. La unión del yodo a las moléculas orgánicas representó un primer avance en el desarrollo de los contrastes radiológicos hacia la obtención de sustancias cada vez mejor toleradas, con una reducción significativa de la toxicidad respecto al yoduro de sodio.

La primera sustancia relativamente segura para uso intravascular, sintetizada en 1929 por Binz y Raths, consistía en un único átomo de yodo unido a un anillo de piridina de cinco carbonos. Como curiosidad hay que comentar que esta sustancia se empleó inicialmente para el tratamiento de infecciones de origen biliar con el nombre de «Selectán neutro». Al observarse que este producto era eliminado por vía renal, comenzó a emplearlo en exploraciones urográficas Moisés Swick, quien la denominó «uroselectán», surgiendo así las primeras urografías intravenosas. Las piridinas monoyodadas, como el uroselectán, y posteriormente las piridinas diyodadas que incorporaban dos átomos de yodo se utilizaron hasta la década de los 50.

El avance definitivo en la historia de los contrastes yodados radiológicos surgió con la aparición, al inicio de la década de los 50, de los derivados yodados del ácido benzoico. Los derivados triyodados del ácido benzoico mostraron una mayor eficacia de contraste al incorporar tres átomos de yodo en la molécula. Estas sustancias son ácidos orgánicos fuertes compuestos de un anillo de benceno unido a una sal sódica o meglumínica. La primera molécula así sintetizada fue el ácido acetrisoico. La denominación de «iónicos» se debe a la característica que tienen estos compuestos de disociarse en una solución, como la sangre, en aniones (cargas negativas) y en cationes (cargas positivas), resultando en dos partículas eléctrica y osmóticamente activas. El catión es la sal sódica o meglumínica y el anión el ácido benzoico. Esta disociación es la responsable de la aparición de la mayoría de las reacciones adversas de estas sustancias.

A lo largo de la década de los 60 y, a raíz del trabajo de Almén⁵, parecía claro que la mayoría de los efectos colaterales de los contrastes iónicos estaban causados más por su alta osmolaridad que por su quimiotoxicidad. Fue entonces cuando, persiguiendo la obtención de sustancias de mayor eficacia y menor toxicidad, se sintetizaron medios de contraste no disociables y, por tanto, con menor actividad osmótica. Éstos son los medios de contraste no iónicos. En ellos se sustituyó el radical carboxilo de la sal sódica o meglumínica por grupos no disociables, manteniéndose la molécula intacta y sin disociarse durante su transporte y eliminación por el organismo.

La metrizamida fue el primer compuesto de menor osmolaridad sintetizado en el año 1968. Posteriormente se sintetizaron el iopamidol, el iohexol y el resto de compuestos no disociables, todos ellos derivados triyodados del ácido benzoico, que se emplean desde entonces, sin haber sido reemplazados por otras sustancias.

Los últimos contrastes yodados sintetizados son los dímeros, en los que se utilizan dos anillos de benceno y, por lo tanto, seis átomos de yodo, lo que produce un alto contraste en la imagen. Los dímeros pueden ser

10 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

tanto iónicos como no iónicos. La síntesis de los dímeros no iónicos hexayodados, como el iodixanol (y otros todavía no comercializados en España, como el iotrolán y el iodocol), representa el avance más reciente en medios de contraste yodados.

MOLÉCULAS DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE NO IÓNICOS: LOS MONÓMEROS Y LOS DÍMEROS

Estructura molecular

La molécula básica de los contrastes yodados, tanto iónicos como no iónicos, es el ácido benzoico triyodado, con sus tres átomos de yodo (I) dispuestos simétricamente en la posición de los carbonos 2, 4 y 6 (Fig. 2.1).

Las posiciones 1, 3 y 5 del anillo están disponibles para distintas combinaciones químicas a fin de modificar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de la sustancia resultante. Es en estos radicales donde residen las diferencias entre los distintos medios de contraste.

Se analizarán a continuación cada uno de los componentes de los contrastes no iónicos: el yodo, el anillo de benceno, los radicales o cadenas laterales y los excipientes.

Yodo

Los átomos de yodo representan el componente responsable del contraste en la molécula. El yodo es un elemento químico perteneciente al grupo de los halógenos que presenta características metálicas. Ya en 1896 fue reconocido como «absorbedor de rayos X» por Sehrwald⁶ cuando estudiaba *in vitro* la capacidad de absorción de las radiaciones por los elementos del grupo de los halógenos.

Reúne propiedades esenciales para la producción de contraste, con:

- Elevado número atómico ($Z = 53$), responsable del número de electrones que interaccionan con los rayos X, y con un peso atómico de 126,9 g/mol. Su grado de interacción establece finalmente una alta densidad de contraste, estando determinada la radiodensidad de un contraste por su concentración de yodo. Los distintos compuestos comerciales utilizados actualmente están disponibles en varias presentaciones con concentración de yodo variable, que se expresa en mg de yodo por ml de la solución de contraste.
- Comportamiento químico que permite una firme unión a la molécula de benceno.
- Baja toxicidad.

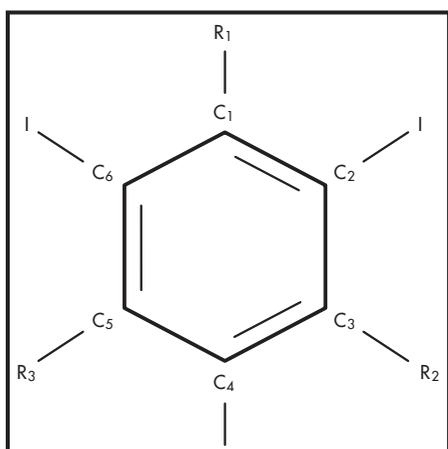


Figura 2.1. Anillo de benceno con tres átomos de yodo en la posición de los carbonos 2, 4 y 6.

El índice o *ratio* de eficacia de la molécula del medio de contraste es la relación entre el número de átomos de yodo y el número de partículas resultantes cuando la molécula se disuelve. A mayor índice de eficacia habrá una mayor proporción de átomos de yodo en la solución, que determinarán finalmente una mayor radiodensidad de dicha solución de contraste. Así, en los monómeros no disociables o no iónicos de baja osmolaridad, en los que resultan tres átomos de yodo por una sola partícula en solución, el índice de eficacia es 3. Esto supone que estos contrastes han duplicado su eficacia respecto a los monómeros disociables o iónicos, en los que resultan tres átomos de yodo y dos partículas disociadas en solución, que determinan un índice de eficacia de 1,5. En los dímeros disociables o iónicos el índice de eficacia es 3 al resultar en seis átomos de yodo y dos partículas en solución. En los dímeros no disociables o no iónicos isoosmolares el índice de eficacia se duplica al resultar en seis átomos de yodo por una sola partícula en solución (índice de eficacia = 6).

Benceno

Es un compuesto orgánico ampliamente difundido en la naturaleza. Está compuesto por seis átomos de carbono y seis de hidrógeno ($C_6 H_6$) dispuestos en una estructura cíclica o anillo (Kekulé, 1858) y se representa como un hexágono (Fig. 2.2).

El anillo de benceno es la parte más lipófila e hidrófoba del medio de contraste, con avidez por las membranas celulares. Su tendencia a unirse de forma no específica a las macromoléculas biológicas determina la quimiotoxicidad del contraste. Más adelante se verá cómo se consigue minimizar esta toxicidad molecular.

Radicales

Las posiciones de los carbonos 1, 3 y 5 del anillo de benceno quedan disponibles para sustituyentes químicos, que tienen la función de hacer la molécula soluble en agua y farmacológicamente inerte, así como de facilitar su eliminación por el organismo.

En los contrastes iónicos el radical carboxilo disociable que ocupa la posición del carbono 1 se une a una sal o a una amida para conferir la hidrosolubilidad. En los radicales R1 y R2 (Fig. 2.1) se pueden introducir distintas cadenas laterales con objeto de reducir la toxicidad y la lipofilia. Lo que tienen en común todos los agentes de contraste iónicos es su disociación en aniones y cationes y, consecuentemente, su alta osmolaridad.

En los contrastes no iónicos el grupo carboxilo disociable de la posición R1 se reemplaza por un grupo no disociable con objeto de disminuir la osmolaridad de la solución. Las cadenas laterales son fuertemente hidrofílicas, no disociables y de baja osmolaridad. Se obtienen así los compuestos monómeros, con un solo anillo de benceno, yodados y no iónicos.

En términos de quimiotoxicidad la ventaja de los contrastes no iónicos frente a los iónicos es la mayor hidrofilia que presentan sus moléculas

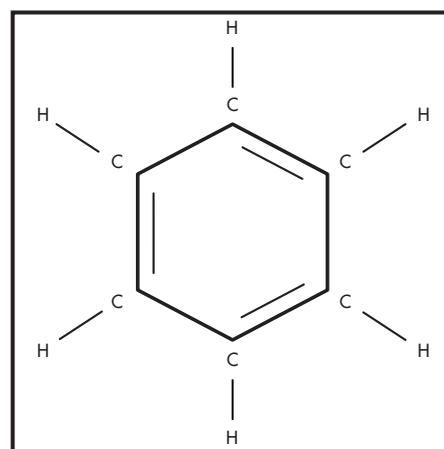


Figura 2.2. Anillo de benceno con seis carbonos y seis hidrógenos, de estructura cíclica hexagonal, con tres dobles enlaces.

debido a la mayor longitud de las cadenas laterales. Una mayor hidrofiliía muestra una menor tendencia a atravesar la membrana celular. La presencia de grupos hidroxilos (-OH) dispuestos simétricamente en los radicales de los contrastes no iónicos es otro de los factores que determina su mayor interacción con las moléculas de agua y, consecuentemente, su menor quimiotoxicidad por su menor unión a proteínas plasmáticas.

Excipientes

Un medio de contraste debe tener un pH neutro para prevenir alteraciones del equilibrio ácido-base y la irritación del endotelio vascular. Con el propósito de mantener el pH similar al de la sangre, se usan como aditivo sustancias *buffer* o tampón, como el trometamol, el edetato cálcico disódico o el hidróxido de sodio.

Compuestos de monómeros no iónicos

El primer compuesto no iónico sintetizado fue la metrizamida (Almén, 1968). Este radiólogo sueco sustituyó el grupo carboxílico del anillo de benceno de los contrastes iónicos por una amida que no se disocia, logrando por tanto un medio de contraste con menor osmo-

laridad al resultar en una menor cantidad de partículas en la solución acuosa.

La metrizamida se ha utilizado ampliamente para mielografía⁷ y ocasionalmente para la angiografía periférica, pero tenía el inconveniente de su presentación en forma de polvo, que había que preparar en solución inmediatamente antes de su uso.

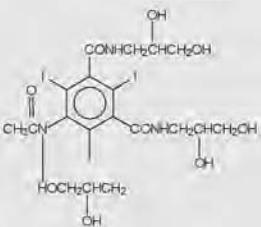
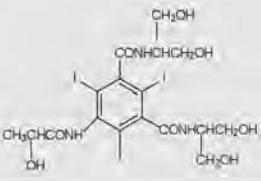
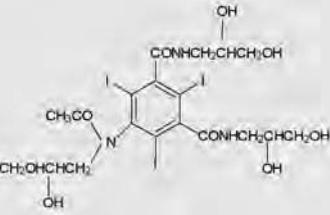
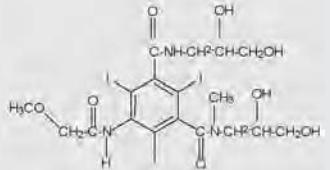
La introducción posterior de soluciones de medios de contraste no iónicos en forma lista para su uso inmediato (Felder, 1978), como el iopamidol, el iohexol, la iopromida, el ioversol, el iomeprol, el iobitridol y el iopentol, difundió el empleo de estas sustancias, relegando la utilización de los contrastes iónicos.

Los medios de contraste monómeros no iónicos son sustancias con mayor índice de eficacia que los monómeros iónicos, lo que determina una mayor atenuación a los rayos X. Se utilizan actualmente con una excelente tolerancia. En la tabla 2.1 se detallan algunos de los principios activos de los contrastes yodados no iónicos.

Compuestos de dímeros no iónicos

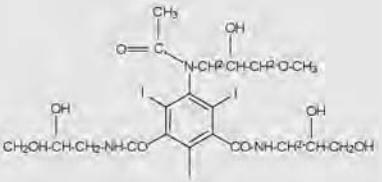
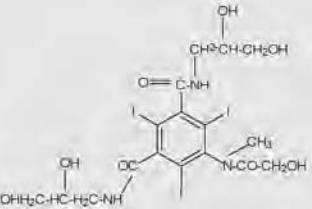
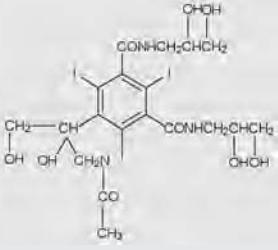
Los medios de contraste yodados dímeros son moléculas que incorporan dos anillos de benceno con seis posiciones para átomos de yodo.

TABLA 2.1
Principios activos de los medios de contraste monómeros no iónicos

Estructura molecular (representación 2D) Fórmula química	Principio activo o DCI (denominación común internacional) Nombre de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) Nombres comerciales
 <p>C18H22I3N3O8</p>	<p>METRIZAMIDA</p> <p>3-acetamido-5-(acetil-metil-amino)-2,4,6-triyodo-N-[[2S,5S]-2,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxano-3-il]benzamido</p> <p>Amipaque®</p>
 <p>C17H22I3N3O8</p>	<p>IOPAMIDOL</p> <p>N,N'-bis(1,3-dihidroxiopropano-2il)-5-[[[2S]-2-hidroxiopropanil]amino]-2,4,6-triyodo-benceno-1,3-dicarboxamido</p> <p>Iopamiro(n)®; Solutrast®</p>
 <p>C19H26I3N3O9</p>	<p>IOHEXOL</p> <p>5-(acetil-(2,3-dihidroxiopropil)amino)-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-benceno-1,3-dicarboxamido</p> <p>Omnipaque®</p>
 <p>C18H24I3N3O8</p>	<p>IOPROMIDA</p> <p>N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-5-[[2-metoxiacetil]amino]-N'-metil-benceno-1,3-dicarboxamido</p>

12 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

TABLA 2.1 (cont.)
Principios activos de los medios de contraste monómeros no iónicos

Estructura molecular (representación 2D) Fórmula química	Principio activo o DCI (denominación común internacional) Nombre de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) Nombres comerciales
 <p>C₂₀H₂₈I₃N₃O₉</p>	<p>IOPENTOL</p> <p>5-[acetil-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)amino]-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-benceno-1,3-dicarboxamido</p> <p>Imagopaque®</p>
 <p>C₁₇H₂₂I₃N₃O₈</p>	<p>IOMEPROL</p> <p>N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-5-[(2-hidroxiacetil)-metil-amino]-2,4,6-triyodo-benceno-1,3-dicarboxamido</p> <p>Imeron®</p>
 <p>C₁₈H₂₄I₃N₃O₉</p>	<p>IOVERSOL</p> <p>N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-5-[(2-hidroxiacetil)-(2-hidroxi-etil)amino]-2,4,6-triyodo-benceno-1,3-dicarboxamido</p> <p>Optiray®</p>

La síntesis de los dímeros no disociables, con una *ratio* de 6 (átomos de yodo por partícula en solución) y con radicales fuertemente hidrofílicos, ha supuesto el avance más reciente en los contrastes radiológicos.

Los principios activos de los dímeros no iónicos son el iotrolán, el iodocol y el iodixanol (Tabla 2.2). Actualmente el único comercializado en España es el iodixanol. Frente a los monómeros no iónicos presentan la ventaja de haber duplicado el índice de eficacia. Probablemente presenten además una mayor tolerancia renal. No obstante, debido a su gran tamaño molecular, presentan una mayor viscosidad, lo que representa su principal inconveniente. También presentan una mayor proporción de reacciones adversas tardías de tipo cutáneo.

PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE HIDROSOLUBLES

El medio de contraste hidrosoluble ideal debería tener unas propiedades fisicoquímicas similares a las de la sangre y no debería contener sustancias que interfieran con la homeostasis fisiológica. No obstante, en muchos procedimientos diagnósticos es necesario utilizar soluciones con una alta concentración de yodo, inyectadas rápidamente y con administración de unos volúmenes elevados, lo que se aleja de estas condiciones ideales.

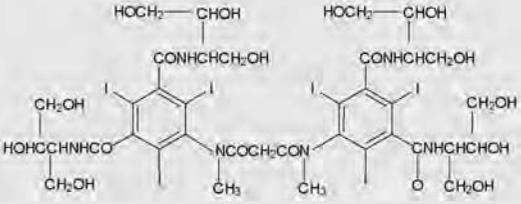
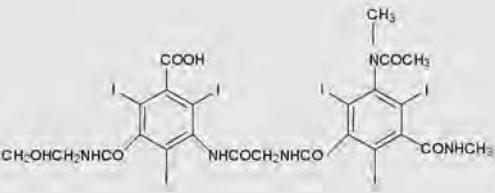
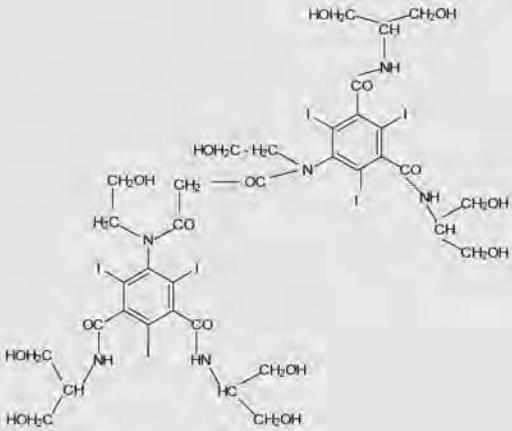
A continuación se describirán las propiedades fisicoquímicas que deben reunir las soluciones de medios de contraste para que sean bien toleradas por el organismo sin menoscabo de la eficacia del contraste y cómo la aparición de los contrastes yodados no disociables representó la mejor solución para la consecución de estos dos objetivos.

Solubilidad en agua

El primer requisito de un medio de contraste de uso intravascular es su solubilidad en agua, que asegura también que el contraste no precipite en la solución. La solubilidad en agua puede lograrse de dos formas:

- Mediante la formación de una sal, compuesto que enlaza un ácido y una base. Es la forma más simple desde el punto de vista químico de lograr la solubilidad en agua y se consigue haciendo reaccionar un anión con un catión. En la síntesis de los medios de contraste iónicos el anión es el grupo carboxilo del ácido benzoico que se une al catión sodio o meglumina.
- Mediante la introducción de grupos hidroxilo, éter y amido en la molécula del anillo de benceno triyodado, que son grupos no disociables pero hidrosolubles por su interacción con las moléculas de agua. Dicha interacción resulta suficiente para mantener los compuestos en solución. Así se consigue en los contrastes no iónicos, estando su solubilidad en agua basada en la hidrofilia intrínseca de

TABLA 2.2 (cont.)
Principios activos de los medios de contraste dimeros no iónicos

Estructura molecular (representación 2D) Fórmula química	Principio activo o DCI (denominación común internacional) Nombre de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) Nombres comerciales
 <p>C37H48I6N6O18</p>	<p>IOTROLÁN</p> <p>2,4,6-triyodo-5-[metil-[2-[metil-[2,4,6-triyodo-3,5-bis(1,3,4-trihidroxi-butano-2-ilcarbamil)fenil]carbamil]acetil]amino]-N,N'-bis(1,3,4-trihidroxi-butano-2-il)benceno-1,3-dicarboxamido</p> <p>Isovist®</p>
 <p>C35H44I6N6O15</p>	<p>IODIXANOL</p> <p>5-[acetil-[3-[acetil-[3,5-bis(2,3-dihidroxi-propilcarbamil)-2,4,6-triyodo-fenil]amino]-2-hidroxi-propil]amino]-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-benceno-1,3-dicarboxamido</p> <p>Visipaque®</p>
 <p>C35H44I6N6O16</p>	<p>IODECOL</p> <p>5-[[2-[[[3,5-bis(1,3-dihidroxi-propano-2-ilcarbamil)-2,4,6-triyodo-fenil]-[2-hidroxi-etil]carbamil]acetil]-[2-hidroxi-etil]amino]-N,N'-bis(1,3-dihidroxi-propano-2-il)-2,4,6-triyodo-benceno-1,3-dicarboxamido</p>

la estructura molecular. Sirvan de ejemplo los cinco grupos hidroxilo (-OH) en la estructura molecular del principio activo iopamidol, que presenta también tres radicales acetamido (-CONH), o los seis grupos hidroxilo que existen en los principios activos metrizamida e iohexol.

Osmolaridad

Es una de las propiedades más importantes y marca importantes diferencias entre los distintos tipos de compuestos, tanto en los dissociables como en los no dissociables.

La osmolalidad de un medio de contraste depende del número de partículas disueltas en solución. Representa la concentración de soluto por kilogramo de agua y es proporcional al número de partículas (moléculas e iones) en solución. De ahí que sea mayor en los medios de contraste iónicos (dos partículas dissociadas en solución osmóticamente activas) que en los no iónicos (una partícula en solución). El término «osmolaridad» define el número de partículas por litro de solución. Según se mida el líquido en unidades de

masa o de volumen, se hablará de osmolalidad u osmolaridad, respectivamente. Para líquidos muy fluidos, como la orina, los términos son prácticamente sinónimos. Sin embargo, cuando nos referimos a la sangre, dada la presencia de elementos formes, se ha preferido en esta monografía hablar de «osmolaridad», término al que, a partir de ahora, se hará referencia.

La osmolaridad de un medio de contraste depende sobre todo de la concentración de yodo y en menor medida de la temperatura de la solución. Se mide en miliosmol/litro de solución. La osmolaridad aumenta al hacerlo la concentración de yodo. A mayor concentración de yodo en solución, mayor capacidad de atenuar los rayos X y mayor radiodensidad final de la exploración, pero con un aumento en la osmolaridad que condiciona muchas reacciones adversas.

Como ya se ha mencionado, la concentración de yodo de un contraste determina también la radiodensidad. Para alcanzar una opacificación adecuada en uso intravascular se requiere un contenido en yodo de al menos 200 mg I/ml. Una solución de un monómero iónico que aporte esta concentración mínima eficaz de yodo es una solución hipertónica respecto al espacio vascular, responsable de muchas reacciones adversas.

14 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

Con el empleo de los monómeros no iónicos se consiguen soluciones de contraste que, aportando la misma concentración diagnóstica de yodo, presentan unos valores de osmolaridad más cercanos a los de la sangre. Los dímeros no iónicos son isoosmolares a la sangre. La aproximación de la osmolaridad de una solución a la de la sangre se asocia a un menor número de reacciones adversas, ya que muchos de los efectos indeseables, tanto locales como sistémicos, dependen predominantemente de la presión osmótica de las soluciones.

Una solución hiperosmolar causa una entrada de agua desde los espacios intersticial y celular hacia el plasma, provocando así efectos locales tales como calor y dolor. Diferentes estudios⁸ parecen haber encontrado la existencia de un «umbral del dolor» causado por la osmolaridad tras la administración intraarterial de un medio de contraste. Este umbral parece situarse cerca de los 600 mOsmol/l de solución. La ventaja de los compuestos no iónicos es que, a concentraciones diagnósticas, pueden llegar a tener valores de osmolaridad cercanos a los de la sangre (especialmente en el caso de los dímeros), separándose de este valor umbral. La elevada osmolaridad de la solución también es responsable, junto a otras propiedades, como la viscosidad y la toxicidad química, de efectos sistémicos tales como la vasodilatación, la alteración de la permeabilidad del endotelio⁹, la hipervolemia y la diuresis osmótica. De ahí la gran ventaja que ha supuesto la aparición de los medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad, con una disminución llamativa de los efectos adversos respecto a los compuestos de alta osmolaridad¹⁰.

Viscosidad

Es una medida de las propiedades del flujo de las soluciones. Repercute en la velocidad máxima de inyección y se expresa en milipascales por segundo (centipoise).

La viscosidad depende principalmente del tamaño de la molécula, de la concentración de la solución y de la temperatura del contraste en el momento de su administración. Al aumentar la temperatura, disminuye la viscosidad, mientras que un incremento en la concentración de la solución y en el tamaño de la molécula aumenta la viscosidad de la misma.

Los medios de contraste dímeros poseen una viscosidad mayor que los monómeros por el mayor tamaño de su molécula. La mayor viscosidad ocasiona un enlentecimiento en la circulación capilar¹¹.

La velocidad de inyección (en ml/s o cm³/s), el volumen total inyectado (en ml) y la concentración del contraste (en mg/ml) son los parámetros que determinan el grado final de contraste que se observará en la imagen. En estudios experimentales se ha comprobado que durante la inyección de un medio de contraste se produce un enlentecimiento del flujo sanguíneo en el capilar y la arteriola proporcional a la viscosidad de la solución.

La ventaja que había supuesto la aparición de los dímeros no disociables debido a la duplicación del índice de eficacia debe analizarse frente al aumento de viscosidad que presentan estas moléculas de gran tamaño, principal determinante de la restricción de su empleo. Hay que mencionar que cuando se calientan hasta la temperatura corporal su viscosidad se aproxima a la de los contrastes monómeros. A favor de su uso destacan los resultados de algunos estudios que comparan la nefrotoxicidad inducida por distintos tipos de contrastes, como monómeros iónicos, monómeros no iónicos y dímeros no iónicos, concluyendo que dicha toxicidad es menor para estos últimos por su menor osmolaridad¹².

FARMACOCINÉTICA DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS NO IÓNICOS

Los contrastes yodados no iónicos son extracelulares. A continuación se estudiarán las características farmacocinéticas de estos contrastes cuando se administran por vía intravenosa e intratecal.

Las principales propiedades que debe presentar un contraste extracelular son una alta solubilidad en agua y una baja unión a las proteínas plasmáticas que aseguren una rápida difusión del mismo por el espacio extracelular, que comprende tanto el espacio vascular como el intersticial. Después de su administración por vía intravenosa, un contraste extracelular se distribuye rápidamente entre los espacios vascular e intersticial, con una vida media de distribución de aproximadamente 3-10 minutos¹³. La vida media de distribución es el tiempo en el que se alcanza la mitad del volumen de distribución, que en un medio de contraste extracelular es igual al volumen del agua extracelular.

Los medios de contraste yodados se eliminan por vía renal, con una vida media de eliminación de aproximadamente 1,5-2 horas, sin que prácticamente se metabolicen ni sufran modificación alguna.

El mecanismo de eliminación renal de un contraste extracelular es mediante filtración glomerular. No se excretan ni se reabsorben, comportándose como diuréticos osmóticos. Por lo tanto, la eliminación por el riñón y su desaparición completa de la sangre están íntimamente relacionadas con el aclaramiento de creatinina del paciente. Un 90% de la dosis inyectada se elimina en las primeras 24 horas, con concentraciones urinarias máximas en la primera hora. Los medios de contraste yodados no iónicos no se transmiten de forma significativa a la leche materna ni atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) intacta.

Después de inyectar por vía intratecal un contraste yodado no iónico para realizar una mielografía, el agente se absorbe desde el líquido cefalorraquídeo (LCR) y alcanza el torrente sanguíneo en un tiempo que varía entre 30 y 60 minutos, transcurrido el cual ya no se logrará un contraste de calidad diagnóstica para la mielografía convencional. La concentración inicial y el volumen del contraste, así como el volumen local del LCR y una adecuada movilización del paciente, determinarán el grado de contraste mielográfico.

Una vez absorbido en el torrente sanguíneo, el contraste se distribuye por el espacio extracelular y presenta las mismas características farmacocinéticas que se han descrito ya para los contrastes no iónicos tras su administración intravenosa. El medio de contraste será eliminado por filtración renal sin presentar una metabolización, desyodización o biotransformación significativas. Una consideración primordial para la administración intratecal de un contraste es la elección del principio activo con el menor perfil de neurotoxicidad. En caso de rotura de la BHE, el contacto directo entre el contraste y el sistema nervioso puede causar reacciones adversas atribuibles directamente a su quimiotoxicidad y no a su efecto osmótico. La metrizamida, el iohexol y el iopamidol se han utilizado en la mielografía con un buen margen de seguridad.

CONCENTRACIÓN, DOSIS Y RANGO DE ADMINISTRACIÓN

Un medio de contraste, al igual que cualquier otro medicamento, debe cumplir dos requisitos primordiales: máxima eficacia y mínima toxicidad. En los medios de contraste se considera eficaz una dosis que permita realizar un diagnóstico adecuado. Se ha demostrado que los distintos medios de contraste no iónicos presentan una eficacia diagnóstica similar¹⁴. La dosis que debe administrarse debe estar además dentro de un margen de seguridad cuya estimación es el cociente entre la dosis letal mediana (DL50) y la dosis diagnóstica, expresadas en gramos de yodo por kilogramo de peso corporal (g/kg)¹⁵ (Tabla 2.3).

La concentración en yodo es una estimación indirecta del índice de eficacia que se mide en miligramos de yodo por mililitro de solución (mg/ml). Los diferentes laboratorios presentan sus productos en forma de solución a distintas concentraciones y volúmenes. La concentración viene indicada en el etiquetado tras el nombre comercial del compuesto. Así, Iopamiro® 300 se refiere al nombre comercial del iopamidol a

TABLA 2.3
Comparación de índices diagnósticos de los distintos contrastes yodados

Compuestos	DL50 (g l/kg)*	DD (g l/kg)**	ID***
Monómeros iónicos	6,2-8,0	0,3	21-27
Dímeros iónicos	10	0,3	33
Monómeros no iónicos	15,7-21,8	0,3	52-73

una concentración de 300 mg l/ml de solución. Las presentaciones comerciales actuales se presentan en concentraciones que van de 200 a 400 mg l/ml.

Los envases pueden tener distintos volúmenes. Para su utilización en forma de inyección manual, como en las urografías intravenosas, se presentan en frascos de 30 a 100 ml. Otra forma de presentación son las denominadas «botellas», frascos de mayor capacidad que mediante diversos mecanismos y válvulas de seguridad permiten que su contenido se utilice con varios pacientes. Esta forma de presentación, junto con la modalidad de jeringas precargadas a partir de 100 ml, se utilizan mediante bombas de inyección, como en los estudios por tomografía computarizada (TC) y vasculares. Próximamente se comercializarán en bolsas de plástico, que permitirán un manejo y almacenamiento más cómodo.

La cantidad que debe administrarse, así como la concentración, pueden variar para cada tipo de procedimiento y paciente. En general la dosis que debe administrarse para un estudio óptimo desde el punto de vista diagnóstico y que menos toxicidad produzca suele estar indicada en el prospecto que aporta el fabricante. Más adelante se describen estos procedimientos y la forma y la dosis de administración para cada indicación específica.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN. GENERALIDADES

Aunque se detallarán la vía y la técnica de administración específicas para cada tipo de estudio, no queremos pasar por alto algunas generalidades de orden práctico interesantes en cuanto a la administración intravenosa de los medios de contraste.

La vía endovascular, concretamente la vía intravenosa, es la forma más frecuente de administración. Puede realizarse de tres formas:

- Infusión: administración lenta de una cantidad de contraste, de forma similar a la administración de un suero fisiológico. Este método apenas se utiliza hoy en día y queda restringido a ciertas exploraciones, como la cistografía.
- Inyección manual: administración mediante una jeringa de un volumen que oscila entre 50 y 100 ml. Es aconsejable que la velocidad de administración sea lenta (0,6-0,8 ml/s). Se utiliza en la urografía intravenosa y la TC estándar de cabeza.
- En embolada: administración, con preferencia mediante una bomba de inyección, de una cantidad de contraste que puede variar en volumen y flujo. Un flujo relativamente rápido (≥ 3 ml/s) mantiene compacto el bolo de contraste intravenoso y permite estudiar las diferentes fases vasculares en una sola inyección. Para esta modalidad se utilizan tanto las jeringas precargadas como la botella multiuso. Con los modernos inyectores de dos cabezales se puede administrar inmediatamente después del contraste cierta cantidad de suero. Esta inyección «de empuje» permite aprovechar al máximo el volumen administrado, evitando así que quede contraste en las conexiones y aumentando la compactibilidad del bolo.

Vías de administración. Técnica

Para la administración intravenosa debe existir una relación razonable entre el grosor de la vena y el calibre del catéter que vamos a utilizar. Si el calibre del catéter es excesivo, puede ocluir la vena o dañar la íntima del vaso. Por el contrario, si es de calibre inferior, el flujo no alcanzará los valores deseados (Tabla 2.4).

Existen una serie de normas estándar para la elección de una vía periférica. La inyección no debe practicarse con aguja o palomilla, sino con cánulas o catéteres porque son más fiables, no se obstruyen, se mueven menos, producen menos roturas venosas y proporcionan una vía segura en caso de urgencia. Como norma general, la vía del contraste no debe utilizarse para administrar otros fármacos.

La elección de la zona de punción es también importante. No se recomienda canalizar las venas de las extremidades inferiores porque son más dolorosas ni tampoco las venas muy profundas porque se pueden confundir con arterias. No se recomienda cateterizar en zonas articulares si el paciente va a ser hospitalizado porque la vía en estos casos será permanente y, si es posible, debe utilizarse la extremidad contraria a la que el paciente usa en su vida cotidiana. En las zonas donde el paciente ha sufrido intervenciones quirúrgicas (como en el lado de una mastectomía) es arriesgado canular porque se puede producir edema, flebitis y/o tromboflebitis. Las zonas de venopunción más frecuentes en las exploraciones de TC son las venas basílica y cefálica en el antebrazo, las venas medianas de la articulación del codo, la vena cefálica accesoria y excepcionalmente las venas del dorso de la mano.

Si el paciente es portador de un catéter venoso central, se debe comprobar su permeabilidad y valorar si el calibre de esta vía es suficiente para el flujo requerido. Hay que considerar que la presión podría ocasionar la rotura de la conexión, con la consiguiente pérdida del contraste y la extravasación del mismo. Al acabar la administración por esta vía, se debe heparinizar, si no hay contraindicación para ello, para evitar su obstrucción. Los estudios más recientes sobre fiabilidad y seguridad en el uso de las bombas de inyección en las vías venosas centrales^{16, 17} indican que no existen diferencias significativas respecto a su utilización periférica si se siguen las instrucciones del fabricante, en particular la precaución de no superar los límites de flujo para cada tipo de catéter. Así, para catéteres de 4-5 F (aproximadamente 20 G) no se debe sobrepasar el límite de 2 ml/s¹⁸. Por otra parte, constituyen una vía alternativa adecuada cuando la canalización de una vía venosa periférica es difícil. Nosotros recomendamos utilizar siempre que se pueda una vía venosa periférica y sólo si esto no es posible, la vía venosa central.

INDICACIONES ESPECÍFICAS Y DOSIS RECOMENDADAS

A continuación se describirán las principales indicaciones aceptadas para la utilización de los medios de contraste no iónicos.

Urografía intravenosa (UIV)

Permite la visualización del parénquima renal y el sistema excretor urinario gracias a su opacificación cuando se elimina el medio de contraste

TABLA 2.4
Calibre y flujo máximo permitido de las vías endovenosas

Calibre en milímetros (mm)	Calibre en gauges (G)	Flujo máximo permitido (ml/s)
1,2	18	7
1,0	20	4
0,8	22	2

16 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

tras su administración intravascular. Este procedimiento requiere un contraste con bajo peso molecular e hidrosoluble y que presente un bajo índice de unión a las proteínas plasmáticas con el fin de facilitar la filtración glomerular y su paso a través del tracto urinario. Los contrastes de baja osmolaridad producen mejores urogramas que los de alta osmolaridad porque presentan un menor arrastre de agua y por tanto una mayor concentración tubular, pero dentro de éstos los no iónicos son los que más se acercan a todos los requerimientos, ya que son más hidrofílicos y presentan un menor índice de unión a las proteínas, y por tanto mayor margen de seguridad.

Mucho se ha debatido sobre el uso de los contrastes no iónicos en la UIV, sobre todo en la década de los 80, donde algunos autores abogaban por una utilización selectiva de los iónicos debido al mayor coste que supone la utilización de los no iónicos¹⁹. En la actualidad este debate está superado y, aunque es cierto que son algo caros, su uso se ha generalizado debido a la mayor seguridad que han demostrado los contrastes no iónicos en numerosos estudios²⁰⁻²³. Por tanto, sobre la indicación del medio de contraste más adecuado en la UIV, se pueden efectuar las siguientes puntualizaciones:

- En general se prefiere la utilización de contrastes de baja osmolaridad, monómeros y no iónicos.
- Existen situaciones concretas donde está descrito que dan mejor resultado, según algunos estudios, los dímeros no iónicos²⁴⁻²⁶. Su menor osmolaridad produce una mayor opacificación en la pelvis y los cálculos renales. Concretamente podrían estar indicados para el estudio de la macrohematuria (estudio que requiere una visualización óptima de las estructuras pielocaliciales) y en la insuficiencia renal (porque al tener los pacientes una menor diuresis, se consiguen estudios de mejor calidad diagnóstica). También parecen existir evidencias, aunque no claramente establecidas, de que provocan menores efectos indeseables locales cuando se tiene que administrar un gran volumen (60 a 100 ml)²⁷ y también podrían presentar menor nefrotoxicidad²⁰. La desventaja de los dímeros no iónicos es su precio (son algo más caros) y que presentan una mayor viscosidad.

Los monómeros no iónicos se administran en forma de inyección intravenosa manual, con una concentración de 250 a 370 mg l/ml y una dosis de 50 a 100 ml. Cuando se necesita una alta opacificación, en general para concentraciones de 300 mg l/ml, se recomienda administrar 1,6 ml/kg y nunca más de 150 ml. La dosis en niños es de 1 a 1,5 ml/kg peso y no debe superar los 4 ml/kg.

Los dímeros no iónicos, como ya se ha especificado, son una buena alternativa para los estudios que requieren una alta opacificación de las vías urinarias. Se administran de la misma forma a una dosis de 1-2 ml/kg de peso. Se presentan en forma de solución a una concentración de 270 a 320 mg l/ml.

Angiografía y angiografía por sustracción digital

La angiografía consiste en la opacificación directa de los vasos sanguíneos y su estudio mediante distintas técnicas de imagen.

Los contrastes empleados son de similares características a los utilizados en la UIV. Es importante que tengan una buena tolerabilidad para facilitar una inyección intravenosa rápida, así como una elevada radioopacidad para compensar la dilución del contraste en el volumen sanguíneo.

En la arteriografía periférica convencional se inyecta vía intraarterial mediante punción femoral o subclavia²⁸ una solución con concentraciones de 300 mg l/ml o mayores. Tras la canalización arterial, se conecta a una bomba de inyección automática. Durante el estudio se inyectan pequeñas cantidades, unos 20-30 ml, en emboladas hasta un total de 120-130 ml,

pudiéndose llegar a 250-300 ml del medio de contraste en total, en función fundamentalmente del peso del paciente.

En nuestro centro se emplea el siguiente protocolo estándar para la arteriografía periférica: se coloca el catéter en la aorta abdominal por encima de la salida de las arterias renales y se inyectan 35 ml de un medio de contraste (300 mg l/ml) a 16 ml/s. En un segundo tiempo, ya en territorio infrarrenal, se inyectan de 25 ml a 12 ml/s. Por último, se coloca el catéter en la bifurcación aortoiliaca y se inyectan para cada pierna, si fuera necesario, de 15-20 ml a 8 ml/s. En el estudio de los troncos supraaórticos y en la aorta torácica se emplean soluciones de 300 mg l/ml inyectando en cada serie de 40 ml a 20-24 ml/s. Los estudios viscerales selectivos son más variables. A modo de ejemplo, en la arteriografía mesentérica se emplean volúmenes menores a una velocidad de 4 ml/s y el proceso se repite las veces que sea necesario.

En la edad pediátrica los volúmenes inyectados son menores y dependen de la edad. No se debe sobrepasar el límite de 3 ml/kg para concentraciones de 270 a 300 mg l/ml.

Para los estudios cardíacos (coronariografía y ventriculografía) recomendamos contrastes con mayores concentraciones (a partir de 350 mg l/ml) porque ofrecen una mayor opacificación y, por tanto, una mejor visualización de los vasos. Las dosis son también variables, pero no debe sobrepasarse el límite recomendado de 1-2 ml/kg.

La inyección intraarterial puede producir dolor local (sobre todo en arterias que nutren grandes grupos musculares). Además, se recomienda lavar frecuentemente la vía con suero salino fisiológico para evitar el riesgo de trombosis²⁹.

Flebografía

La flebografía o venografía periférica es una indicación para la utilización de medios de contraste no iónicos. De manera excepcional, en algunos centros utilizan contrastes iónicos por su menor coste.

Se inyecta por vía intravenosa una solución de 50-100 ml a concentraciones estándar de 300 mg l/ml o similar, en inyección manual, por cada pierna. Se debe añadir un anestésico local debido a la irritación que se produce, aunque esta medida es más importante con el uso de los contrastes iónicos. Para evitar la derivación al sistema venoso superficial, se efectúa una compresión a la altura del muslo. Al igual que en la arteriografía, se debe lavar la vía con unos 50 ml de suero fisiológico para forzar la eliminación del contraste del sistema venoso²⁹.

Tomografía computarizada

Generalidades

La indicación mejor establecida de los medios de contraste no iónicos es su utilización en los estudios de TC. Los estudios de TC con contraste sirven a dos propósitos fundamentales: el estudio morfológico de los órganos y vasos y el dinámico o funcional de los órganos y su patología.

El estudio morfológico de los distintos órganos y estructuras es el estudio más básico que se puede realizar con TC tras la administración de contraste intravenoso y se basa en la propiedad de los contrastes para aumentar la diferencia de atenuación entre órganos y lesiones. En la TC existe una relación directa entre el grado de realce que experimenta una estructura determinada y la cantidad de contraste administrada, aproximadamente 25 UH de realce por cada miligramo de yodo y ml de sangre o cm³ de tejido³⁰. Cuando se administra un contraste intravenoso, se distribuye inicialmente por el espacio intravascular y posteriormente difunde al compartimento extravascular extracelular, acumulándose en este espacio intersticial hasta que se deja de administrar, momento en el que este intercambio resulta en un equilibrio dinámico, de tal forma que la cantidad de yodo depositado en cada compartimento se iguala. Según esto, son las

diferencias de concentración de yodo que se establecen entre los espacios vascular e intersticial, antes de la fase de equilibrio, las que acentúan las existentes entre los distintos tejidos y entre éstos y los tejidos patológicos.

En el estudio morfológico de las estructuras del sistema nervioso central (SNC), la relación que se establece entre los distintos compartimentos es diferente. Esta diferencia radica en la existencia de una BHE a través de la cual no puede difundirse el medio de contraste yodado. Así, el contraste se ve confinado al espacio intravascular y el aumento de realce experimentado tras su administración sólo se produce basándose en la cantidad de yodo depositado en el total del volumen sanguíneo cerebral. Por tanto, en el estudio morfológico básico del SNC no se requiere la administración rutinaria de un contraste intravenoso. Sin embargo, la existencia de patología intracraneal suele producir una rotura de la BHE y consecuentemente el paso libre del contraste al espacio extracelular del tejido patológico. El contraste yodado en el espacio intersticial patológico acentúa la diferencia entre el tejido sano y el patológico y permite un mejor estudio y la delimitación de las lesiones intracraneales.

Los estudios vasculares mediante TC son más complejos. En este caso se trata de adquirir las imágenes en el momento en el que el contraste se encuentra en el interior de los vasos. Por tanto, se trata de mantener el bolo de contraste lo más compacto posible en el interior del volumen escaneado y así obtener la máxima cantidad de contraste en la luz vascular al adquirir las imágenes. Son múltiples los parámetros que influyen en una adecuada calidad diagnóstica de estos estudios, pero referidos a la administración del contraste se pueden resumir en tres puntos. Por una parte, el realce arterial es directamente proporcional al número de moléculas de yodo administradas por unidad de tiempo (flujo de yodo), que a su vez depende de la velocidad de inyección y de la concentración del medio de contraste. El flujo de yodo puede aumentar incrementando la velocidad de administración y/o aumentando la concentración de yodo. En general para estos estudios se requieren altas concentraciones de yodo (iguales o mayores a 300 mg l/ml) y una velocidad de inyección alta (igual o mayor a 3 ml/s).

En segundo lugar, existe un alto grado de variabilidad interindividual en el realce arterial tras la inyección de una cantidad determinada de contraste (de 140 a 440 UH en la aorta abdominal o, en relación al peso corporal, de 92 a 196 UH/ml/kg de peso). Los factores individuales que más afectan a esta variabilidad son el gasto cardíaco y el volumen sanguíneo total, el cual se correlaciona a su vez con el peso corporal, factor inversamente proporcional al grado de realce. Corrigiendo, por tanto, el volumen del medio de contraste en función del peso corporal, se reduce esta variable, aunque no pueda corregirse la dependiente del gasto cardíaco.

En tercer lugar, el realce aumenta con la duración de la inyección del contraste. Por último, el empuje con pequeñas cantidades de suero fisiológico (30-40 ml) inmediatamente después de la inyección del contraste prolonga e incrementa ligeramente el realce arterial, ya que aumenta la compactibilidad del bolo y, al empujar el contraste, por ejemplo, desde el espacio venoso braquiocefálico al espacio arterial, reduce los artefactos producidos por el agente de contraste en el lugar de la inyección³¹.

Los factores descritos se pueden utilizar solos o en combinación para optimizar la calidad diagnóstica de los estudios, pero como no se pueden corregir todas las variables, se recurre a varias estrategias ideadas a partir de modelos matemáticos más o menos complejos, que calculan con cierta precisión el tiempo que tarda el bolo de contraste en llegar al territorio que se quiera estudiar para así adquirir las imágenes en ese momento. En la actualidad la estrategia más utilizada, por eficiente y sencilla, es la técnica de detección automática de la llegada del bolo (*bolus tracking*), que se denomina de distinta forma según los fabricantes. Esta técnica evita las variaciones debidas al gasto cardíaco y permite estudios más reproducibles.

Los estudios dinámicos combinan lo anteriormente expuesto para las TC convencionales y vasculares, de tal forma que la adquisición se realizará en distintas fases de la dinámica del agente de contraste, y con ellas se pueden estudiar la morfología y el comportamiento de los diferentes procesos patológicos.

En suma, se necesita un contraste con una adecuada concentración de yodo, máxima tolerancia y seguridad y fácil manipulación para inyectar grandes volúmenes y, sobre todo, a elevadas velocidades. Los contrastes yodados no iónicos monómeros y dímeros reúnen a la perfección estas tres cualidades por su alto índice de eficacia, su amplio margen de seguridad y su relativa sencillez de manejo debido a su baja viscosidad y su fácil administración y conservación.

Estudios convencionales

Respecto a la opacificación visceral, el realce de los órganos parenquimatosos es directamente proporcional a la concentración en yodo de la solución administrada (cantidad total de yodo) e inversamente proporcional al peso corporal.

Para el hígado en la fase portal se estima que es necesario un realce mínimo sobre el valor basal de 30 UH, aunque lo óptimo sería alcanzar unas 50 UH. Heiken y cols.³¹ calcularon que se necesitaban 0,5 g l/kg para un realce de 50 UH (35 g l en un paciente de 70 kg o aproximadamente 120 ml para concentraciones de 300 mg l/ml). En general el rango de administración debe estar en 35-45 g de yodo. La velocidad de inyección puede realizarse a 2,5-3 ml/s, pues mayores velocidades no mejoran significativamente la calidad diagnóstica del estudio^{30,31}. En resumen, en los estudios convencionales el contraste se administra vía intravenosa mediante bomba de inyección, con un volumen de 100 a 125 ml, a concentraciones de 300 mg l/ml o más y una velocidad media de 3 ml/s.

El momento de adquisición depende de la región anatómica que hay que explorar; en los estudios neurorradiológicos resulta especialmente importante, ya que suele adquirirse en la fase de equilibrio (3-4 minutos), tiempo suficiente para que el contraste se acumule en el espacio intersticial allí donde la BHE esté rota.

En la tabla 2.5 se exponen los protocolos concretos que se utilizan en nuestro medio.

Estudios dinámicos y vasculares

En cuanto a los estudios dinámicos, la dosis y concentración utilizadas son similares a las empleadas en las TC convencionales. La velocidad de inyección debe hacerse a 3,5-4 ml/s para conseguir un adecuado realce arterial que, como ya se ha mencionado, sobre todo depende del flujo de yodo. Las imágenes deben adquirirse preferentemente con detección automática de la llegada del bolo de contraste y en función de la velocidad del equipo de TC. Las TC dinámicas están indicadas para la detección de lesiones focales parenquimatosas (Fig. 2.3) y en la patología tumoral. A este respecto, los estudios comparativos más recientes determinan que la utilización de altas concentraciones (≥ 350 mg l/ml) incrementa la detección de lesiones hipervasculares hepáticas en la fase arterial tardía (30-35 s de retraso), aunque no existen diferencias para la detección en la fase portal, que se adquiere unos 60 s después de la administración del contraste^{30,32}.

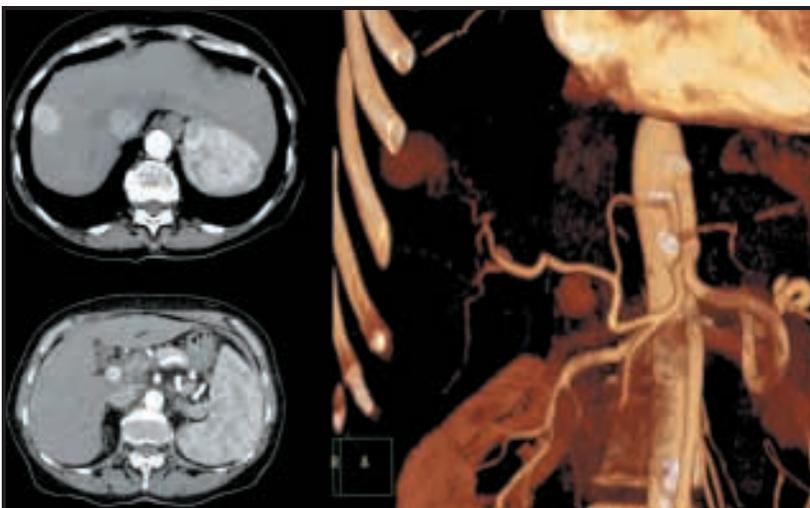
Existen algunos estudios que afirman que con altas concentraciones de yodo la detección de las lesiones pancreáticas en la fase arterial tardía es mayor, aunque no parece que estas diferencias sean significativas. Tampoco está claro si estas concentraciones aumentan la capacidad para la detección de infiltración vascular o peripancreática^{32,33} (Tabla 2.5).

En los estudios vasculares por TC se requiere una media de 250-300 UH de realce arterial para una eficacia diagnóstica razonable^{31,34}. Se estima que una dosis adecuada o diagnóstica para conseguir el realce deseado se debe calcular en función del peso, o sea, unos 1,5-2,0 ml/kg o 450-600 mg de

18 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

TABLA 2.5
Protocolos de administración del contraste intravenoso en los estudios por tomografía computarizada

Protocolo	Dosis	Flujo	Adquisición
Abdomen estándar	120 ml	3 ml/s	A los 70 s
Tórax estándar	120 ml	3 ml/s	A los 30 s
Pediátrico	2 ml/kg	1-3 ml/s	En niños < 10 kg se adquiere la fase arterial a los 10-15 s y la venosa a los 40-50 s. Una buena fase arterial requiere una velocidad de inyección > 3 ml/s En niños > 10 kg se adquiere la fase arterial a los 15-20 s y la venosa a los 55-65 s
Oncológico	120 ml	3 ml/s	Tórax + abdomen estándar
Detección de lesiones hepáticas hipervasculares (tomografía computarizada dinámica de hígado)	120 ml	4 ml/s	Arterial: detección automática del bolo (DAB) + 20 s sólo el hígado Venosa: abdomen estándar Tardía o de equilibrio: 240 s sólo el hígado
Neoplasia pancreática	120 ml	4 ml/s	Simple, sin medio de contraste, de hígado y páncreas Resto igual que la tomografía computarizada dinámica hepática. Incluir el páncreas en fases arterial y tardía Incluir el tórax en la fase arterial
Estudio de la ictericia	120 ml	4 ml/s	Igual que la neoplasia de páncreas No está indicado realizar tórax
Lesión renal	120 ml	4 ml/s	Simple de abdomen superior hasta los riñones Arterial (30 s) de tórax y abdomen superior hasta los riñones Venoso: igual que el abdomen estándar
Hematuria	120 ml	3 ml/s	Igual que el abdomen estándar Realizar urotomografía computarizada: vías urinarias a > 7 min
Aorta toracoabdominal	120 ml	4 ml/s	Adquisición en la fase arterial precoz con DAB en la aorta descendente
Tromboembolismo pulmonar	120 ml	4 ml/s	Adquisición en la fase arterial precoz con DAB en la arteria pulmonar principal
Arterias periféricas (miembros inferiores)	120 ml	4 ml/s	Adquisición con DAB en la bifurcación aortoiliaca + 20 s
Arterias periféricas (miembros superiores)	120 ml	4 ml/s	Adquisición con DAB en el cayado aórtico + 20 s
Venografía por tomografía computarizada	120 ml	4 ml/s	Adquisición a los 3-3,5 min desde la bifurcación aórtica
Cráneo estándar	100 ml	Inyección manual	Adquisición en la fase de equilibrio a los 3-4 min
Cuello y cara	120 ml	2-3 ml/s	Adquisición a los 50-60 s
Senos paranasales, órbitas y peñascos con medios de contraste intravenoso	120 ml	Inyección manual	Adquisición en la fase de equilibrio a los 3,5-4 min
Columna con medios de contraste intravenoso	120 ml	Inyección manual	Adquisición en la fase de equilibrio (3,5-4 min)
Arteriografía computarizada carotídea	80-90 ml	4 ml/s	Adquisición en la fase arterial precoz mediante DAB en el cayado aórtico
Arteriografía computarizada del polígono de Willis	80-90 ml	4 ml/s	Disparo automático tras la detección de contraste en la arteria basilar
Perfusión cerebral	40 ml	4 ml/s	Técnica de adquisición compleja



yodo/kg. Los protocolos, en cuanto al apartado contrastográfico, son parecidos para los diversos estudios angiográficos (Figs. 3.4 y 3.5) y, teniendo en cuenta todos los parámetros que influyen, algunos autores proponen unas directrices generales que se pueden utilizar como referencia para pacientes de 60-80 kg de peso: velocidad de inyección de 4 ml/s de una solución a 350 mg I/ml o, lo que es lo mismo, un flujo de 1,4 g I/s, cuya duración debe ser, en este caso, de 15 s más la mitad de lo que dure la adquisición si se utilizan 10-15 ml de suero salino para empujar o 20 s más la mitad si no se utiliza suero salino. Estos parámetros coinciden en gran medida con los que se utilizan en nuestro medio y que también se exponen en la tabla 2.5.

Figura 2.3. Estudio dinámico del hígado. Fase arterial tardía. Nódulo hipervascular que corresponde a un hepatocarcinoma. Reconstrucción VR de la vascularización arterial hepática.

En cuanto a los estudios de coronarias por TC, Bae y cols.³⁰ proponen para pacientes de 70 kg de peso una dosis de 45 g I a 1,2 g I/s (3,3 ml/s de una solución a 350 mg I/ml) durante 40 s en TCMC de cuatro canales; de 42 g I a 1,4 g I/s (4 ml/s de una solución a 350 mg I/ml) durante 30 s en TCMC de 16 canales; o de 35 g I a 1,4 g I/s (4 ml/s a 350 mg I/ml) durante 25 s en TCMC de 64 canales. En todos los casos, se empuja el bolo con 10-15 ml de suero salino.

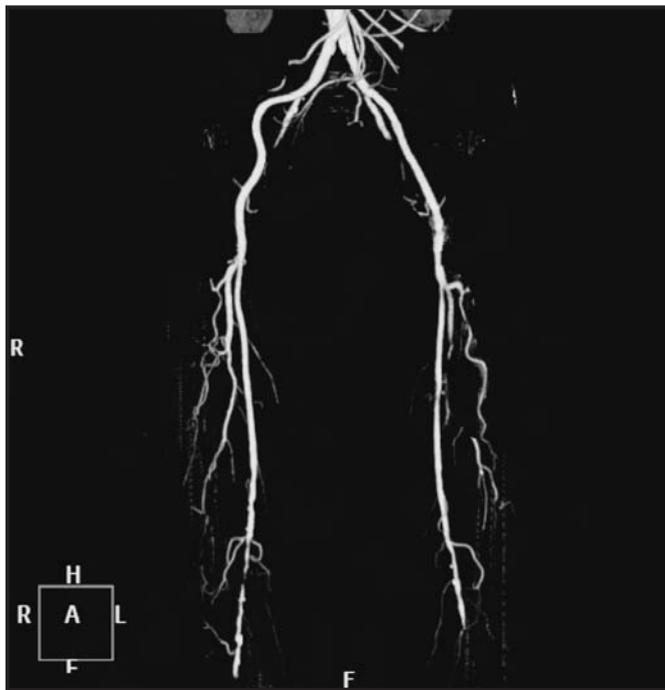


Figura 2.4. Estudio arteriográfico de los miembros inferiores. Estenosis de la arteria femoral superficial derecha. Reconstrucción MIP

Para los estudios de perfusión cerebral se suele recomendar administrar 40 ml a 4 ml/s con concentraciones de 300 mg I/ml. Bae y cols.³¹ recomiendan, para una concentración de 400 mg I/ml, un volumen total de 40 ml a 6 ml/s, seguido de 20 ml de suero salino.

Mielografía mediante tomografía computarizada

La mielo-TC, al igual que la mielografía convencional, consiste en la administración intratecal de un medio de contraste para el estudio de la patología principalmente vertebral. Esta técnica se sigue realizando en los casos en los que no es posible o está contraindicada la realización de una resonancia magnética. En la mielografía convencional, así como en la mielo-TC, están especialmente indicados los dímeros no iónicos por su menor neurotoxicidad^{35, 36}.

La dosis total de yodo intratecal en adultos no debe sobrepasar los 3 g. En general se administran de forma lenta (duración de la inyección 1 minuto aproximadamente) unos 10 ml de contraste a 300 mg I/ml o de 12 ml a 240 mg I/ml. En niños no debe sobrepasarse el límite de 2,94 g de yodo y deben utilizarse concentraciones de 210 mg I/ml o menos³⁶.

CONCLUSIÓN

Los medios de contraste no iónicos supusieron un avance crucial en la utilización de contrastes en Radiología, sobre todo en lo que se refiere a su seguridad y tolerancia. El uso de cualquier contraste requiere un conocimiento de la naturaleza y de las propiedades de las sustancias disponibles. La menor osmolaridad de los medios de contraste no iónicos, debida a que son compuestos que no se disocian en solución, es la principal responsable de la reducción de las reacciones adversas respecto al empleo de los contrastes iónicos. No obstante, siempre hay que estar preparados para atender una reacción grave a un medio de contraste, que, aunque con mucha menor frecuencia, sigue ocurriendo con los productos no iónicos³⁷. Hoy en día los contrastes no iónicos, monómeros y dímeros, son los utilizados de rutina en las exploraciones de TC, angiografía e incluso en la UIV. Las actuales técnicas de administración han optimizado

los resultados conseguidos en cuanto a eficacia del contraste.

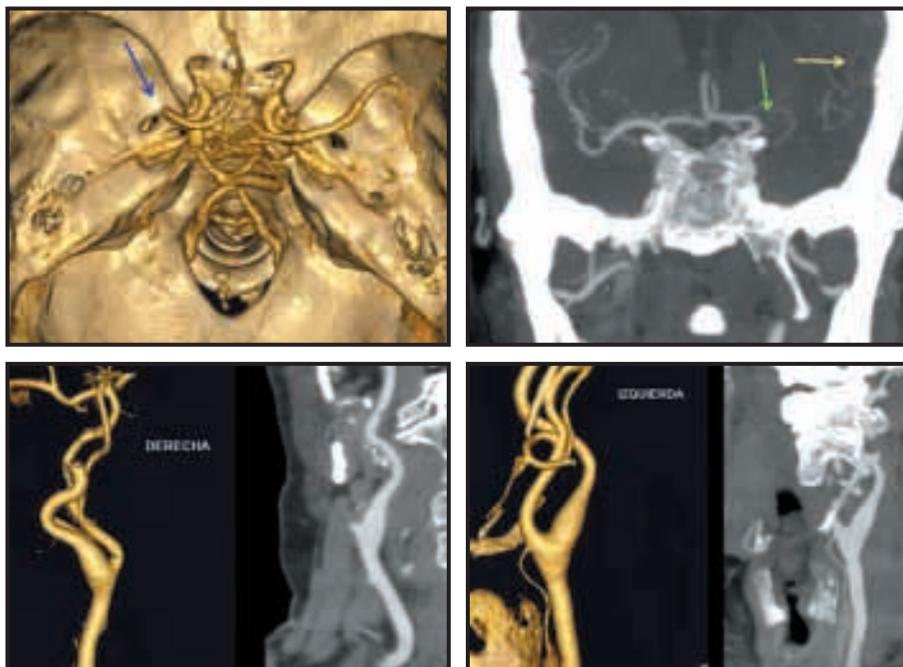


Figura 2.5. Arteriografía mediante tomografía computarizada del polígono de Willis y de los troncos supraaórticos. Se demuestra una oclusión del segmento M1 de la arteria cerebral media izquierda (flechas). Reconstrucción VR (arriba izquierda) y MIP (arriba derecha).

RESUMEN

La constatación de las propiedades del yodo como «absorbedor de rayos X» supuso un gran avance en el intento de contrastar la imagen radiológica tras el descubrimiento de los rayos X. No obstante, los primeros compuestos yodados utilizados resultaron muy tóxicos.

Los actuales medios de contraste yodados son compuestos orgánicos con un anillo de benceno que incorpora tres átomos de yodo y radicales hidrofílicos. Éstos son los monómeros no iónicos. Si se unen dos anillos de benceno, se obtienen los medios de contraste dímeros.

Monómeros y dímeros pueden ser iónicos y no iónicos. Cuando los radicales hidrofílicos se disocian en solución en un catión y un anión, hablamos de «contrastes iónicos»; si no se disocian son «contrastes no iónicos». La principal diferencia entre ambos reside en el número de partículas resultantes cuando la

20 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

molécula se disuelve. Con los no iónicos o no disociables habrá una partícula por cada molécula en solución, mientras que con los iónicos habrá dos.

La importancia de esta distinción reside en que los compuestos no iónicos, con menor número de partículas en solución, tienen menor osmolaridad para una misma concentración de yodo. Esto significa menor toxicidad y mayor índice de eficacia, condicionantes del empleo actual preferente de los contrastes no iónicos. Se utilizan principalmente en los estudios de UIV, angiografía y TC. La cantidad y concentración que debe administrarse, así como la vía y la técnica de administración, varían para cada tipo de procedimiento y paciente. Se emplean básicamente los monómeros no iónicos, aunque en algunos estudios de UIV o en la mielografía se prefiere la utilización de dímeros no iónicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Goldman S, Sandler C. Genitourinary Imaging: The past 40 years. *Radiology*. 2000; 215: 313-324.
- Haschek E, Lindenthal O. A contribution to the practical use of photography according to Röntgen. *Wien Klin Wochenschr*. 1896; 9: 63-64.
- Sovak M. From iodide to iotrolan: history and argument. *Eur Radiol*. 1995; 5: S3-S7.
- Doby T. Cerebral angiography and Egas Moniz. *AJR*. 1992; 159: 364.
- Almén T. Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water-soluble contrast agents of low osmolality. *J Theor Biol*. 1969; 24: 216-226.
- Thomas A. The Progress in Radiology in 1896. The radiology history & heritage charitable trust. An occasional newsletter. Winter. 1998; 10.
- Di Chiro G, Schellinger D. Computed tomography of spinal cord after lumbar intrathecal introduction of metrizamide (computer assisted myelography). *Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 218-221.
- Hagen B, Klink G. Contrast media and pain: hypothesis on genesis of pain occurring on intraarterial administration of contrast media. En: *Contrast media in urography, angiography and computerized tomography*. Thieme. 1983; 50-56.
- Ramponi S, Grotti A, Morisetti A, Vultaggio S. Effects of iodinated contrast media on endothelium: An in vitro study. *Toxicol In Vitro*. 2007; 21: 191-196.
- Gueant-Rodríguez RM, Romano A, Barbaud A, Brockow K, Gueant JL. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Pharm Des*. 2006; 12: 3359-3372.
- Morris TW, Kern MA, Katzberg RW. The effects of media viscosity on hemodynamics in selective arteriography. *Invest Radiol*. 1982; 7: 70-76.
- Oldroyd S, Haylor J, Morcos SK, Nahas AM. Reduced depression of renal function by iotrolan in the isolated rat kidney. *Eur J Radiol*. 1994; 18: 64-69.
- Wolf KJ, Steidle B, Skutta T, Mützel W. Iopromide. Clinical experience with a new non-ionic contrast medium. *Acta Radiol*. 1983; 24: 55-62.
- Martí-Bonmatí L, Ronchera-Oms CL, Espinós A, Jordán Y, Lucas A. Assessing the effectiveness of X-ray contrast media for abdominal computed tomographic examinations: comparison of four low-osmolality agents. *J Clin Pharm Therapeutics*. 1995; 20: 75-81.
- Del Favero C. Capítulos 1 a 3: En: *Del Favero C. Los medios de contraste. Una visión multifactorial*. Publicación no comercial impresa y distribuida por Braco S.p.A. en colaboración con Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S. A. p. 8-35.
- Coyle D, Bloomgarden D, Beres R, Patel S, Sane S, Hurst E. Power injection of contrast media via peripherally inserted central catheters for CT. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15: 809-814.
- Herts BR, O'Malley CM, Wirth S, Lieber M, Pohlman B. Power injection of contrast media using central venous catheters: feasibility, safety and efficacy. *AJR*. 2001; 176: 447-453.
- Funaki B. Central venous access: a primer for the diagnostic radiologist. *AJR*. 2002; 179: 309-318.
- Hunter T, Dye J, Duval J. Selective use of low-osmolality contrast agents for IV urography and CT: safety and effect on cost. *AJR*. 1994; 163: 965-968.
- Bettmann M. Contrast media: safety, viscosity and volume. *Eur Radiol*. 2005; 15: S62-S64.
- Weinmann HJ, y cols. Contrast media: future aspects. *Eur Radiol*. 2005; 15: S70-S73.
- Loughran C. Clinical intravenous urography: comparative trial of ioxaglate and iopamidol. *Radiology*. 1986; 161: 455-458.
- Katzberg R. Urography into 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology*. 1997; 204: 297-312.
- Stacul F, Cova M, Pravato M, Floriani I. Comparison between the efficacy of dimeric and monomeric non-ionic contrast media (iodixanol vs iopromide) in urography in patients with macroscopic haematuria. *Eur Radiol*. 2003; 13: 810-814.
- Carraro M, y cols. Effects of a dimeric vs. a monomeric non-ionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol*. 1998; 8: 144-147.
- Stacul F, Cova M, Assante M, Hougens B, Haider T. Comparison between the efficacy of dimeric and monomeric non-ionic contrast media (iodixanol vs. iopromide) in urography in patients with mild to moderate renal insufficiency. *BJR*. 1998; 71: 918-922.
- Skehan SJ, y cols. A comparison of non-ionic dimmer, iodixanol with a non-ionic monomer, iohexol in low dose intravenous urography. *BJR*. 1998; 71: 910-917.
- Lewich Meran, Villar Guimerans. Medios de contraste yodados. En: *Carreira Villamar JM, Maynar Moliner M. Diagnóstico y terapéutica endoluminal: radiología intervencionista*. 1.^a ed. Barcelona: Masson; 2002. p. 110-117.
- Rogers P. Lower extremity arteriogram. En: *Rogers P, Roberts A, Scholboesser P, Wong W. Pocket Radiologist Interventional: Top 100 procedures*. Salt Lake City (Utah): Elsevier; 2002. p. 103-105.
- Bonomo L, Foley D, Imhof H, Rubin G. Multidetector computed tomography technology: advances in imaging techniques. *The Royal Society of Medicine Press Limited*. 2003.
- Bae K, Heiken J. Scan and contrast administration principles of MDCT. *Eur Radiol*. 2005; 15: S46-S59.
- Johnson P, Fishman E. IV contrast selection for MDCT: current thoughts and practice. *AJR*. 2006; 186: 406-415.
- Fenchel, y cols. Effect of iodine concentration of contrast media on contrast enhancement in multislice CT of the pancreas. *BJR*. 2004; 77: 821-830.
- Schoellnast H, Deutschmann H, Berghold A, Fritz G, Schaffler G, Tillich M. MDCT angiography of the pulmonary arteries: influence of body weight, body mass index, and scan length on arterial enhancement at different iodine flow rates. *AJR*. 2006; 187: 1074-1078.
- Caille JM, Leonardi M, Holland I. Contrast selection key to safety of CNS imaging. *Supplement to Diagnostic Imaging Europe*. 1995; 15: 15-17.
- Grossman RI, Yousem DM. Techniques in Neuroimaging. En: *Grossman RI, Yousem DM. Neuroradiology: The Requisites*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 28-30.
- Namasivayam S, Kalra MK, Torres WE, Small WC. Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: a primer for radiologists. *Emerg Radiol*. 2006; 12: 210-215.

3

Medios de contraste basados en gadolinio de distribución extracelular

Rafaela Soler Fernández, Esther Rodríguez García y Cristina Méndez Díaz

INTRODUCCIÓN

La incorporación de los medios de contraste a los estudios de resonancia magnética (RM) revolucionó las aplicaciones clínicas de esta técnica. La utilización de los medios de contraste proporciona un aumento en las diferencias de intensidad de señal entre los tejidos vascularizados y los no vascularizados, lo que mejora la capacidad diagnóstica de la RM.

Los medios de contraste basados en gadolinio (Gd) de distribución extracelular son los que se utilizan con más frecuencia en la práctica clínica. El uso de contrastes de Gd de distribución extracelular aumenta la sensibilidad de la RM para detectar lesiones y su capacidad de caracterización tisular, permite realizar estudios vasculares similares a la angiografía convencional, mejora la valoración de la vascularización de un territorio anatómico y permite analizar diferentes situaciones en pacientes a los que no se les puede inyectar contrastes yodados por alergia. En pacientes con insuficiencia renal estos contrastes pueden usarse siguiendo siempre las especificaciones del producto.

PROPIEDADES Y MOLÉCULAS

El Gd es un metal del grupo de los lantánidos del sistema periódico con una elevada capacidad paramagnética y máxima capacidad de atracción de los neutrones, características muy importantes para ser un buen material de contraste.

En su estado libre es un metal muy tóxico; resulta necesario quelarlo para evitar la toxicidad del Gd libre y utilizarlo en la práctica clínica. La mayoría de los quelatos de Gd son medios de contraste extracelulares inespecíficos. Se han desarrollado múltiples fórmulas en las que se liga el Gd a

diferentes quelantes orgánicos; algunas de ellas están representadas en la tabla 3.1¹.

Las características farmacológicas de los diferentes preparados de los quelatos de Gd extracelular son muy similares; la diferencia principal entre las moléculas radica en su estructura y carga iónica. Estas dos características principales condicionan su capacidad de modificar la señal de los tejidos adyacentes.

La estabilidad de los quelatos de Gd se relaciona con su estructura, que puede ser lineal o macrocíclica. Los compuestos macrocíclicos fijan el ión de gadolinio más fuertemente que los de estructura lineal. Un ión más fuertemente fijado al ligando evita la liberación de Gd libre que permanece aprisionado en la estructura macrocíclica después de la inyección.

Respecto a la carga iónica, los quelatos de Gd pueden ser iónicos o no iónicos. Los quelatos de Gd iónicos contienen iones o cargas eléctricas (gadopentetato de dimeglumina, gadoterato de meglumina y gadobenato de dimeglumina) que no están presentes en los no iónicos (gadodiamida, gadoversetamida y gadoteridol). La ionicidad mejora la estabilidad de la molécula. Los agentes no iónicos tienen una menor osmolaridad y son menos viscosos².

La concentración de las preparaciones de estos quelatos de Gd comercialmente disponibles es de 0,5 y 1 molar.

La farmacocinética y biodistribución de los diferentes quelatos de Gd son similares.

FARMACOCINÉTICA

Los medios de contraste basados en Gd de distribución extracelular se llaman así porque son hidrófilos, no se unen a proteínas ni a receptores, se eliminan por la orina sin metabolizar y se consideran marcadores del líquido extracelular¹.

TABLA 3.1
Principales tipos de gadolinio de distribución extracelular de uso clínico

Nombre genérico	Nombre corto	Carga	Nombre comercial
Gadopentetato de dimeglumina	Gd-DTPA	Iónica	Magnevist®
Gadodiamida	Gd-DTPA-BMA	No iónica	Omniscan®
Gadoversetamida	Gd-DTPA-BMEA	No iónica	Optimark*®
Ácido gadotérico	Gd-DOTA	Iónica	Dotarem®
Gadobutrol	Gd-BT-DO3A	No iónica	Gadovist®
Gadoteridol	Gd-HP-DO3A	No iónica	ProHance®

* No comercializado en España.

22 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

Los quelatos de Gd tienen un peso molecular bajo y desde el espacio intravascular pasan rápidamente, a través de los capilares, al espacio intersticial; no atraviesan la barrera hematoencefálica ni las membranas celulares intactas y se eliminan por filtración glomerular pasiva, con una vida media en el plasma de 15 a 30 minutos. Menos del 0,1% de la dosis administrada se elimina a través de las heces y la eliminación completa del organismo se produce en las seis primeras horas desde su administración^{1,2}.

Los quelatos de Gd tienen un comportamiento farmacocinético similar al contraste yodado pero la principal diferencia radica en la magnitud de su efecto.

Mientras que en los estudios radiográficos y de tomografía computarizada (TC) lo que se ve y se analiza es directamente la molécula de yodo, en la RM lo que se analiza al administrar quelatos de Gd es el efecto paramagnético del Gd sobre los protones adyacentes, de manera que un solo átomo de Gd modifica los tiempos de relajación de muchos protones adyacentes. La elevada sensibilidad de la RM a los efectos del Gd permite utilizar menores dosis de contraste (comparando con las que se suelen utilizar con los contrastes yodados en la TC) y además detectar pequeñas áreas de realce en los estudios de RM³.

El Gd tiene siete electrones impares, lo que le confiere un alto poder paramagnético para aumentar la intensidad del campo magnético en la vecindad de su molécula. Esta propiedad del Gd facilita la relajación longitudinal de los protones próximos a la molécula y acorta los tiempos de relajación T1 y T2. El acortamiento de los tiempos de relajación produce un aumento de la señal en las secuencias potenciadas en T1 y una pérdida de señal en las potenciadas en T2.

Cuando la concentración de los quelatos de Gd es baja, predomina el acortamiento del tiempo de relajación longitudinal T1 (hiperseñal en las secuencias potenciadas en T1), mientras que si la concentración de quelatos de Gd es alta, predomina el acortamiento T2. El ejemplo típico del predominio del acortamiento del T2 puede verse en la vejiga cuando, tras la eliminación renal de estos contrastes, se acumulan altas concentraciones de Gd en la vejiga que podemos ver como hiposeñal en las secuencias potenciadas en T2⁴.

DOSIS Y RANGO DE ADMINISTRACIÓN

La administración de quelatos de Gd en la mayoría de los casos es por vía intravenosa. La dosis estándar de Gd intravenoso es de 0,1 mmol/kg de peso, que equivale a 0,2 ml/kg de contraste cuando el contraste es 0,5 molar, que es lo más frecuente^{1,2}. La forma de administración es en embolada, manual o mediante un inyector compatible con el equipo de RM, a una velocidad de inyección media de 2-3 ml/s, seguida de la inyección intravenosa de al menos 20 ml de suero salino².

En los estudios dinámicos de RM el contraste debe administrarse mediante inyector para asegurar la homogeneidad de la embolada durante todo el tiempo de la inyección. Esto es especialmente importante en los estudios en los que se realizará un análisis de las curvas de captación y del comportamiento cinético del Gd, como ocurre en la detección y caracterización de las neoplasias de mama⁵.

En los estudios cardíacos no existe consenso sobre cuáles son las mejores dosis de contraste o las pautas de inyección óptimas. La mayoría de los autores utilizan para la perfusión miocárdica una dosis baja de 0,05 mmol/kg (0,1 ml/kg) administrada en embolada con inyector a una velocidad de 3-5 ml/s seguida de la inyección en bolo de 10-20 ml de suero salino⁶.

En los estudios de angiografía por RM las dosis de contraste suelen ser mayores (0,2-0,3 mmol/kg) para prolongar el tiempo de realce arterial sin realce venoso, aunque este aumento es sólo leve⁷. La administración del contraste en los estudios de angio-RM debe realizarse a través de una vena

antecubital derecha para reducir la tendencia a la pérdida de señal en el origen de los grandes vasos que ocurre a veces por el acúmulo del Gd en la vena braquiocefálica izquierda⁸.

Además de la vía intravenosa, el Gd puede administrarse por vía arterial, intratecal, oral o articular. Es conveniente valorar las vías aprobadas para cada producto.

La artrografía mediante RM puede obtenerse de forma indirecta o directa. En la artro-RM indirecta la administración de quelatos de Gd es intravenosa, seguida de 10 minutos de ejercicio de la articulación en estudio, lo que produce un realce homogéneo del líquido articular. El efecto artrográfico se consigue a los 15 minutos de la administración del contraste.

En la artrografía por RM directa se administra el quelato de Gd intraarticular a una dosis de 1 ml de Gd mezclado con 5 ml de lidocaína al 1%, 5 ml de contraste yodado para visualización por radioscopia y 10 ml de suero salino⁹.

EFECTOS ADVERSOS

El gadolinio libre (Gd³⁺) es muy tóxico debido a su tendencia a precipitar y a depositarse en hígado, linfáticos y médula ósea. El Gd quelado se tolera muy bien tanto a dosis bajas como altas; la incidencia de efectos adversos (0,07-2,4%) resulta muy inferior a la descrita para los efectos secundarios de los contrastes yodados.

Efectos tóxicos y anafilaxia

La mayoría de los efectos tóxicos del Gd quelado son leves e incluyen cefalea (3,6%); dolor, frialdad y quemazón en el sitio de la inyección (3,6%); náuseas (1,5%); vómitos (0,6%); y erupción cutánea (0,3%). La incidencia de reacciones anafilácticas graves resulta excepcional (0,001-0,1%)¹⁰.

Extravasación

La probabilidad de una lesión grave por la extravasación del contraste en el sitio de la inyección es mucho más baja que para una dosis equivalente de contraste yodado ya que el Gd quelado es mucho menos tóxico para la piel y el tejido celular subcutáneo que el contraste yodado¹¹.

Nefrototoxicidad

Los medios de contraste basados en el Gd extracelular se consideran seguros y no nefrotóxicos a dosis menores o iguales a 0,3 mmol/kg de peso. Esto llevó a sugerir que los quelatos de Gd podrían reemplazar a los contrastes yodados en los estudios radiológicos (TC y angiografía) de pacientes con disfunción renal. Sin embargo, el Comité de Seguridad de medios de contraste de la Sociedad Europea de Radiología Genitourinaria ha publicado recientemente un artículo de revisión en el que concluye que el uso de quelatos de Gd en dosis equivalentes a las que se utilizan de contraste yodado es más nefrotóxico que este último en pacientes con insuficiencia renal¹².

Fibrosis sistémica nefrogénica

Recientemente se han publicado casos de fibrosis sistémica nefrogénica, conocida inicialmente como «dermatopatía fibrosante nefrogénica». Esta enfermedad se da en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica a los que se les había inyectado una dosis estándar o doble de quelatos de Gd entre dos días y 18 meses antes del comienzo de la sintomatología. Cuando se ha demostrado una relación única, el 90% de los casos descritos se han asociado a la administración de gadodiamida (Omniscan®); el resto de casos se hallan asociados a gadoversetamida (Optimark®, no comercializado en España) y gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®).

Es posible que con los registros internacionales en marcha se modifique la relación entre productos y esta entidad. La fibrosis sistémica nefrogénica se caracteriza por un aumento progresivo en la formación de tejido conectivo principalmente en la piel, aunque puede tener una afectación sistémica de otros órganos. Clínicamente el paciente presenta engrosamiento y rugosidad de la piel, disminución de la movilidad articular y debilidad y contracturas musculares. La evolución puede ser limitada o rápida, progresiva y fulminante. En la actualidad no existe un tratamiento efectivo de la enfermedad.

El mecanismo por el que algunos quelatos de Gd pueden favorecer el desarrollo de esta enfermedad no se conoce con exactitud, aunque se ha postulado que podría estar relacionado con las diferentes propiedades fisicoquímicas de los contrastes y su estabilidad, que pueden afectar a la cantidad de Gd libre disponible que induce fibrosis al depositarse en los tejidos. Probablemente la estabilidad se relaciona, al menos en parte, con la estructura, lineal o macrocíclica, y la carga iónica, neutra o negativa.

Se han descrito una serie de factores desencadenantes de la enfermedad que incluyen la insuficiencia renal grave, aguda o crónica, alteraciones en la coagulación, trombosis venosa profunda, cirugía reciente (especialmente cirugía vascular), disfunción reciente de un injerto renal y exposición previa a la eritropoyetina¹³.

Embarazo y lactancia

Los quelatos de Gd atraviesan con facilidad la placenta. Si se administran a una mujer embarazada, puede verse el contraste en la vejiga del feto a los pocos minutos de su inyección; desde la vejiga fetal el contraste pasa al líquido amniótico, el feto lo deglute con el contraste, que pasa inalterado a su tubo digestivo, de ahí a la circulación fetal y de nuevo tras filtración glomerular a la vejiga.

Muchos autores recomiendan evitar la administración de quelatos de Gd en mujeres embarazadas y sólo utilizarlos en casos en los que el beneficio potencial de su administración justifique el riesgo y siempre tras obtener el consentimiento informado.

Los niveles de quelatos de Gd detectados en la leche materna de mujeres a las que se les ha administrado contraste de Gd son muy bajos. Cuando el contraste de Gd es deglutido con la leche materna por el bebé, sólo una pequeña cantidad del contraste es absorbida desde el intestino. La cantidad de quelatos de Gd en el intestino del bebé con lactancia materna es menor de un 1% de la dosis de contraste intravenoso recomendada para los niños¹⁴. Algunos autores recomiendan, no obstante, suprimir la lactancia 24 horas antes de la administración del contraste de Gd a la madre².

La Sociedad Europea de Radiología Genitourinaria ha publicado recientemente unas guías en las que afirma que basándose en la evidencia disponible, los contrastes de quelatos de Gd son seguros en embarazadas y el riesgo de efectos tóxicos en neonatos resulta tan bajo que no justifica la supresión de la lactancia previa a su administración¹⁴. Sin embargo, los prospectos de los preparados comerciales de contrastes basados en Gd extracelular recomiendan suprimir la lactancia 24 horas antes de la administración del contraste, no utilizarlo durante el embarazo a menos que no haya disponible una alternativa adecuada y emplearlo sólo tras una cuidadosa valoración del riesgo/beneficio en neonatos y niños menores de un año por presentar este grupo de pacientes una función renal inmadura.

OPTIMIZACIÓN DE PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN

Tras la administración de quelatos de Gd los estudios de RM se hacen obteniendo secuencias potenciadas en T1, que son las que permiten analizar las modificaciones de intensidad que provocan los contrastes paramagnéticos.

Los parámetros de adquisición de las secuencias potenciadas en T1 que deben utilizarse en las diferentes regiones anatómicas son variables y dependen principalmente de las características del equipo de RM, la potencia del campo magnético, los tipos de secuencias y las diferentes casas comerciales¹⁵.

Las modificaciones de la intensidad de señal en los tejidos tras la administración de quelatos de Gd pueden analizarse con secuencias espín-eco (SE) o eco de gradiente (EG) potenciadas en T1.

Las secuencias SE-T1 tardan en adquirirse entre 2 y 5 minutos y son útiles para diferenciar entre masas sólidas y quísticas y para caracterizar y analizar la extensión de las lesiones inflamatorias e infecciosas (Fig. 3.1).

Las secuencias dinámicas EG-T1, por su mayor resolución temporal, permiten analizar la cinética del contraste y evaluar la velocidad de su llegada en la fase arterial, parenquimatosa y tardía. Es preferible obtener estas secuencias dinámicas en modo 3D y no en 2D, ya que la adquisición volumétrica ofrece la posibilidad de realizar reconstrucciones angiográficas de las estructuras vasculares en cualquier plano del espacio. El número de fases y el plano de adquisición deben adaptarse en cada caso a la estructura que se va a estudiar.

Tanto en las secuencias SE-T1 como en las EG-T1 las técnicas de supresión grasa ayudan a analizar la captación de contraste de las lesiones y a valorar la infiltración tumoral, infecciosa o inflamatoria de las estructuras anatómicas adyacentes con mayor precisión.

Tórax

En los estudios torácicos las secuencias SE-T1 se deben adquirir con sincronismo cardíaco para disminuir los artefactos del movimiento de las estructuras cardiovasculares.

Las secuencias EG potenciadas en T1 con alta resolución temporal y máxima relación señal/ruido permiten analizar la llegada del bolo de contraste intravenoso y analizar así la perfusión pulmonar. Estas secuencias dinámicas EG-T1 con múltiples fases obtenidas durante 7-8 minutos desde el inicio de la inyección de quelatos de Gd, se han descrito para la caracterización de nódulos pulmonares¹⁶. En general se acepta que los estudios dinámicos del parénquima pulmonar deben obtenerse en apnea inspiratoria.



Figura 3.1. Mujer de 30 años con artritis y osteomielitis tuberculosa. La imagen sagital SE-T1 del pie izquierdo adquirida tras la inyección intravenosa de quelatos de gadolinio muestra varios abscesos (flechas) en la región dorsal del pie y el realce del tejido inflamatorio adyacente (puntas de flechas).

24 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

Corazón

Las secuencias EG ultrarrápidas potenciadas en T1 con alta resolución temporal permiten analizar la llegada del bolo de contraste intravenoso y valorar la perfusión del miocardio en reposo o tras estrés farmacológico. El paso de Gd a través del miocardio en el primer paso y en la fase de redistribución se puede analizar cualitativa o cuantitativamente mediante programas de postprocesado (Fig. 3.2)¹⁷. Estas secuencias de perfusión de primer paso duran más tiempo del que se puede soportar en apnea, por lo que unos autores las adquieren con respiración suave y superficial durante toda la adquisición, mientras que otros propugnan obtener las primeras imágenes en apnea espiratoria, seguida de una respiración suave y superficial cuando el paciente no puede mantener más tiempo la apnea.

Las secuencias de miocardio negro permiten detectar la persistencia de contraste en el miocardio lesionado en fases tardías. Estas secuencias en las que se analiza el realce tardío del miocardio se adquieren entre 5 y 20 minutos tras la administración de quelatos de Gd intravenoso. Son secuencias EG-T1 a las que hay que añadir un pulso de inversión de 180° y esperar el tiempo necesario en el que se anula la señal del miocardio normal, de manera que el miocardio sea completamente negro. Con esta secuencia se consigue aumentar la sensibilidad de detección del contraste persistente en el miocardio patológico¹⁸. El tiempo de inversión es variable y hay que ajustarlo en cada caso, ya que depende de la dosis del contraste intravenoso, del tiempo transcurrido desde la inyección y de las características del tejido cuya señal pretende anularse y es diferente para el miocardio del ventrículo derecho que para el miocardio del ventrículo izquierdo. Esta diferencia se atribuye a que el menor grosor del miocardio del ventrículo derecho aumenta el efecto del volumen parcial con la grasa epicárdica adyacente y con la hiperseñal del flujo sanguíneo en la cavidad ventricular¹⁹. Las imágenes de miocardio negro se utilizan para delimitar las áreas en las que existe daño en la integridad de la membrana celular por necrosis, inflamación o fibrosis, en las que el Gd se acumula en el espacio intersticial (Fig. 3.3)⁶.

Mama

Las secuencias EG ultrarrápidas potenciadas en T1 con alta resolución temporal y máxima relación señal/ruido se utilizan para la detección y caracterización de los tumores de mama. Según autores, los estudios se obtienen preferentemente en el plano transversal o en el coronal. Se adquiere una primera serie de imágenes antes de la inyección del Gd y posteriormente se obtienen seis series consecutivas durante los 6-7 minutos siguientes desde el comienzo de la inyección de quelatos de Gd con los mismos parámetros que las imágenes precontraste; de este modo se

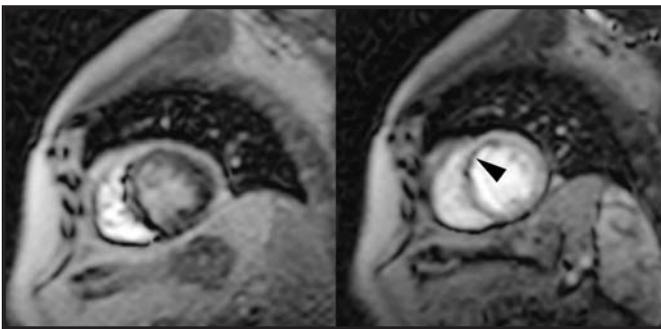


Figura 3.2. Las imágenes de perfusión de primer paso en el plano eje corto en los segmentos apicales, muestran la llegada del contraste al ventrículo derecho y la perfusión normal del miocardio del ventrículo izquierdo en la fase de equilibrio con un defecto de perfusión subendocárdico (punta de flecha) en los segmentos anterior y septal por isquemia en reposo.

podrán obtener la imágenes de sustracción que permiten analizar de forma más precisa la curva de captación de contraste (Fig. 3.4). La resolución temporal ideal de esta secuencia dinámica es de 1-2 minutos por adquisición para poder analizar y cuantificar la captación y el lavado del contraste, que en la mayoría de las lesiones que realzan ocurre entre 90 y 120 minutos desde el inicio de la inyección.

Una vez adquirida la secuencia, en la segunda consola de trabajo, utilizando un *software* específico de mama, se realiza la sustracción de las imágenes sin y con contraste y se hacen el análisis cualitativo del realce de las lesiones y el de las curvas cinéticas de captación (intensidad de señal/tiempo) en las zonas de mayor realce⁵. Es importante recordar que el estudio dinámico con quelatos de Gd para el estudio de la mama debe realizarse en la primera mitad del ciclo menstrual (entre los días 3 y 14 del ciclo) para evitar falsos positivos²⁰.

Abdomen y pelvis

En los estudios de abdomen las secuencias dinámicas EG-T1 se obtienen al menos en tres fases: arterial, venosa portal e intersticial o de equilibrio^{21,22}. En muchas circunstancias es conveniente adquirir una secuencia antes de la administración del contraste intravenoso, con los mismos parámetros que la secuencia dinámica, para poder realizar la sustracción de las imágenes.

Los estudios dinámicos de abdomen se obtienen en apnea para evitar los artefactos del movimiento respiratorio, generalmente en la fase espiratoria por ser la más reproducible y la que suele ser más cómoda para los pacientes.

La fase más importante de los estudios dinámicos del hígado y del páncreas, en general, es la fase arterial²¹. Se reconoce por la presencia del Gd en las arterias hepáticas y en la vena porta, por el realce intenso del pán-



Figura 3.3. Hombre de 56 años con infarto agudo de miocardio. En la imagen de miocardio negro en el plano eje corto del ventrículo izquierdo a la altura de los músculos papilares, se ve el realce transmural del músculo papilar posterior (punta de flecha) y de los segmentos inferior e inferolateral (flechas) por necrosis.

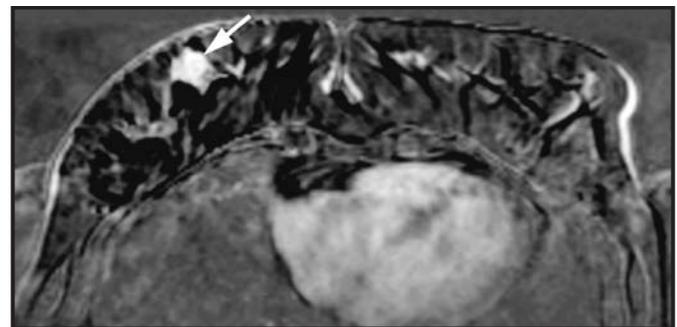


Figura 3.4. Mujer de 48 años con carcinoma ductal infiltrante de la mama derecha. La imagen de sustracción del estudio dinámico con quelatos de gadolinio muestra un nódulo central inferior en la mama derecha de morfología espiculada con captación homogénea (flecha).

creas y de la cortical renal y por el realce heterogéneo del bazo con ausencia de contraste en las venas hepáticas y mínimo realce del parénquima hepático (Fig. 3.5).

Para conocer el tiempo exacto en el que debe comenzarse la adquisición de la secuencia dinámica puede realizarse un test de contraste²², aunque como regla general, si el contraste se inyecta a una velocidad de 2-3 ml/s, esta fase se consigue en la mayoría de los pacientes a los 15-17 s del comienzo de la inyección.

La fase venosa portal se adquiere a los 40-60 s y la fase intersticial o de equilibrio a los 90-180 s del comienzo de la inyección²¹.

Las urografías por RM en la fase excretora se pueden obtener tras la administración intravenosa de una dosis estándar de quelatos de Gd (0,1 mol/kg) y 10 mg de furosemida. Para estos estudios se utilizan secuencias EG-T1 3D con tiempos de repetición y de eco cortos. Las imágenes de uro-RM suelen adquirirse en el plano coronal y en apnea espiratoria, con campos de visión amplios (450-490 mm) a los 5 minutos de la inyección de Gd seguidas de una serie de 2-4 secuencias cada 5 minutos hasta completar la visualización de los uréteres y la eliminación del contraste en la vejiga. El postprocesado de cada secuencia permite obtener imágenes urográficas en proyecciones de máxima intensidad de todo el sistema excretor (Fig. 3.6)²³.

Los estudios dinámicos con Gd intravenoso que se utilizan para analizar la profundidad de la invasión del miometrio por el carcinoma de endometrio se adquieren con respiración libre y al menos una fase a los 60 s y una fase tardía a los 2-4 minutos de la inyección del contraste²⁴.

Musculoesquelético

En los estudios musculoesqueléticos las secuencias SE-T1 con supresión grasa obtenidas a los 2-5 minutos después de la administración de Gd son suficientes para el análisis y la caracterización de la mayoría de las lesiones. Sin embargo, en la valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante de los tumores óseos es necesario obtener secuencias dinámicas EG-T1 con múltiples fases durante 7-8 minutos desde el inicio de la inyección porque son las más sensibles para detectar el porcentaje de necrosis que se ha producido con la quimioterapia.

La artrografía mediante RM puede obtenerse de forma indirecta o directa. En ambas deben incluirse secuencias potenciadas en T1 y T2 con supresión grasa en los tres planos ortogonales y secuencias tridimensionales



Figura 3.5. Mujer de 47 años con hepatocarcinoma. La imagen en la fase arterial del estudio dinámico con quelatos de gadolinio muestra un mínimo realce del parénquima hepático normal y una masa hiperintensa heterogénea (flechas) en el lóbulo hepático derecho.

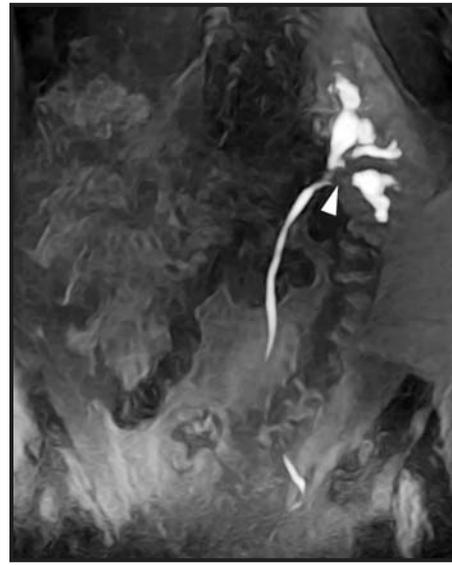


Figura 3.6. Hombre de 51 años con dolor en la fosa renal izquierda y ausencia postquirúrgica del riñón derecho. La imagen de proyección de máxima intensidad de señal en el plano coronal obtenida de la fase excretora de la urografía mediante resonancia magnética demuestra una uropatía obstructiva izquierda secundaria a un cálculo enclavado en la unión pieloureteral (punta de flecha).

nales EG-T1 que permiten realizar reconstrucciones adaptadas al trayecto de los ligamentos y de las estructuras articulares, como los fibrocartílagos (Fig. 3.7)⁹.

Angiografía tridimensional por resonancia magnética con gadolinio intravenoso

La obtención de estudios angiográficos mediante RM con quelatos de Gd extracelulares está condicionada por la corta permanencia del contraste en el espacio vascular. Por este motivo la angiografía por RM tridimensional (ARM 3D) con inyección intravenosa de quelatos de Gd tiene que realizarse con una secuencia EG-T1 rápida, con la mayor resolución espacial posible y con la adquisición de imágenes volumétricas sincronizadas con la inyección intravenosa de contraste durante una apnea, sin necesidad de sincronización electrocardiográfica. El postprocesado de las imágenes obtenidas de la ARM 3D permite la visualización angiográfica de las imágenes en cualquier plano del espacio (Figs. 3.8 y 3.9)²⁵. Esta misma secuencia puede utilizarse para analizar la perfusión del parénquima pulmonar.



Figura 3.7. Artrografía directa mediante resonancia magnética. La imagen artrográfica en el plano coronal oblicuo muestra el receso axial normal distendido por quelatos de gadolinio intraarticular (punta de flecha) y la inserción humeral normal del ligamento glenohumeral inferior (flecha).

26 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

Algunos autores han propuesto que el gadobutrol (Gadovist®) es más apropiado para los estudios de angio-RM porque al ser de menor tamaño que otras moléculas de Gd extracelulares la misma dosis producirá un bolo más compacto y con menor contaminación venosa²⁶.

La calidad de la ARM 3D depende fundamentalmente de que se adquieran las imágenes en un tiempo óptimo tras la inyección en embolada del Gd. Existen varios métodos para calcular el tiempo óptimo de la llegada del contraste⁷; en nuestra experiencia, el empleo de una secuencia multidinámica 2D con alta resolución temporal que se inicia al mismo tiempo que la administración del contraste permite de forma fácil y segura com-

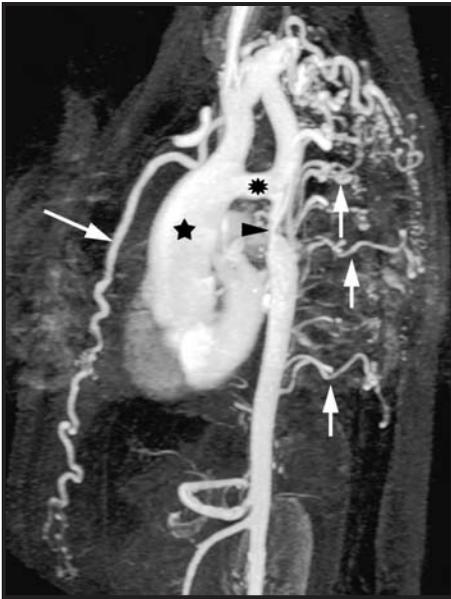


Figura 3.8. Coartación de la aorta en un paciente de 27 años con hipertensión arterial y asimetría de los pulsos periféricos. La reconstrucción de proyección de máxima intensidad de señal obtenida de la ARM 3D con quelatos de gadolinio intravenoso muestra la estenosis en el istmo aórtico (punta de flecha) asociada a hipoplasia del arco aórtico (asterisco), dilatación de la aorta ascendente (estrella) y múltiples colaterales a través de la arteria

mamaria interna y de las arterias bronquiales (flechas).



Figura 3.9. Úlcera penetrante aórtica en un hombre de 73 años con dolor torácico. La reconstrucción de superficie sombreada de la ARM 3D con quelatos de gadolinio intravenoso, previa a la colocación de endoprótesis aórtica percutánea, demuestra la relación entre la úlcera penetrante arterioesclerótica (flecha) y la arteria subclavia izquierda.

probar en tiempo real la llegada de contraste a la estructura que queremos estudiar.

APLICACIONES CLÍNICAS ACTUALES

Tórax

Con los equipos disponibles en la actualidad y la utilización generalizada de medios de contraste basados en quelatos de Gd extracelular, la RM puede proporcionar la información diagnóstica necesaria en pacientes con sospecha de enfermedades cardiovasculares, masas mediastínicas y lesiones de la pleura y de la pared torácica.

Aunque la RM con contraste no se utiliza de forma rutinaria en el estudio del parénquima pulmonar, el análisis de las características del realce junto con las curvas de captación puede utilizarse para diferenciar entre un tuberculoma no calcificado y un carcinoma. La ausencia de realce significativo o la presencia de realce periférico liso son sugestivas de un nódulo benigno¹⁶.

La utilización de Gd intravenoso permite diferenciar entre lesiones sólidas y quísticas acortando el diagnóstico diferencial de las masas mediastínicas, paravertebrales o de origen en la pared torácica.

En el protocolo de estudio de la hipertensión arterial pulmonar la inyección de quelatos de Gd permite definir la presencia de trombos, detectar áreas de infarto y analizar la perfusión del parénquima pulmonar²⁷.

Corazón

La introducción de los quelatos de Gd extracelular ha aumentado las aplicaciones de la RM en el estudio de la patología cardiovascular. El uso de quelatos de Gd intravenoso permite cuantificar la perfusión del miocardio y detectar las áreas de miocardio viable, mejorar la caracterización de las enfermedades inflamatorias que afectan al miocardio y al pericardio, diferenciar las masas intracavitarias de los trombos y obtener imágenes angiográficas de alta calidad en cualquier plano del espacio, capaces de analizar las anomalías vasculares cardíacas y extracardíacas⁶.

En el estudio de la enfermedad isquémica, la RM es una alternativa razonable a la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) porque su sensibilidad (64-92%) y especificidad (71-100%) es igual e incluso superior a ésta, con la ventaja de que analiza mejor la motilidad miocárdica, la morfología cardíaca y la viabilidad del miocardio²⁸.

Las áreas de hipoperfusión por isquemia en reposo presentarán un realce menor y más tardío que el miocardio normal en las secuencias de perfusión de primer paso (Fig. 3.2). La inyección de dobutamina (estrés farmacológico) estimula la contracción miocárdica y provoca un aumento del consumo de oxígeno que puede poner de manifiesto áreas de isquemia normal en reposo²⁹. El empeoramiento de la contracción miocárdica en las fases sucesivas del estudio tras el estrés farmacológico confirma la presencia de enfermedad arterial coronaria hemodinámicamente significativa.

En la actualidad la RM podría ser la técnica de elección para analizar la viabilidad del miocardio porque es superior a la SPECT, la PET (tomografía por emisión de positrones) y la ecocardiografía de estrés para detectar áreas de isquemia y necrosis subendocárdica⁶.

El realce tardío de la miocardiopatía isquémica implica necrosis irreversible. En un infarto el realce tardío está siempre bien definido, es de localización subendocárdica o transmural y de distribución segmentaria y refleja el territorio irrigado por las arterias coronarias (Fig. 3.3). Si el realce tardío no es subendocárdico, el diagnóstico diferencial debe incluir otras alteraciones miocárdicas no isquémicas.

La cuantificación de la extensión de la cicatriz necrótica ayuda a predecir qué pacientes mejorarán funcionalmente si se repermeabiliza la arteria coronaria causante de la isquemia³⁰.

El realce de las cámaras cardíacas que normalmente se ve en las imágenes tardías tras la administración intravenosa de Gd es útil para demostrar las complicaciones del infarto, como los aneurismas y los trombos intracavitarios (Fig. 3.10), y para diferenciar los trombos del flujo lento o de las neoplasias.

El diagnóstico clínico de la miocarditis y la miocardiopatía inflamatoria es con frecuencia difícil. La administración de quelatos de Gd intravenoso ayuda a establecer el diagnóstico diferencial entre la miocardiopatía isquémica y la miocarditis. A diferencia del realce subendocárdico de la miocardiopatía isquémica, las miocarditis y miocardiopatías inflamatorias se caracterizan por presentar áreas de realce tardío parcheadas y mal definidas, que pueden asociarse a alteraciones de la contractilidad segmentaria por degeneración miocárdica y edema (Fig. 3.11). En las miocardiopatías infiltrativas el realce tardío puede ser transmural y afectar al miocardio del ventrículo derecho⁶.

El realce tardío del miocardio también ayuda a caracterizar las miocardiopatías primarias que se asocian con reemplazamiento fibroso del miocardio. En la miocardiopatía hipertrófica las áreas de realce tardío son confluentes o presentan pequeños focos intramiocárdicos hiperintensos y mal definidos en los segmentos con mayor hipertrofia (Fig. 3.12)³¹. Con menor frecuencia el realce tardío es subendocárdico o subepicárdico o se asocia con defectos de perfusión intramiocárdicos debidos a alteraciones en la microvascularización sin lesiones en las arterias coronarias³². La cuantificación de la extensión del realce tardío en la miocardiopatía hipertrófica puede tener implicaciones pronósticas porque se asocia a una mayor probabilidad de dilatación ventricular progresiva y muerte súbita³³.

La administración de quelatos de Gd intravenoso no suele utilizarse de forma rutinaria en la práctica clínica en el estudio de las arritmias de origen en el ventrículo derecho. Sin embargo artículos recientes sugieren que el uso de quelatos de Gd intravenoso puede demostrar áreas de realce tardío en el miocardio del ventrículo derecho que se correlacionan con la presencia de fibrosis en la biopsia y que podrían utilizarse como un criterio diagnóstico más en el diagnóstico de esta entidad³⁴. Las áreas de realce tardío son transmurales, pueden afectar a ambos ventrículos (Fig. 3.13) y se asocian a movimientos discinéticos del miocardio.

La identificación de áreas de realce subendocárdico o transmural también ayuda a diferenciar la miocardiopatía dilatada secundaria a isquemia de la idiopática. Se considera característico de la miocardiopatía dilatada idiopática el realce tardío intramiocárdico lineal y bien definido por fibrosis segmentaria que aparece en fases más avanzadas de la enfermedad⁶.

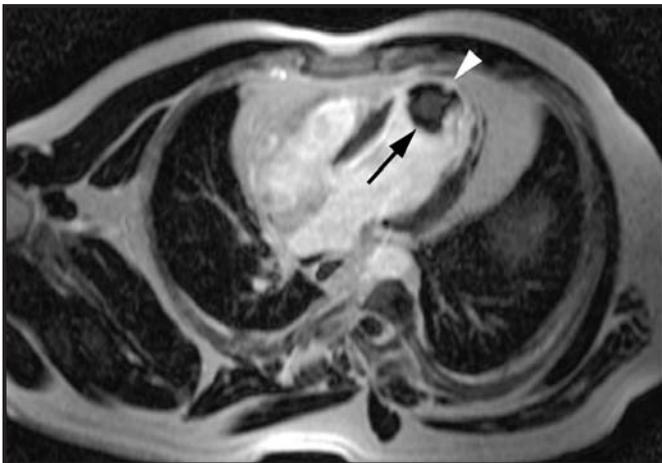


Figura 3.10. Hombre de 46 años con antecedentes de dolor torácico. En la imagen tardía de «miocardio negro» en el plano eje largo horizontal se ve un trombo intracavitario hipointenso (flecha) rodeado de contraste intracavitario y realce transmural del ápex (punta de flecha) por infarto.

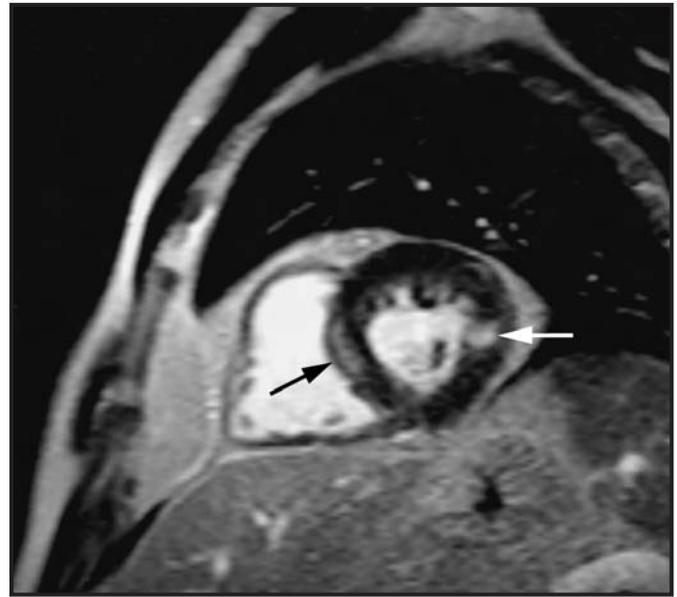


Figura 3.11. Hombre de 50 años con dolor torácico, elevación transitoria del segmento ST en el electrocardiograma y arterias coronarias normales en el cateterismo. La imagen tardía de «miocardio negro» en el plano eje corto muestra áreas parcheadas de realce tardío intramiocárdico (flechas) por miocarditis.



Figura 3.12. Imagen tardía de «miocardio negro» en el plano eje largo horizontal de un paciente con miocardiopatía hipertrófica septal. Se aprecian pequeños focos de realce tardío (flechas) en el tercio medio del septo hipertrófico.

La miocardiopatía no compactada es una enfermedad congénita rara, asociada a disfunción cardíaca global y arritmias atribuidas a isquemia, en la que pueden existir áreas de hipoperfusión y de realce tardío en las trabeculaciones prominentes por fibrosis.

El análisis de los distintos patrones de realce tras la administración intravenosa de quelatos de Gd en las imágenes de perfusión de primer paso y en las de realce tardío, es también muy útil para la caracterización tisular de los tumores cardíacos primarios o metastásicos y para definir mejor sus límites. El realce moderado o intenso es más sugestivo de un proceso maligno, aunque también puede verse en algunos tumores benignos³⁵.

El principal diagnóstico diferencial de un tumor cardíaco es la trombosis intracavitaria. Los trombos son más frecuentes en la aurícula izquierda y habitualmente se asocian con fibrilación auricular o disfunción grave del ventrículo izquierdo. Aunque el análisis de las características de señal

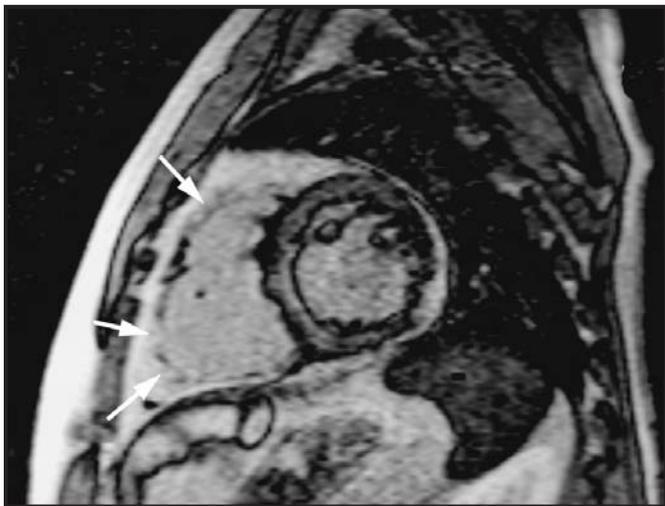


Figura 3.13. Hombre de 47 años diagnosticado de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho basándose en criterios clínicos estandarizados. En la imagen tardía de «miocardio negro» se ven áreas de realce transmural (flechas) en la pared libre e inferior del ventrículo derecho.

del trombo suele ser suficiente para el diagnóstico, la ausencia de realce tras la administración de quelatos de Gd confirma su naturaleza en la mayoría de los casos (Fig. 3.10), ya que sólo los trombos organizados podrían mostrar algún realce periférico⁶.

Mama

La mamografía y la ecografía, junto con la exploración física y la biopsia percutánea, continúan siendo de elección en la detección y caracterización de las lesiones de la mama.

La RM ofrece información adicional, diferente al resto de los métodos diagnósticos, y mejora la precisión diagnóstica en la patología de la mama cuando se realiza en los casos indicados con una técnica de estudio óptima en el momento adecuado del ciclo menstrual y se interpreta teniendo en cuenta la terminología estandarizada.

El empleo de secuencias dinámicas sin y tras la administración de medios de contraste basados en Gd extracelular ha mejorado enormemente la sensibilidad y la especificidad de la RM en la detección y caracterización del carcinoma de mama, en la detección de las recidivas y en el seguimiento de la respuesta al tratamiento^{5, 36}.

En la actualidad la RM de mama dinámica con Gd intravenoso está indicada para detectar multifocalidad y multicentricidad en el carcinoma, diferenciar entre tejido cicatrizal y recidiva tumoral tras el tratamiento, analizar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante al finalizar el tratamiento, detectar el carcinoma de mama en pacientes de alto riesgo por presentar el gen BRCA1 positivo, detectar carcinomas ocultos en pacientes con metástasis de carcinoma de mama demostrado histológicamente y en el estudio de pacientes con carcinoma demostrado en una mama para detectar carcinoma oculto en la mama contralateral³⁷.

La utilidad de la RM para evaluar microcalcificaciones detectadas en la mamografía sin aumento de densidad subyacente es un tema controvertido. Muchos autores no son partidarios de realizar una RM en estos casos, ya que en muchas ocasiones las microcalcificaciones traducen zonas de carcinoma *in situ* o hiperplasia epitelial y estas dos entidades pueden tener un comportamiento similar en la RM. No obstante, cuando hay un aumento de la vascularización alrededor de los conductos comprometidos o el carcinoma ductal *in situ* presenta componente invasivo asociado, la RM con quelatos de Gd intravenoso permite detectar la extensión de la masa tumoral con mayor exactitud que la mamografía.

En los estudios dinámicos de RM de la mama los hallazgos más útiles para la caracterización de las lesiones son el análisis morfológico del realce de la lesión junto con la valoración cualitativa de las variaciones en la intensidad del realce en los dos primeros minutos tras la inyección del Gd y el análisis de las curvas cinéticas de captación del contraste³⁶.

La ausencia de realce de una lesión palpable o sospechosa en la mamografía tiene un alto valor predictivo para benignidad (88-96%), aunque no excluye la posibilidad de un carcinoma *in situ* o invasivo³⁸. Los hallazgos morfológicos de una lesión nodular con mayor valor predictivo positivo para malignidad son el realce periférico espiculado (Fig. 3.4) (84-91%) y el realce periférico en anillo (84%). Otros hallazgos sugestivos de malignidad son el realce heterogéneo y el realce de septos internos.

Los carcinomas de mama también pueden manifestarse como áreas de realce puntiforme, lineal y ductal. Las áreas de realce que siguen una distribución segmentaria y que corresponden a una unidad ductal con el vértice en el pezón y el realce puntiforme agrupado o en racimos tienen también un alto valor predictivo de malignidad³⁶.

Las curvas cinéticas de captación del contraste se utilizan para analizar la intensidad de señal del realce de una lesión durante el tiempo de inyección del Gd. Se han descrito tres tipos de curvas de captación en las que el realce inicial puede ser lento, medio o rápido; y el realce tardío persistente (tipo I), en meseta (tipo II) o con lavado (tipo III). La probabilidad de malignidad de una lesión con una curva de captación tipo I es del 6%, con la de tipo II es del 64% y con la de tipo III es del 87%^{36, 38}.

Abdomen y pelvis

La introducción del uso combinado de estudios dinámicos tras la inyección intravenosa de quelatos de Gd extracelular junto con la adquisición de las secuencias en apnea han mejorado la capacidad de la RM para la detección y caracterización de las lesiones abdominales.

El uso rutinario del Gd en los estudios del abdomen aporta información útil en la caracterización de tumores hepáticos, pancreáticos y renales y en la estadificación de los tumores ováricos, de vejiga, de próstata y uterinos, especialmente de origen en el endometrio.

Hígado

La utilidad de los medios de contraste basados en Gd extracelular en los estudios de RM del hígado es incuestionable y en la actualidad se utilizan de forma rutinaria para detectar y caracterizar lesiones focales y analizar la vascularización hepática²². Incluso algunos autores sugieren que la adquisición de una secuencia dinámica en las fases arterial, portal y de equilibrio es suficiente por sí sola para detectar y caracterizar la mayoría de las lesiones hepáticas focales que tienen algún significado clínico³⁹.

En la fase arterial del estudio dinámico con Gd algunas lesiones hepáticas presentan un realce característico. Los quistes no muestran realce, los hemangiomas pueden presentar realce globular periférico, los adenomas y la hiperplasia nodular focal muestran un realce homogéneo e intenso, el hepatocarcinoma y las metástasis hipervascularizadas presentan un realce intenso heterogéneo (Fig. 3.5) y las metástasis hipovasculares muestran un realce mal definido adyacente a la lesión^{21, 22}. El parénquima hepático también puede mostrar diferentes patrones de realce en la fase arterial. Uno de los más frecuentes es el aumento de señal segmentario y transitorio por el mayor aporte arterial secundario a una compresión o trombosis del flujo venoso portal.

Con la fase venosa portal se consigue el mayor realce del parénquima hepático. Esta fase es útil para demostrar la permeabilidad o la trombosis vascular (Fig. 3.14) y es la fase en la que las lesiones no vascularizadas, como los quistes, o las lesiones hipovasculares, como algunas metástasis o el tejido cicatrizal, son más fáciles de demostrar. Las metástasis hipervascularizadas y algunos tumores hepáticos primarios, como el hepato-



Figura 3.14. Mujer de 67 años trasplantada hepática con recidiva de hepatitis por virus C y trombosis portal y mesentérica que requiere derivación venosa. La reconstrucción coronal del estudio dinámico 3D con administración de gadolinio en la fase venosa portal demuestra, además de la cirrosis y la esplenomegalia, la permeabilidad del eje esplenoportal (punta de flecha) y la derivación entre la vena porta y la gástrica izquierda (flecha).

carcinoma, pueden ser isointensos al parénquima en la fase venosa portal del estudio dinámico con Gd²¹.

En la fase intersticial (parenquimatosa o tardía) el contraste es especialmente intenso en los tejidos edematosos, como los tumores y las áreas de inflamación. El tejido fibroso realza especialmente en esta fase porque se caracteriza por tener un espacio intersticial extracelular amplio y una alta afinidad por el Gd. Esta fase ayuda además a caracterizar las lesiones hepáticas focales. Los quistes mantienen su ausencia de realce, los hemangiomas presentan una progresión centrípeta de su realce globular, los adenomas y la hiperplasia nodular se hacen isointensos al resto del parénquima y la hiperplasia nodular focal puede presentar además un realce de su cicatriz central; las metástasis pueden mostrar un lavado periférico o heterogéneo y algunas metástasis pequeñas y el hepatocarcinoma pueden hacerse isointensos al resto del parénquima, mientras que el hepatocarcinoma presenta un realce de su cápsula periférica. La fase intersticial o de equilibrio también es útil para demostrar metástasis peritoneales, procesos inflamatorios y la extensión de los colangiocarcinomas^{21, 22}. El realce tardío homogéneo en la fase intersticial o de equilibrio es útil para diferenciar el colangiocarcinoma periférico de otros tumores, como el hepatocarcinoma esclerosante, la hiperplasia nodular focal o las metástasis del adenocarcinoma, en los que el realce tardío suele ser heterogéneo. Otros tumores con abundante estroma fibroso, como el hemangioendotelioma epiteloide también pueden mostrar realce tardío homogéneo. La localización periférica de un tumor con realce tardío ayuda al diagnóstico del hemangioendotelioma epiteloide⁴⁰.

En la actualidad no existe consenso sobre cuál es la estrategia óptima para el estudio de las lesiones hepáticas. La técnica utilizada suele depender de las preferencias del clínico, de la disponibilidad de los equipos y de las preferencias del radiólogo. Se han publicado numerosos estudios comparando la sensibilidad y especificidad de diferentes técnicas de imagen en la valoración de las lesiones hepáticas y en la mayoría se concluye que la RM dinámica con Gd extracelular es más sensible y específica que la ecografía, TC, porto-TC y PET⁴¹. A pesar de la importancia de definir cuál es la técnica diagnóstica más apropiada, muchos de esos estudios tienen limitaciones y todavía no existen estudios que comparen adecuadamente la TC multicorte con la RM dinámica²¹.

Páncreas

La fase arterial también es la más importante en los estudios dinámicos del páncreas con quelatos de Gd extracelular. En esta fase el adenocarcinoma ductal realza escasamente comparado con el realce intenso y transitorio del páncreas (Fig. 3.15). Este tumor es prácticamente isointenso al resto de la glándula en la fase portal y totalmente irreconocible en la fase venosa. La sustracción de las imágenes con contraste de las imágenes obtenidas antes de la inyección del Gd facilita la detección de los tumores escasamente vascularizados, como el adenocarcinoma ductal⁴².

El problema de las masas inflamatorias en pacientes con pancreatitis crónica y su diferenciación de un adenocarcinoma es difícil de resolver con las técnicas de imagen actuales. Ambos pueden mostrar un comportamiento similar en los estudios dinámicos con Gd y, aunque algunos autores sugieren que la presencia de una masa pancreática con bordes bien definidos es más característica del adenocarcinoma⁴³, este hallazgo también se ha descrito en las masas inflamatorias con abundante fibrosis⁴⁴.

La mayoría de los tumores neuroendocrinos del páncreas realzan intensamente en la fase arterial del estudio dinámico con Gd. Este hallazgo, unido a la característica hiperintensidad de señal en las secuencias potenciadas en T2, permite diferenciarlos del adenocarcinoma ductal, que típicamente es hipointenso en T2 e hipovascular⁴³.

Aunque algunos autores muestran unos resultados excelentes en la estadificación local e invasión vascular de los tumores pancreáticos estudiados con RM combinada con angio-RM⁴², un grupo de expertos que analizaron la precisión de la TC y la RM en la estadificación del carcinoma de páncreas recomendaron la TC como técnica de estudio inicial⁴⁵. A pesar de que este estudio no es reciente, probablemente la TC multicorte haya mejorado más que la RM en lo que a calidad de imagen se refiere y, por tanto, hasta que este punto se analice de nuevo, parece prudente seguir estas directrices.

La mayor ventaja de los estudios dinámicos con Gd en la RM radica en su excelente resolución de contraste, lo que facilita la detección del tumor en el páncreas, así como su caracterización, especialmente en los casos de lesiones quísticas y tumores neuroendocrinos.

Riñón y vías urinarias

En los estudios renales la RM es una buena alternativa a la TC en pacientes con alguna contraindicación a la administración de contrastes yodados. La fase arterial del estudio dinámico con quelatos de Gd es útil

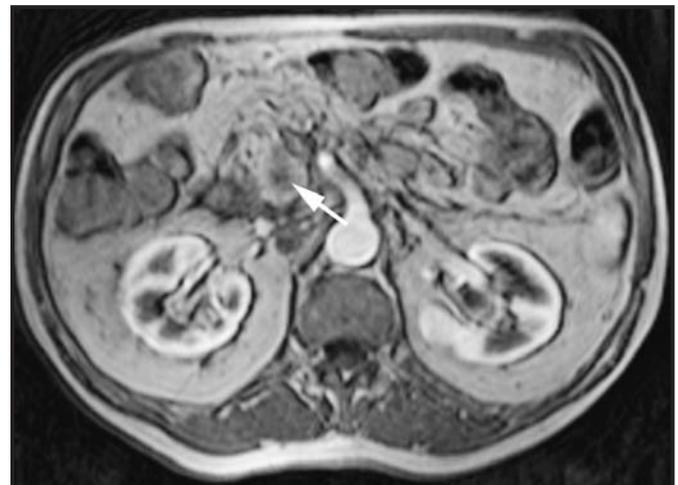


Figura 3.15. La imagen axial del estudio dinámico con quelatos de gadolinio obtenida en la fase arterial demuestra una lesión hipointensa en el proceso uncinado del páncreas (flecha) en un paciente con adenocarcinoma pancreático.

30 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

para analizar la vascularización de los tumores renales, mientras que las fases obtenidas a los 2-4 minutos del comienzo de la inyección del Gd, en las que se produce un realce intenso del tejido medular, son las más útiles para demostrar y caracterizar un tumor renal⁴⁶. En esta fase es también en la que se demuestran con más facilidad los defectos de perfusión producidos por infartos tanto en el riñón nativo como en el trasplantado (Fig. 3.16).

La urografía mediante RM (Fig. 3.6) es también una buena alternativa a la urografía convencional en pacientes con alergia a los contrastes yodados o con deterioro de la función renal y en pacientes pediátricos para evitar la exposición a radiaciones ionizantes y como parte del protocolo de estudio del donante renal vivo⁴⁷. Su mayor limitación es la baja sensibilidad para detectar litiasis.

Pelvis

En la pelvis la inclusión en los protocolos de estudio de secuencias dinámicas con la administración de Gd ha mejorado la precisión de la RM en la caracterización y estadificación de los tumores ginecológicos. El Gd es útil para demostrar proyecciones papilares, nódulos y realce de septos en los tumores ováricos⁴⁸ y sobre todo para analizar la profundidad de la invasión del miometrio por el carcinoma de endometrio (Fig. 3.17)²³.

Musculoesquelético

La utilidad de la RM en el estudio postoperatorio de la patología musculoesquelética es incuestionable. Sin embargo, la incorporación de los quelatos de Gd intravenoso o intraarticular de forma rutinaria en los protocolos de estudio es controvertida y muy dependiente de las preferencias del radiólogo. En general la administración intravenosa de quelatos de Gd se utiliza para definir el grado de necrosis intratumoral tras la quimioterapia (Fig. 3.18)⁴⁹ y puede ser útil para diferenciar un hematoma o un seroma de un absceso o de una recidiva tumoral (Fig. 3.19)⁵⁰.

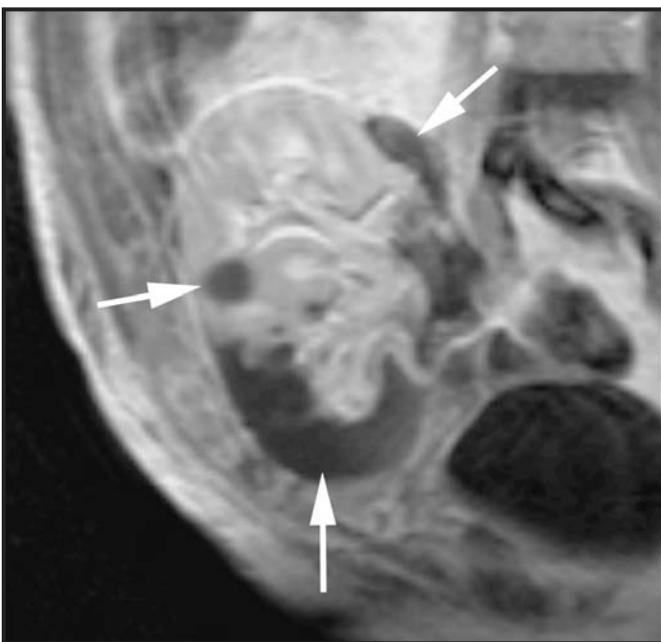


Figura 3.16. Hombre de 51 años trasplantado renal con elevación de la LDH. La imagen coronal SE-T1 obtenida en apnea espiratoria a los 4 minutos de la administración de quelatos de gadolinio, muestra múltiples áreas de perfusión disminuida (flechas) en el polo inferior y en la porción medial del injerto por infartos.

La introducción de la artrografía mediante RM (Fig. 3.7) ha mejorado el diagnóstico de la inestabilidad glenohumeral, la caracterización de las lesiones del complejo fibroarticular triangular de la muñeca, las lesiones del labrum acetabular, las lesiones del menisco operado en la rodilla, las cau-



Figura 3.17. Mujer de 54 años con tumoración uterina. La imagen sagital EG-T1 con supresión de grasa obtenida en la fase de equilibrio tras la administración de gadolinio muestra una gran masa endometrial hipointensa (asteriscos) infiltrando prácticamente todo el miometrio subyacente (flechas).



Figura 3.18. Control tras tratamiento quimioterápico de un sarcoma de Ewing en el húmero izquierdo. En la imagen axial SE-T1 obtenida después de la administración de quelatos de gadolinio se ve el realce en la periferia del tumor (puntas de flecha) por restos de tumoración viable y la ausencia de realce central por necrosis.

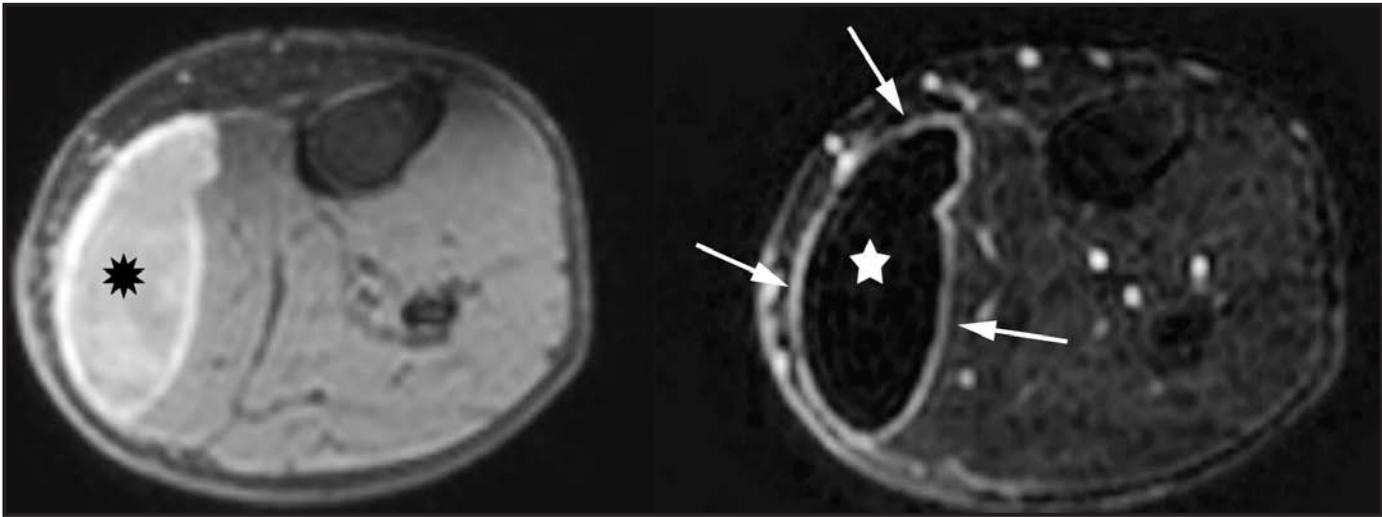


Figura 3.19. Hematoma subagudo en un hombre de 57 años con dolor espontáneo en la pierna izquierda. En las imágenes axiales del estudio dinámico con gadolinio se ve una lesión bien definida en el músculo sóleo izquierdo (asterisco) de señal heterogénea e hiperintensa antes de la administración de gadolinio que presenta un mínimo realce periférico y liso (flechas) y ausencia de realce central (estrella) en la imagen de sustracción obtenida tras la inyección del contraste.

santes del síndrome de atrapamiento del tobillo y la precisión en la localización de cuerpos libres intraarticulares⁹.

El uso de quelatos de Gd intravenoso tiene un papel importante en el estudio con RM de las artropatías infecciosas e inflamatorias, especialmente en la artritis reumatoide. El aumento de la intensidad de señal en la sinovial inflamada es proporcional a la concentración de Gd que se distribuye rápidamente al tejido muy vascularizado⁵¹. Algunos autores sugieren que la RM mejora la sensibilidad en el diagnóstico de las artropatías inflamatorias pero a expensas de una baja especificidad, ya que las erosiones y los quistes subcondrales pueden ser indistinguibles en los estudios de RM sin contraste. Sin embargo, la inclusión en los protocolos de estudio de secuencias potenciadas en T1 tras la administración de Gd aumenta la especificidad de la RM en la valoración de las artropatías inflamatorias porque los quistes no realzan y las erosiones sí⁵².

El diagnóstico de artritis reumatoide en las fases iniciales de la enfermedad es difícil pero de gran importancia para poder conseguir el mayor beneficio terapéutico posible. De forma clásica, el diagnóstico y la evaluación de la actividad de la enfermedad se apoya en la valoración de un conjunto de parámetros clínicos, analíticos y radiológicos. Múltiples publicaciones han demostrado que la RM es útil para demostrar, de manera más precoz que la radiografía convencional, las alteraciones articulares que preceden a las erosiones, como el edema óseo y la sinovitis. Recientemente el grupo de mediciones de resultados en ensayos clínicos en Reumatología (OMERACT) ha desarrollado un método de puntuación semicuantitativo mediante RM para analizar la actividad y el daño estructural de muñecas y articulaciones metacarpofalángicas en pacientes con artritis reumatoide en las fases iniciales de la enfermedad⁵³. A pesar de las ventajas de la RM en la detección precoz y en la cuantificación del daño articular en la artritis reumatoide, las principales desventajas de este método de cuantificación son el alto coste y la baja disponibilidad de la RM en comparación con la radiografía simple, el tiempo más largo del examen y la imposibilidad de analizar muchas articulaciones en un solo estudio.

La utilidad de la RM en la detección, el diagnóstico y la estadificación de los tumores de partes blandas y de las lesiones pseudotumorales es indiscutible. Sin embargo, la utilidad de la administración intravenosa de quelatos de Gd de forma rutinaria en el estudio de los tumores de partes blandas es controvertida. En general la RM con Gd intravenoso aumenta la señal de muchos tumores en las secuencias SE-T1, lo que en algunos

casos es útil para definir los límites entre el tumor y el músculo o el edema y para aportar información sobre la vascularización tumoral⁴⁹. En la actualidad los límites entre el tumor y el músculo pueden definirse con una precisión similar o incluso mayor utilizando secuencias potenciadas en T2⁵⁴; desde el punto de vista práctico diferenciar entre tumor y edema tiene poca importancia porque éste es un proceso reactivo que aparece alrededor de los tumores y se incluye en bloque con la extirpación de la masa tumoral⁵⁵.

El empleo de secuencias tras la administración de Gd intravenoso suele reservarse para casos concretos en los que se va a modificar el manejo del paciente, como en el estudio de los hematomas o para identificar áreas de necrosis en los tumores sólidos. En los hematomas la administración intravenosa de Gd puede demostrar un pequeño nódulo tumoral que haya pasado inadvertido dentro de la hemorragia en las imágenes de RM convencional sin contraste^{49, 50}. La identificación de áreas de necrosis tumoral es importante como guía para la biopsia percutánea y puede ser difícil o imposible utilizando secuencias potenciadas en T2 cuando el tumor es bien delimitado y homogéneamente hiperintenso. El empleo de secuencias tras la administración intravenosa de quelatos de Gd es especialmente útil en estas circunstancias aunque no hay que olvidar que los tumores mixoides o los cartilaginosos pueden realzar poco y simular quistes o lesiones con componentes quísticos. En general, si la lesión está en una localización anatómica accesible al estudio ecográfico, la ecografía es la técnica de elección para diferenciar entre lesiones sólidas y quísticas.

Angiografía tridimensional por resonancia magnética con gadolinio intravenoso

Numerosas publicaciones han demostrado la utilidad de los quelatos de Gd extracelulares en los estudios de angiografía mediante RM. En la actualidad la ARM 3D con Gd intravenoso se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica (Figs. 3.8 y 3.9)⁵⁶. En los estudios de ARM con Gd intravenoso la mayoría de los autores utilizan dosis de 0,2-0,3 mmol/kg administrada en embolada con inyector a una velocidad de al menos 2 ml/s seguida de la inyección en bolo de unos 20 ml de suero salino⁸. El empleo de dosis más altas (30-40 ml) a una velocidad de 2 ml/s o la administración de la dosis en dos fases consecutivas (la mitad de la dosis a una velocidad de 2 ml/s y el resto de la dosis a 1 o 1,5 ml/s) son útiles para obte-

32 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

ner una adecuada valoración del sistema venoso, así como en el estudio del donante renal vivo⁵⁷. El empleo de quelatos de Gd extracelulares I molar, como el gadobutrol (Gadovist®), permite utilizar cantidades menores de las que habitualmente se utilizan con los quelatos de Gd 0,5 molar y proporcionan además un bolo más compacto y por tanto un mayor realce arterial con menor contaminación venosa²⁶.

Las indicaciones actuales de la ARM 3D con Gd intravenoso incluyen el análisis de la anatomía, el tamaño y la posición tanto del origen como de los segmentos más distales de la arteria pulmonar, la valoración de la anatomía compleja de las cardiopatías congénitas, el análisis del número, la localización y el tamaño de las venas pulmonares y de sus ramas para la planificación de la ablación percutánea de focos arritmogénicos, el estudio preoperatorio y el seguimiento postquirúrgico de los aneurismas de aorta, la valoración de la disección aórtica, el diagnóstico y seguimiento de las vasculitis y el diagnóstico de estenosis de arterias renales.

APLICACIONES DISTINTAS A LA RESONANCIA MAGNÉTICA

Se han publicado numerosos artículos sobre la utilidad clínica de los quelatos de Gd extracelular en estudios radiográficos en pacientes con alergia a contrastes yodados o con deterioro de la función renal, pero este uso no se ha generalizado.

Las dosis aprobadas de administración de quelatos de Gd son de hasta 0,3 mmol/kg. En la mayoría de los casos para realizar estudios radiográficos (angiografía o TC) suelen necesitarse dosis mayores de contraste, lo que limita esta utilidad de los quelatos de Gd. Además hay que tener en cuenta que si se administran dosis equivalentes de quelatos de Gd a las que se suelen utilizar de contraste yodado los quelatos de Gd son más nefrotóxicos en pacientes con insuficiencia renal¹².

En circunstancias especiales podrían utilizarse los quelatos de Gd con técnicas radiográficas, siempre a las dosis indicadas, especialmente teniendo en cuenta las últimas publicaciones sobre quelatos de Gd e insuficiencia renal¹³, por lo que probablemente esta utilidad quedaría reservada para casos de alergia a los contrastes yodados y en los que sea imprescindible hacer un estudio de angiografía o una TC. Además, legalmente el Gd sólo está aprobado para su uso en la RM⁵⁸.

RESUMEN

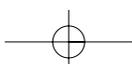
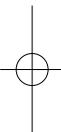
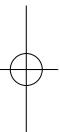
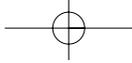
Los medios de contraste basados en Gd de distribución extracelular inespecífica son los que se utilizan con más frecuencia en la práctica clínica diaria. Su utilización está justificada porque permiten mejorar la detección y caracterización de multitud de patologías.

En este capítulo se describen las propiedades, la farmacocinética, el mecanismo de acción, la dosis y el rango de administración de los quelatos de Gd extracelular comercialmente disponibles y se describen los efectos tóxicos más importantes. Se revisan las dosis, las formas de administración y los parámetros de adquisición óptimos en los estudios de tórax, corazón, mama, abdomen, pelvis, musculoesquelético y en los estudios angiográficos. Por último, se detallan las principales aplicaciones clínicas actuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR*. 1984; 142: 619-624.
- Bellin MF, Vasile M, Morel-Precetti S. Currently used non-specific extracellular MR contrast media. *Eur Radiol*. 2003; 13: 2688-2698.
- Horton KM, Bluemke DA, Hruban RH, Soyer P, Fishman EK. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. *Radiographics*. 1999; 19: 431-451.
- Wood ML, Hardy PA. Proton relaxation enhancement. *J Magn Reson Imaging*. 1993; 3: 149-156.
- Rausch DR, Hendrick RE. How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on your 1.5-T system. *Radiographics*. 2006; 26: 1469-1484.
- Edelman RR. Contrast-enhanced MR imaging of the heart: overview of the literature. *Radiology*. 2004; 232: 653-668.
- Nael K, Laub G, Finn JP. Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography of the thoraco-abdominal vessels. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2005; 13: 359-380.
- Lee VS, Martin DJ, Krinsky GA, Rofsky NM. Gadolinium-enhanced MR angiography: artifacts and pitfalls. *AJR*. 2000; 175: 197-205.
- Steinbach LS, Palmer WE, Schweitzer ME. Special focus session. MR arthrography. *Radiographics*. 2002; 22: 1223-1246.
- Kirchin MA, Runge VM. Contrast agents for magnetic resonance imaging: safety update. *Top Magn Reson Imaging*. 2003; 14: 426-435.
- Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 10: 477-484.
- Thomsen HS. Gadolinium-based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses. *Eur Radiol*. 2004; 14: 1654-1656.
- US Food and Drug Administration. Public health advisory: Gadolinium-containing contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI): Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance. 8 de junio, 2006. En: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm.
- Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005; 15: 1234-1240.
- Trattinig S, Pinker K, Ba-Ssalamah A, Nobauer-Huhmann IM. The optimal use of contrast agents at high field MRI. *Eur Radiol*. 2006; 16: 1280-1287.
- Kono R, Fujimoto K, Terasaki H, y cols. Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions. *AJR*. 2007; 188: 26-36.
- Wilke NM, Jerosch-Herold M, Zenovich A, Stillman AE. Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging: clinical validation and future applications. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 10: 676-685.
- Kim RJ, Shah DJ, Judd RM. How we perform delayed enhancement imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003; 5: 505-514.
- Desai MY, Gupta S, Bomma C, y cols. The apparent inversion time for optimal delayed enhancement magnetic resonance imaging differs between the right and left ventricles. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005; 7: 475-479.
- Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Kopans DB, Garrido L. Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. *Breast J*. 2005; 11: 236-241.
- Semelka RC, Helmlinger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology*. 2001; 218: 27-38.
- Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics*. 2006; 26: 1621-1636.
- Nolte-Ernsting CC, Staatz G, Tacke J, Gunther RW. MR urography today. *Abdom Imaging*. 2003; 28: 191-209.
- Saez F, Urresola A, Larena JA, y cols. Endometrial carcinoma: assessment of myometrial invasion with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2000; 12: 460-466.
- Alley MT, Shifrin RY, Pelc NJ, Herfkens RJ. Ultrafast contrast-enhanced three-dimensional MR angiography: state of the art. *Radiographics*. 1998; 18: 273-285.
- Tombach B. Whole-body CE-MRA with Gadovist. *Eur Radiol*. 2004; 14 (suppl. 5): M26-M27.
- Ohno Y, Hatabu H, Murase K, y cols. Primary pulmonary hypertension: 3D dynamic perfusion MRI for quantitative analysis of regional pulmonary perfusion. *AJR*. 2007; 188: 48-56.
- Keijer JT, Van Rossum AC, Van Eenige MJ, y cols. Magnetic resonance imaging of regional myocardial perfusion in patients with single-vessel coronary artery disease: quantitative comparison with 201 Thallium-SPECT and coronary angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2000; 11: 607-615.

29. Barkhausen J, Hunold P, Jochims M, Debatin JF. Imaging of myocardial perfusion with magnetic resonance. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 19: 750-757.
30. Sandstede JJ, Lipke C, Beer M, y cols. Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional myocardium on MR imaging: use in the prediction of myocardial viability. *AJR*. 2000; 174: 1737-1740.
31. Bogaert J, Goldstein M, Tannouri F, Golzarian J, Dymarkowski S. Original report. Late myocardial enhancement in hypertrophic cardiomyopathy with contrast-enhanced MR imaging. *AJR*. 2003; 180: 981-985.
32. Soler R, Rodríguez E, Monserrat L, Méndez C, Martínez C. Magnetic resonance imaging of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: relationship with left ventricular perfusion and contractile function. *J Comput Assist Tomogr*. 2006; 30: 412-420.
33. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, y cols. Clinical significance of late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 15-23.
34. Hunold P, Wieneke H, Bruder O, y cols. Late enhancement: a new feature in MRI of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005; 7: 649-655.
35. Hoffmann U, Globits S, Schima W, y cols. Usefulness of magnetic resonance imaging of cardiac and paracardiac masses. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 890-895.
36. Macura KJ, Ouwkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics*. 2006; 26: 1719-1734.
37. American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. En: Practice guideline and technical standards, 2005. Reston, Va: American College of Radiology; 2005. p. 341-346.
38. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, y cols. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*. 2006; 238: 42-53.
39. Coulam CH, Chan FP, Li KC. Can a multiphasic contrast-enhanced three-dimensional fast spoiled gradient-recalled echo sequence be sufficient for liver MR imaging? *AJR*. 2002; 178: 335-341.
40. Peterson MS, Murakami T, Baron RL. MR imaging patterns of gadolinium retention within liver neoplasms. *Abdom Imaging*. 1998; 23: 592-599.
41. Hussain SM, Semelka RC. Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin North Am*. 2005; 43: 929-947.
42. López Hanninen E, Amthauer H, Hosten N, y cols. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology*. 2002; 224: 34-41.
43. Pamuklar E. MR imaging of the pancreas. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2005; 13: 313-330.
44. Kim T, Murakami T, Takamura M, y cols. Pancreatic mass due to chronic pancreatitis: correlation of CT and MR imaging features with pathologic findings. *AJR*. 2001; 177: 367-371.
45. Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, y cols. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of respectability - report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1995; 195: 327-332.
46. Ho VB, Allen SF, Hood MN, Choyke PL. Renal masses: quantitative assessment of enhancement with dynamic MR imaging. *Radiology*. 2002; 224:695-700.
47. Israel GM, Lee VS, Edey M, y cols. Comprehensive MR imaging in the preoperative evaluation of living donor candidates for laparoscopic nephrectomy: initial experience. *Radiology*. 2002; 225: 427-432.
48. Hricak H, Chen M, Coakley FV, y cols. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging--multivariate analysis. *Radiology*. 2000; 214: 39-46.
49. Kransdorf MJ. The use of gadolinium in the MR evaluation of musculoskeletal tumors. *Top Magn Reson Imaging*. 1996; 8: 15-23.
50. Kransdorf MJ, Murphey MD. Soft tissue tumors: post-treatment imaging. *Radiol Clin North Am*. 2006; 44: 463-472.
51. McQueen FM. Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39: 700-706.
52. Gubler FM, Algra PR, Maas M, Dijkstra PF, Falke TH. Gadolinium-DPTA enhanced magnetic resonance imaging of bone cysts in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993; 520: 716-719.
53. Lassere M, McQueen F, Ostergaard M, y cols. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 3: an international multicenter reliability study using the RA-MRI Score. *J Rheumatol*. 2003; 30: 1366-1375.
54. Benedikt RA, Jelinek JS, Kransdorf MJ, Moser RP, Berrey BH. MR imaging of soft-tissue masses: role of gadopentetate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging*. 1994; 4: 485-490.
55. McDonald DJ. Limb-salvage surgery for treatment of sarcomas of the extremities. *AJR*. 1994; 163: 509-513.
56. Prince MR, Meaney JF. Expanding role of MR angiography in clinical practice. *Eur Radiol*. 2006; 16 (suppl. 2): B3-B8.
57. McGuigan EA, Sears ST, Corse WR, Ho VB. MR angiography of the abdominal aorta. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2005; 13: 65-89.
58. Thomsen HS, Almén T, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol*. 2002; 12: 2600-2605.



4

Medios de contraste de distribución intracelular y mixta

Julío Martín Martínez y Anna Darnell Martín

INTRODUCCIÓN

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, especialmente 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^{1, 2}.

Los estudios hepáticos dinámicos tradicionales con contraste inespecífico extracelular basado en gadolinio proporcionan el mayor grado de sensibilidad diagnóstica entre las diferentes modalidades de técnicas de imagen, sobre todo cuando se añaden a la información que aportan las secuencias potenciadas en T1 y T2. Aun así, ciertas lesiones focales hepáticas pueden ser difíciles de diagnosticar y hay que recurrir a otros agentes de contraste. Los medios de contraste específicos que son captados por las células hepáticas, bien por las células de Kupffer, bien por los propios hepatocitos, son un ejemplo. En el hígado los contrastes paramagnéticos de distribución específica intracelular y los de distribución mixta, intra y extracelular, aportan en la RM datos para un mejor entendimiento de las características internas de ciertas lesiones focales y mejoran 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 funcionamiento de la célula hepática.

En general los medios de contraste paramagnéticos utilizados en la RM principalmente con secuencias potenciadas en T1 pueden ser de distribu-

ción extracelular (quelatos de gadolinio), intracelular (basados en mangafodipir trisódico [Mn-DPDP]) y mixtos, tanto extra como intracelular (basados en otros quelantes del gadolinio, como el gadoxetato disódico [Gd-EOB-DTPA] y el gadobenato de dimeglumina [Gd-BOPTA]) (Tabla 4.1).

En lo que se refiere a la patología abdominal, tanto los contrastes intracelulares como los de tipo mixto tienen su mayor aplicación en el estudio de las patologías hepática y 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 la patología hepatobiliar.

MEDIOS DE CONTRASTE ESPECÍFICOS DE DISTRIBUCIÓN INTRACELULAR HEPÁTICA

Mangafodipir trisódico

El Mn-DPDP (Teslascan®, GE Healthcare Bioscience) es un contraste paramagnético de distribución específica intracelular, principalmente hepática, y de eliminación biliar. El mangafodipir es un quelato que contiene dos partes: el metal manganeso (Mn^{2+}), el cual tiene propiedades paramagnéticas y es el 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 aclaramiento de la sangre es rápida; se capta preferentemente por el parénqui-

TABLA 4.1
Relación de los distintos agentes de contraste positivos en la resonancia magnética

Contrastes positivos en la resonancia magnética	Dinámico	Fase celular
Extracelulares:		
Gadopentetato de dimeglumina; Gd-DTPA (Magnevist®, Schering)	Sí	No
Gadoteridol; Gd-HP-DO3A (ProHance®, Bracco)	Sí	No
Gadodiamida; Gd-DTPA-BMA (Omniscan®, GE Healthcare)	Sí	No
Gadoterate meglumina; Gd-DOTA (Dotarem®, Guerbet)	Sí	No
Gadobutrol; Gd-BT-DO3A (Gadovist®, Schering)	Sí	No
Intracelulares (hepatobiliar):		
Mangafodipir trisódico; Mn-DPDP (Teslascan®, GE Healthcare)	No	15-20 minutos
Mixtos (extracelular/hepatobiliar):		
Gadoxetato disódico; Gd-EOB-DTPA (Primovist®, Schering)	Sí	15-20 minutos
Gadobenato de dimeglumina; Gd-BOPTA (Multihance®, Bracco)	Sí	60 minutos

36 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

ma hepático normal, seguido por el páncreas y los riñones. De esta forma puede esperarse un aumento del contraste entre la señal del tejido normal y cualquier lesión, lo que comporta una mejor detección de las posibles lesiones focales en estos órganos.

El efecto del mangafodipir es acortar el tiempo de relajación longitudinal T1 de los tejidos produciendo un incremento de la intensidad de la señal obtenida en los estudios de RM tanto en el parénquima hepático normal como en el páncreas, las adrenales y la cortical de los riñones.

El Mn-DPDP se metaboliza (desfosforilado) y los iones manganeso se liberan del ligando fodipir por intercambio con el zinc plasmático después de su administración intravenosa. El manganeso y el ligando fodipir tienen farmacocinéticas diferentes y se eliminan por vías distintas. La vida media plasmática del manganeso es de 20 minutos. El realce parenquimatoso permanece casi en máximos durante aproximadamente 4 horas después del final de la administración del contraste.

Tras su metabolismo, la mayoría del ligando fodipir se excreta en la orina en un período de 24 horas. Alrededor de un 15-20% del manganeso se elimina en la orina dentro de las primeras 24 horas. Sin embargo, 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, aunque puede administrarse más rápido (hasta 1 ml/s). La potenciación máxima del parénquima hepático en T1 se alcanza entre los 15 y los 20 minutos después del inicio de la inyección y dura aproximadamente 4 horas, lo que proporciona un amplio período de adquisición de las imágenes. Para el estudio de las lesiones hepáticas focales, tanto en lo que respecta a la detección 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. Las características del Mn-DPDP, tanto por su perfusión lenta en vena como por su escasa presencia en el espacio extravascular, desafortunadamente impiden que pueda utilizarse en estudios dinámicos de forma similar a los contrastes extracelulares inespecíficos. 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 detección ya que no se detectan nuevas lesiones, pero pueden ser de cierta ayuda en la caracterización de las mismas³.

Estudio de lesiones hepáticas y de la vía biliar

La captación del Mn-DPDP por el hepatocito y su posterior transporte a la vía biliar hace que pueda ser utilizado con dos finalidades principales: en el estudio de la detección y caracterización de las lesiones hepáticas focales y en el anatómico y funcional de la vía biliar. La aplicación del Mn-DPDP en el estudio de las lesiones focales hepáticas, tanto para su detección como para su caracterización, ha sido ampliamente descrita en la bibliografía con diferentes resultados^{3, 4-14}. Su utilización se basa en que aquellas lesiones que carecen de células hepáticas no captarán el medio de contraste, apareciendo por lo tanto hipointensas en las secuencias potenciadas en T1 respecto al parénquima hepático sano, que sí captará 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 aumento del contraste hígado-lesión que mejora la detección de las lesiones de naturaleza no hepatocitaria ya que no captan el contraste⁹ (Fig. 4.1).

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 con ciertas neoplasias, como la colorrectal, como paso previo a la cirugía. Sin embargo, la TC puede tener limitaciones en la valoración selectiva del hígado, sobre todo en la detección de las lesiones de pequeño tamaño. En el diagnóstico de las metástasis hepáticas, particularmente en la caracterización de las mismas y en su diferenciación con otras lesiones que tienen una alta incidencia en la población general, como el hemangioma hepático, se acepta que la RM con contraste extracelular es la técnica de imagen de elección.

Para mejorar la detección y la caracterización de las metástasis hepáticas en los estudios de RM se pueden utilizar diferentes medios de contraste: quelatos de gadolinio extracelulares inespecíficos, compuestos de óxido de hierro, quelatos de manganeso (Mn-DPDP) o, más recientemente, contrastes de distribución mixta extra e intracelular.

Algunas publicaciones recientes no han demostrado diferencias significativas entre la utilización de RM con contraste específico celular hepático (Mn-DPDP) y la TC helicoidal para la detección de lesiones focales hepáticas en pacientes con carcinoma colorrectal. Sin embargo, la RM con Mn-DPDP parece ser superior a la TC en la caracterización de dichas lesiones, sobre todo si son de pequeño tamaño^{9, 14} (Figs. 4.1 y 4.2). Uno de los signos que aparece con frecuencia en las metástasis hepáticas tras la administración de Mn-DPDP en la RM es el realce periférico en forma de anillo. Este anillo periférico hiperintenso que se ve en algunas metástasis en las imágenes postcontraste se atribuye a dos causas:

- 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.
- 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 signifi-

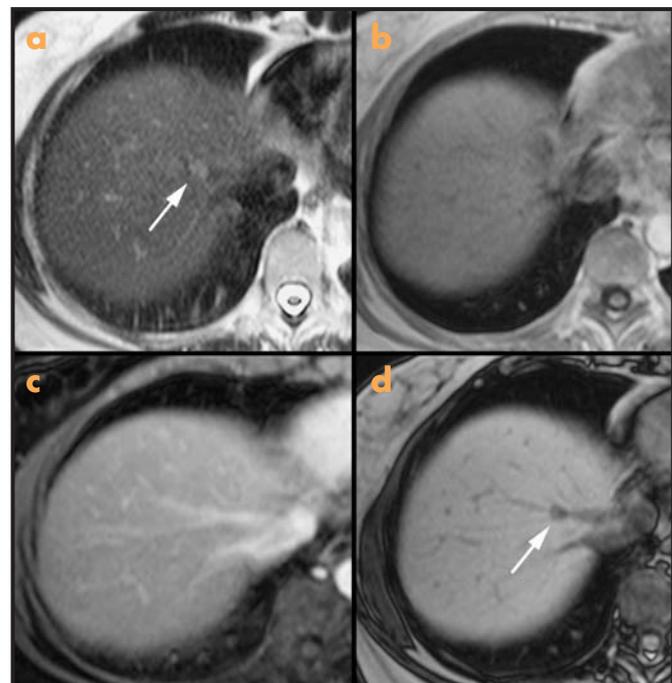


Figura 4.1. Pequeña metástasis hepática en un paciente con neoplasia de colon. La lesión se ve con mucha dificultad en la imagen T2 (flecha) (a) y prácticamente no es detectable ni en la imagen en T1 ni en la imagen con contraste extracelular (Gd-DPTA) en la fase portal (b y c). La lesión se aprecia con mucha claridad tras administración de Mn-DPDP (flecha) (d).

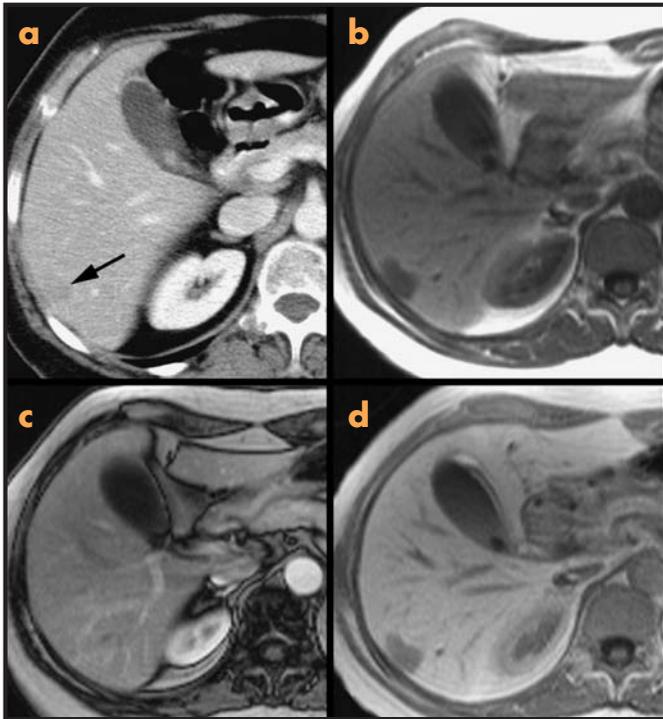


Figura 4.2. Metástasis hepática en una paciente con neoplasia de mama. a) Imagen de TC en la que se ve una lesión con mucha dificultad (flecha). b) Imagen de RM potenciada en T1 en la que se ve la lesión con mucha claridad. c) Después de la inyección de Gd-DTPA la lesión no se detecta debido a una relativa hipervascularización que hace que sea isointensa con el resto del hígado. d) Imagen obtenida tras la administración de Mn-DPDP que muestra una lesión que no capta contraste, lo que confirma su naturaleza no hepatocitaria.

cativa respecto a las imágenes a los 20 minutos postcontraste (Fig. 4.3). El realce periférico en forma de anillo no es sin embargo exclusivo de las metástasis; se puede observar también en otras lesiones, como hemangiomas y abscesos. No se ha demostrado captación periférica en anillo en el hepatocarcinoma (HC)³. Al contrario, la cápsula del HC, al carecer de hepatocitos, suele mostrarse hipointensa, contrastando con la captación del contraste en el interior del tumor. Estudios comparativos recientes utilizando Mn-DPDP y contraste específico celular del sistema reticuloendotelial (como el ferucarbotran, Resovist®) en pacientes con neoplasia colorectal no han demostrado diferencias significativas en la detección ni en la caracterización de las metástasis hepáticas¹². En nuestra experiencia, el uso de Mn-DPDP es útil para la detección y, sobre todo, para la caracterización de algunas lesiones hepáticas cuando tanto la TC como la RM con contraste extracelular inespecífico no consiguen establecer un diagnóstico determinado (Figs. 4.1 y 4.2).

Por otra parte, además de una mejora en la detectabilidad de las lesiones focales hepáticas, el 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 relacionada con la funcionalidad de los hepatocitos. Las lesiones benignas y las malignas de origen hepatocelular y bien diferenciadas muestran captación del contraste en diferentes grados, lo que es indicativo de la existencia de hepatocitos funcionantes¹³.

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 funcionantes por unidad de volumen. La cicatriz central permanece hipointensa, reflejando así la carencia de células hepáticas en su constitución

(Fig. 4.4). El Mn-DPDP puede ser de mucha utilidad en pacientes oncológicos en los que, tras un estudio dinámico con contraste inespecífico de distribución extracelular, se plantea el diagnóstico entre metástasis hipervasculares y una lesión hepatocelular, como la HNF, el adenoma hepático o el HC (Figs. 4.3 y 4.5).

Publicaciones más recientes han indicado que los estudios hepáticos con Mn-DPDP pueden ser también útiles para diferenciar entre adenoma o HC y las lesiones «no quirúrgicas», como la HNF o los nódulos de regeneración (NR)¹³.

La captación de Mn-DPDP en los HC 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 la captación, que resulta 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. Coffin y cols.⁵ no demostraron captación de contraste específico hepatocitario en los NR, a pesar de contener hepatocitos funcionantes. Igualmente, no se encontró ninguna diferencia en la captación del contraste entre los HC bien diferenciados, grados I y II, y los pobremente diferenciados⁵. Por lo tanto, debido a que tanto las lesiones benignas hepatocelulares (HNF, adenoma y NR) como las lesiones malignas de estirpe hepatocelular (HC) pueden captar Mn-DPDP, la captación del mismo no puede utilizarse como parámetro preciso para diferenciar unas de otras; se deben valorar también la apariencia en secuencias no contrastadas T1 y T2 y la semiología con otros contrastes^{3,5}.

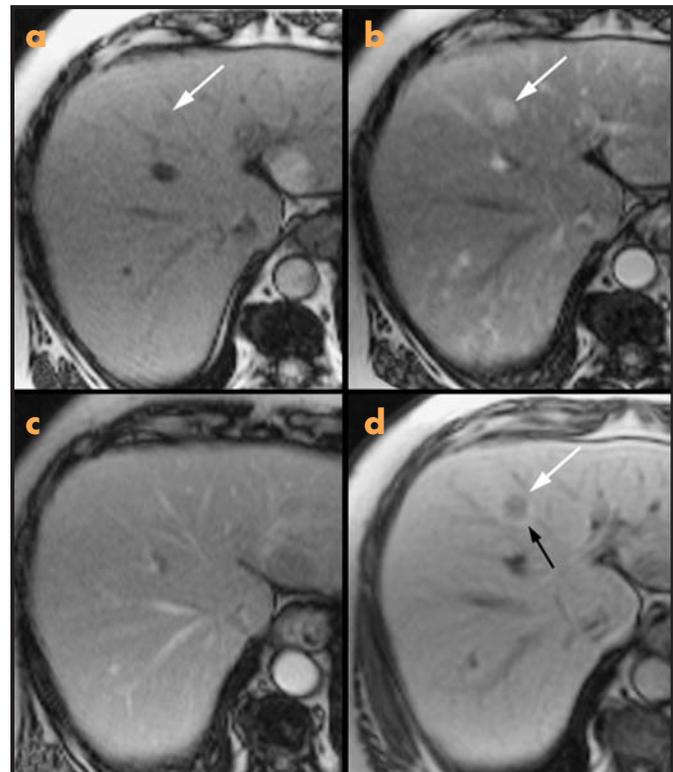


Figura 4.3. Metástasis hepática hipervascolar en un paciente con neoplasia de mama (flechas en a, b, d). a) Imagen de RM en T1 que muestra una pequeña lesión nodular ligeramente hipointensa en el segmento IV. b) La lesión capta intensamente en la fase arterial tras la administración de contraste extracelular (Gd-DTPA) y se hace isointensa en la fase portal-venosa (c). d) Imagen tras la administración de Mn-DPDP que muestra claramente una lesión que no capta contraste, lo que indica su naturaleza no hepatocitaria. Se observa un anillo de realce periférico (flecha negra).

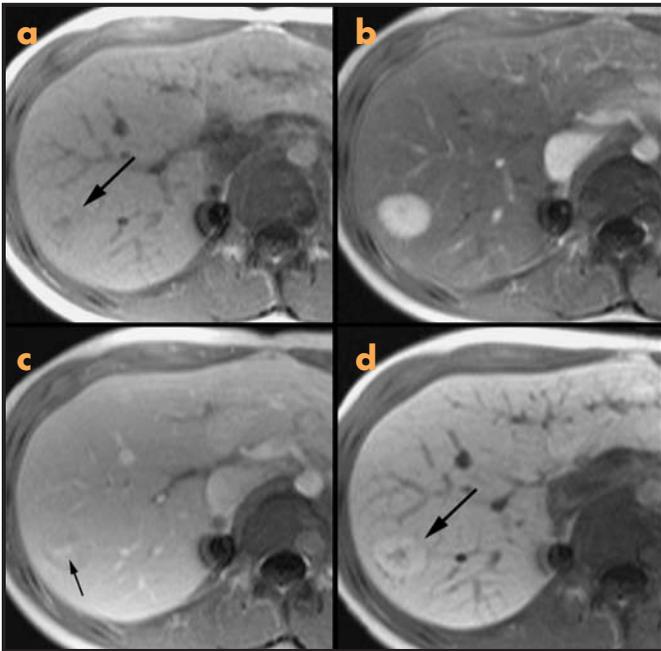


Figura 4.4. Hiperplasia nodular focal típica. a) Imagen del hígado en T1 que muestra una lesión isointensa difícil de visualizar (flecha). b) La imagen en la fase arterial tras la administración de contraste extracelular (Gd-DTPA) muestra una lesión intensamente hipervascular y homogénea de forma global. c) En la fase venosa se ve un lavado de la lesión que queda muy ligeramente hipointensa respecto al parénquima hepático y una cicatriz central hiperintensa (flecha). d) Imagen de RM tras la administración de Mn-DPDP en la que se observa el parénquima hepático globalmente aumentado de intensidad por la captación del contraste por los hepatocitos. La lesión capta de forma global algo más que el hígado, lo que demuestra su naturaleza hepatocitaria (flecha). La cicatriz central, al carecer de hepatocitos, permanece hipocaptante.

Dos de los signos mayores del HC son la cápsula tumoral y el patrón en mosaico con presencia de compartimentos de diferente señal, en ocasiones con 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 la fase de equilibrio realizados con contraste extracelular inespecífico al difundir este contraste a los espacios extravasculares extracelulares. 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 (Figs. 4.6-4.8). En nuestra experiencia, gran parte de los HC captan Mn-DPDP sin que hayamos demostrado una clara correlación entre el grado de captación tumoral y el de diferenciación celular (Figs. 4.7 y 4.8).

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 sólo basándose en la captación de Mn-DPDP¹³.

Una vez captado por la célula hepática, el 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. Por ello también representa una excelente herramienta para detectar fugas de bilis tras traumatismos o lesiones iatrogénicas por cirugía de la vía biliar, sobre todo después de colecistectomía por laparoscopia¹⁵⁻²².

Publicaciones recientes comparando secuencias 3D potenciadas en T1 obtenidas tras la administración de Mn-DPDP con secuencias de RM colangiografía convencionales potenciadas en T2 han demostrado que las secuencias volumétricas 3D con Mn-DPDP son superiores a las conven-

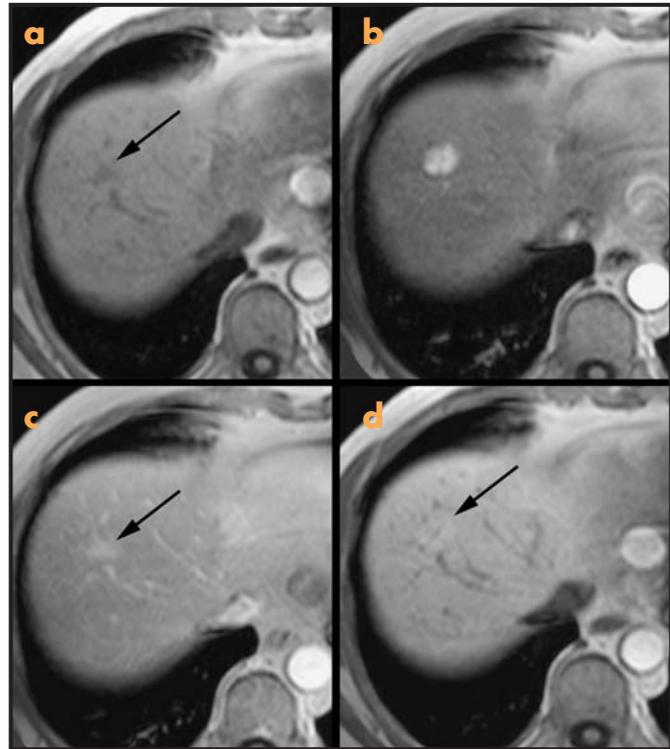


Figura 4.5. Hiperplasia nodular focal (no confirmada) en un paciente con sospecha de metástasis hipervascular (flechas en a, c y d). a-c) Pequeña lesión ligeramente hipointensa en T1 en la cúpula hepática que capta intensamente el contraste extracelular (Gd-DTPA) en la fase arterial y queda mínimamente hiperintensa en la fase venosa. Se planteó el diagnóstico diferencial entre metástasis hipervascular e hiperplasia nodular focal. d) Imagen tras la administración de Mn-DPDP en la que se ve la lesión que capta mínimamente el contraste, lo que indica una lesión hepatocelular no metastásica.

cionales 2D potenciadas en T2 para demostrar e identificar las variantes anatómicas de la vía biliar¹⁸. 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 potenciadas en T2¹⁸. La visualización de un mapa de la vía biliar es fundamental cuando se planifica un trasplante hepático del lóbulo hepático derecho desde un donante vivo. El trasplante del lóbulo derecho procedente de un donante vivo se ha convertido en una de las alternativas cada vez más utilizada ante la carencia de hígados enteros 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 fugas biliares y estenosis. La utilización del Mn-DPDP con secuencias 3D potenciadas en T1, añadidas a las secuencias T2 de colangiografía, ha permitido una mejor valoración y detección de ciertas variantes anatómicas de la vía biliar, sobre todo en lo que se refiere a la vía biliar intrahepática derecha¹⁸.

Además de la obtención de imágenes de alta calidad de la anatomía de la vía biliar, el Mn-DPDP puede detectar fugas de bilis y lesiones de la propia vía biliar en los pacientes que han sido sometidos a cirugía biliar laparoscópica, preferentemente colecistectomías^{16,22}. La sospecha de fuga de bilis puede evaluarse con ecografía o TC, pero ambas técnicas de imagen descubren únicamente la presencia de líquido, preferentemente en situación perihepática, pero no determinan sus características. En los casos de fuga de bilis por lesión de la vía biliar se observa tras la administración de Mn-DPDP el líquido hiperintenso en las secuencias potenciadas en T1 en

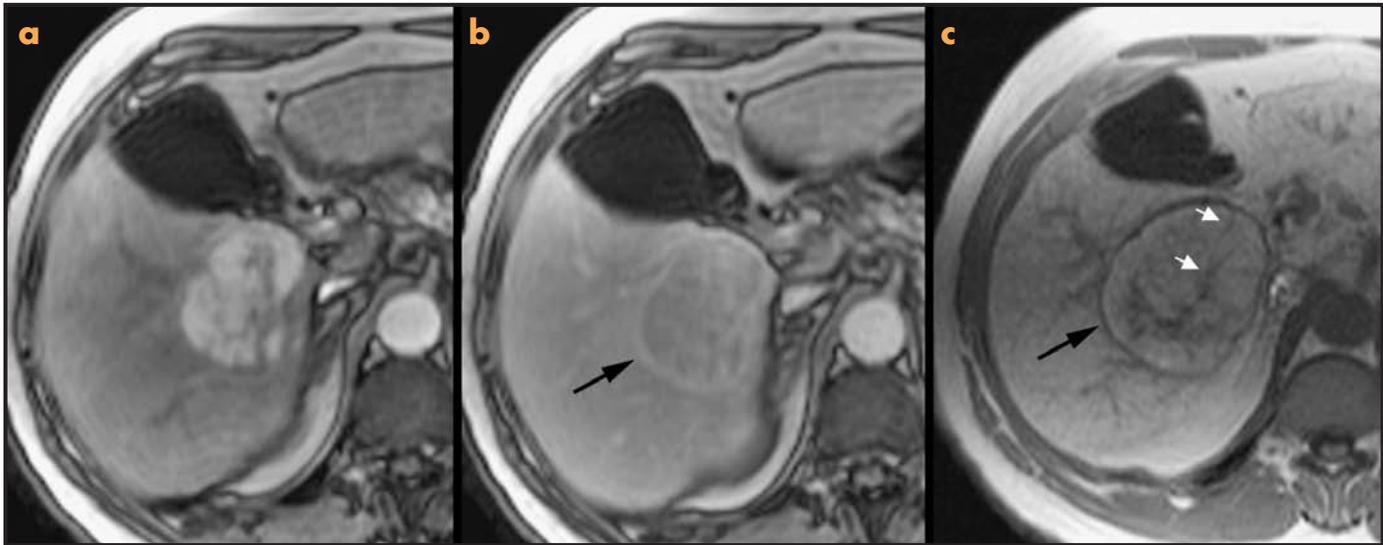


Figura 4.6. Hepatocarcinoma capsulado con septos intratumorales. a) Tumoración hepática hipointensa en secuencia T1 (no mostrada) que tras la administración de contraste extracelular (Gd-DTPA) muestra una hipercaptación en la fase arterial. b) Fase venosa donde se observa claramente la cápsula tumoral (flecha). c) Imagen tras la administración de Mn-DPDP que muestra una cápsula hipointensa (flecha negra) y algunos septos intratumorales igualmente hipointensos (flechas blancas).

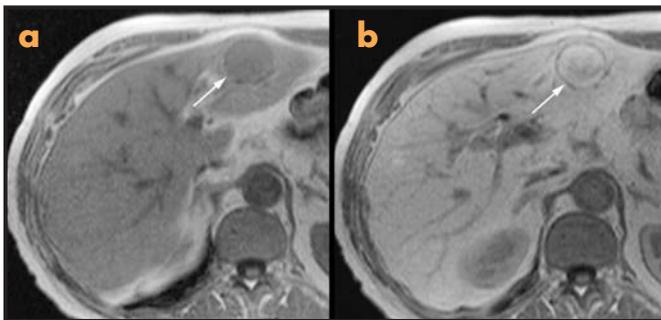


Figura 4.7. Hepatocarcinoma capsulado pobremente diferenciado. a) Imagen en T1 que muestra una lesión nodular isointensa con cápsula (flecha). b) Tras la administración de Mn-DPDP la cápsula se identifica hipointensa con mayor claridad (flecha). El tumor capta contraste de forma muy similar al parénquima hepático.

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 (Fig. 4.9).

MEDIOS DE CONTRASTE DE DISTRIBUCIÓN MIXTA; EXTRACELULAR E INTRACELULAR

Hepática

Gadobenoato de dimeglumina

El Gd-BOPTA o ácido gadobénico (Multihance®, Bracco & Rovi) fue el primer medio de contraste de uso clínico basado en gadolinio que combinaba las propiedades de los contrastes inespecíficos extracelulares y las de los contrastes específicos intracelulares en una misma molécula²³⁻²⁷. Su uso en Europa fue autorizado en 1998 y desde entonces se puede utilizar para los estudios con RM.

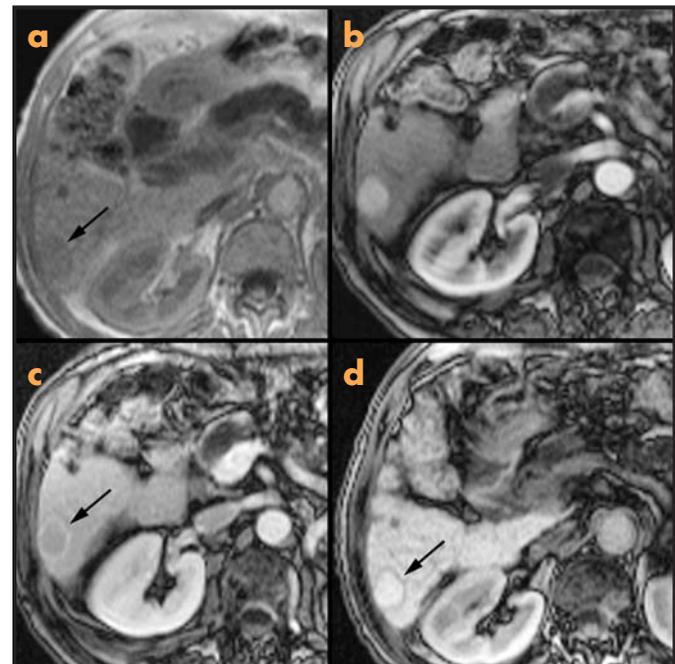


Figura 4.8. Hepatocarcinoma capsulado bien diferenciado (flecha en a y c). a-c) Pequeño hepatocarcinoma hipervasculoso en el segmento VI con una cápsula hiperintensa tras la administración de Gd-DTPA que rodea toda la lesión. d) Tras la administración de Mn-DPDP la cápsula se identifica hipointensa con mayor claridad (flecha). El tumor capta contraste de forma ligeramente superior al parénquima hepático.

La molécula de Gd-BOPTA incluye un grupo benciloximetilo, cuya estructura lipofílica es responsable de las siguientes características:

- Interacción débil y reversible con las proteínas plasmáticas, lo que conlleva un aumento de la relajatividad T1.
- Una vía de eliminación doble, a través de la orina fundamentalmente y en menor proporción por la bilis.

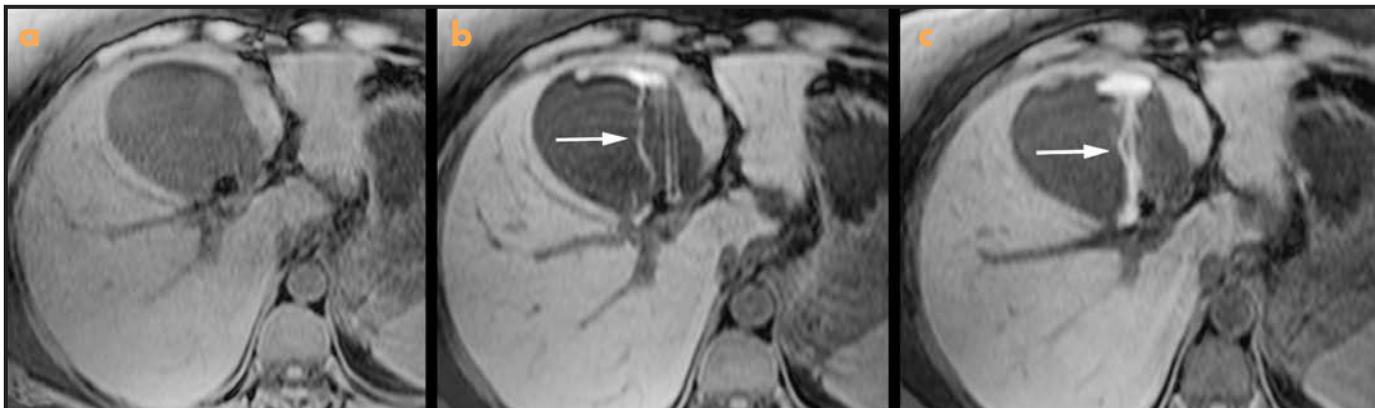


Figura 4.9. Fuga de bilis tras una colecistectomía laparoscópica. a) Colección líquida en el lecho vesicular tras una colecistectomía por laparoscopia. b-c) Demostración de fuga de bilis en dos tiempos de la misma exploración (flechas) que confirma que la colección líquida corresponde a un biloma.

La eliminación biliar es en último término la responsable del incremento de la señal del parénquima hepático en las imágenes retardadas. Así pues, el Gd-BOPTA es un agente de contraste mixto basado en un quelato de gadolinio que presenta una distribución fundamentalmente extracelular con 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 contraste es captado por los hepatocitos y excretado por la bilis y es el responsable del incremento de la señal del hígado en las imágenes tardías, como las 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 por qué el Gd-BOPTA puede incrementar significativamente la señal hepática a pesar de que su excreción por la vía hepatobiliar 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 (fases arterial, portal y venosa) de forma similar a los obtenidos con los contrastes inespecíficos extracelulares y estudios tardíos en la fase celular similares a los obtenidos con contrastes específicos celulares, como el Mn-DPDP.

La administración de Gd-BOPTA se hace por vía intravenosa en embolada rápida a unos 2 ml/s seguida de un empuje con suero fisiológico, aunque también puede administrarse en inyección lenta a unos 10 ml/minuto. La dosis recomendada en los estudios hepáticos es 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 potenciadas en T1 tras su administración en bolo y obtenidas en las fases arterial, portal y venosa, de forma similar a lo que se hace con los contrastes extracelulares, seguido de imágenes tardías obtenidas al menos a la hora de la inyección. Aunque la máxima intensidad de señal del parénquima hepático se alcanza aproximadamente al cabo de 1 hora de la inyección del contraste, el realce del hígado permanece siendo máximo durante un período de aproximadamente 2 horas, lo que permite una amplia ventana temporal para la obtención de las imágenes en la 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 hepatobiliar hace que pueda ser aprovechado tardíamente al cabo de 1 hora de la inyección para obtener

imágenes en la fase de captación celular hepática y también para los 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 tardíos aumenta la detectabilidad de las lesiones focales hepáticas y ayuda a la caracterización de las mismas. En el estudio clínico multicéntrico en fase III publicado por Petersein y cols.²⁸ se concluye que el Gd-BOPTA puede usarse no sólo como contraste inespecífico extracelular, sino también como medio de contraste hepatoespecífico si se adquieren imágenes tardíamente al cabo de al menos 1 hora. Se debe tener en cuenta, sin embargo, la limitación que puede tener el uso de este contraste al ser necesaria al menos 1 hora de espera para la obtención de las imágenes en la fase celular.

Algunos estudios comparativos entre Gd-BOPTA y Mn-DPDP concluyen que el incremento en el contraste entre el hígado y la lesión respecto a las imágenes en T1 precontraste, es similar con ambos agentes de contraste²⁹. En el caso de la detección de metástasis hepáticas, comparando Gd-BOPTA con ferumóxidos, algunas publicaciones muestran una superioridad del contraste férrico en imágenes potenciadas en T2 sobre el Gd-BOPTA³⁰. Diversas publicaciones han resaltado la utilidad del 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. Como el Gd-BOPTA es un contraste paramagnético análogo a otros quelatos de gadolinio extracelulares que además añade información de la funcionalidad de los hepatocitos, en la HNF hay una acumulación excesiva y prolongada del 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 canalículos biliares, lo que hace que también haya una alteración y dificultad en la 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 la 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 del Gd-BOPTA en el diagnóstico de la HNF y su diferenciación con el adenoma hepático basándose en la captación de las lesiones en la fase tardía celular. Mientras que el 97% de las HNF mostraban una captación en la fase celular, siendo iso o hiperintensas, el 100% de los adenomas no presentaron captación y todos eran hipointensos³² (Fig. 4.10).

La eliminación parcial por la vía biliar hace que el Gd-BOPTA pueda aprovecharse en los estudios hepáticos para la obtención de imágenes del

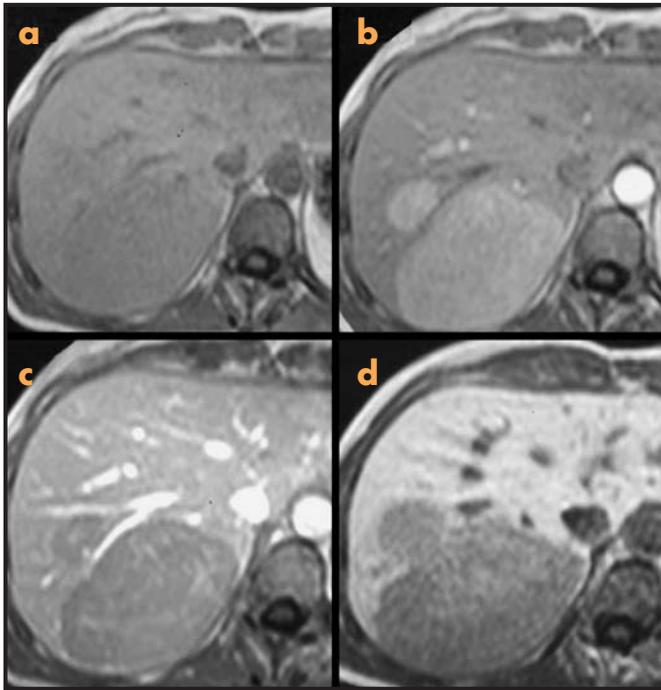


Figura 4.10. Adenoma hepático. a) Imagen en T1 en la que se observa una lesión de gran tamaño hipointensa que afecta al área del segmento VII. b) Imagen en la fase arterial en la que se observa una lesión moderadamente hipervascular. c) En la fase portal se observa el lavado de la lesión. d) Fase celular tras la administración de Gd-BOPTA en la que se observa una ausencia total de captación del contraste (cortesía del Dr. Alustiza).

tracto biliar utilizando secuencias 3D potenciadas en T1 al cabo de al menos 1 hora de su inyección³³.

Gadoxetato disódico

El Gd-EOB-DTPA (Primovist[®], Schering) es un nuevo medio de contraste mixto de distribución extracelular y también específico hepatobiliar para uso en la RM con secuencias potenciadas en T1³⁴⁻⁴¹. Consiste en un quelato de gadolinio muy hidrosoluble (ácido gadoxético, ácido Gd-etoxibencil-dietileno-triaminopentaacético) que posee un efecto potente sobre el acortamiento del tiempo de relajación T1 y produce un aumento de la intensidad de la señal en los estudios de RM.

Tras su administración intravenosa, 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 por dos vías de eliminación. Hasta el 50% se elimina por los riñones y el otro 50% por la vía biliar. La eliminación renal se puede sustituir por la hepatobiliar, y viceversa; así, en casos de insuficiencia hepática con aumento de los niveles de bilirrubina en la sangre se observa un aumento de la excreción renal. La dosis de administración de Gd-EOB-DTPA es de 25 $\mu\text{ml}/\text{kg}$ equivalente a 0,1 ml/kg de peso corporal en forma de embolada rápida seguida de empuje de lavado con suero salino.

Debido a su doble distribución extra e intracelular, ofrece la posibilidad de obtener imágenes dinámicas de forma similar a las de los contrastes inespecíficos extracelulares e imágenes específicas celulares y de eliminación biliar, similares a las de los contrastes puramente intracelulares, como el Mn-DPDP, en una misma exploración. La duración del estudio suele estar entorno a unos 25 minutos en total. El protocolo de exploración tras la administración del contraste incluye la obtención de imágenes dinámicas en T1 en la fase arterial seguido de las fases portal, venosa y 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 las fases específica celular y 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 durante un período de aproximadamente 2 horas, lo que permite una amplia ventana temporal en la obtención de las imágenes en la fase celular.

Estudio de lesiones hepáticas y de la vía biliar

Algunas de las primeras publicaciones del uso clínico del Gd-EOB-DTPA resaltan un buen grado de tolerancia y perfil de seguridad del contraste, así como la utilidad clínica en el diagnóstico de las lesiones focales hepáticas^{38,39}. Estudios comparativos iniciales entre contrastes extracelulares y Gd-EOB-DTPA en el estudio de los tumores hepáticos con RM confirman la utilidad clínica del Gd-EOB-DTPA³⁹.

El Gd-EOB-DTPA tiene la ventaja sobre otros contrastes de disponer de una doble capacidad de acción en una misma exploración. Puede usarse para realizar estudios dinámicos al administrarse en forma de bolo y tener una distribución inespecífica extracelular similar a otros contrastes extracelulares; además permite obtener imágenes en las fases celular y de eliminación biliar, de forma similar a los contrastes específicos intracelulares, como el Mn-DPDP (Teslascan[®]) a los 20 minutos del inicio de la administración del contraste.

En cuanto a la detección de las lesiones focales hepáticas, el Gd-EOB-DTPA permite la visualización de las lesiones tanto en las secuencias dinámicas (arterial, portal y venosa) obtenidas aprovechando su propiedad extracelular como posteriormente en las secuencias de captación celular y de eliminación biliar. En las imágenes obtenidas en la fase de captación hepatocitaria el contraste entre el hígado y la lesión se incrementa si las lesiones 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 así su mejor detectabilidad (Fig. 4.11).

La ausencia de captación de una lesión en la fase específica celular ayudará, pues, a la caracterización de la misma, lo que indica que es una lesión que carece de hepatocitos, mientras que la captación del contraste en la fase específica celular indicará la naturaleza hepatocitaria de la misma (Figs. 4.12 y 4.13).

Respecto a la existencia de relación entre el grado de diferenciación celular y la captación de contraste en la fase celular, hay controversias. Algunos artículos han descrito una cierta relación entre el grado de captación del contraste en la 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 del 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 HC bien diferenciados captaron el contraste en la fase celular, mientras que los HC poco o mal diferenciados y un adenoma con atipia no captaron el contraste en la fase celular. Por otra parte, todas las lesiones metastásicas carentes de hepatocitos y las lesiones quísticas mostraron una ausencia de captación en la fase celular. Estos resultados coinciden con los de otras publicaciones anteriores basadas en modelos animales^{40,41} donde también se resaltaba que todos los HC bien diferenciados captaban el contraste en la fase celular, mientras que no lo hacían los HC poco o mal diferenciados. Publicaciones más recientes, sin embargo, no han encontrado una relación directa entre el grado de captación del contraste en la fase celular y la diferenciación celular. En la publicación de Saito y cols.³⁵, tanto los HC como algún nódulo displásico mostraron una hipocaptación del contraste en la fase

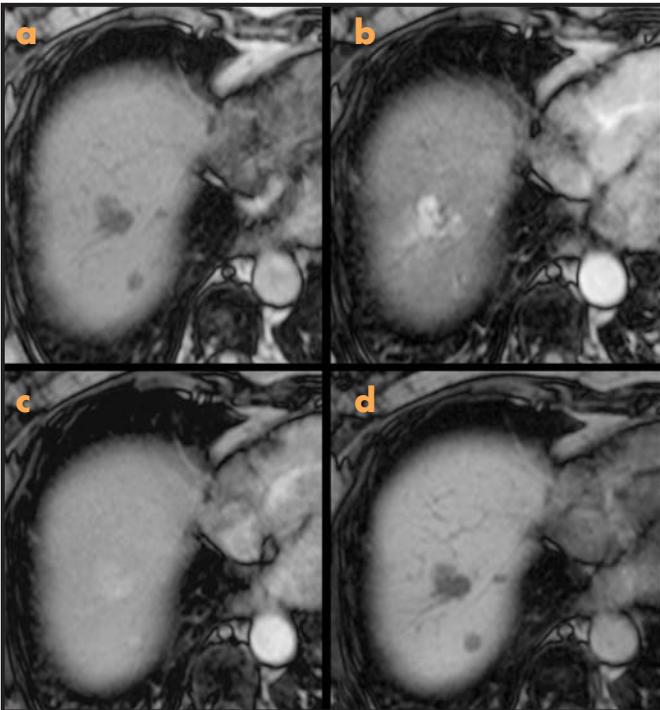


Figura 4.11. Aumento del contraste hígado/lesión en los hemangiomas tras la administración de Gd-EOB-DTPA. a) Imagen en T1 de dos pequeños hemangiomas en la cúpula hepática. b-c) Captación típica de los hemangiomas en las fases arterial y venosa, similar a cómo se ve tras administrar contraste extracelular. d) Fase específica celular hepática donde se observa un notable incremento del contraste entre el hígado y las lesiones que mejora la detectabilidad de las mismas.

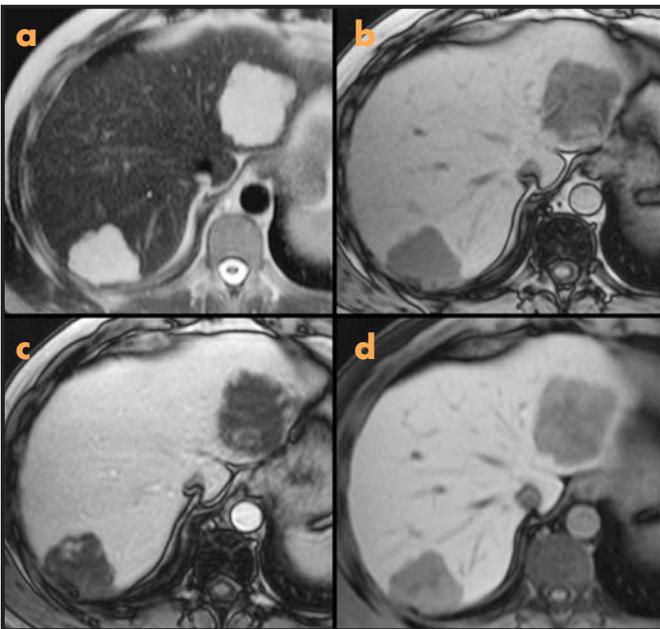


Figura 4.12. Hemangiomas hepáticos. a-b) Lesiones hepáticas notablemente hiperintensas en T2 e hipointensas en T1. c) En la fase portal tras la administración de Gd-EOB-DTPA se observan las lesiones con una captación periférica en forma globular discontinua muy característica de los hemangiomas. d) En la fase celular las lesiones son marcadamente hipointensas respecto al parénquima hepático, lo que indica ausencia de hepatocitos.

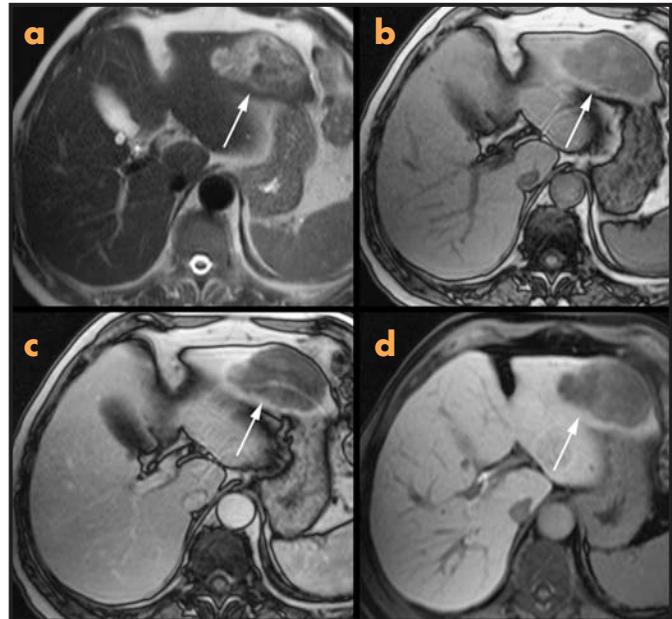


Figura 4.13. Metástasis hepática en un paciente con neoplasia de colon (flechas en a-d). a-b) Imágenes en T2 y en T1 que muestran una lesión en el segmento lateral del lóbulo izquierdo hepático moderadamente hiperintensa en T2 e hipointensa en T1. c) Imagen en la fase portal tras la administración de Gd-EOB-DTPA que muestra una lesión hipovascular. d) En la fase específica celular se observa una lesión hipocaptante que indica que no contiene hepatocitos.

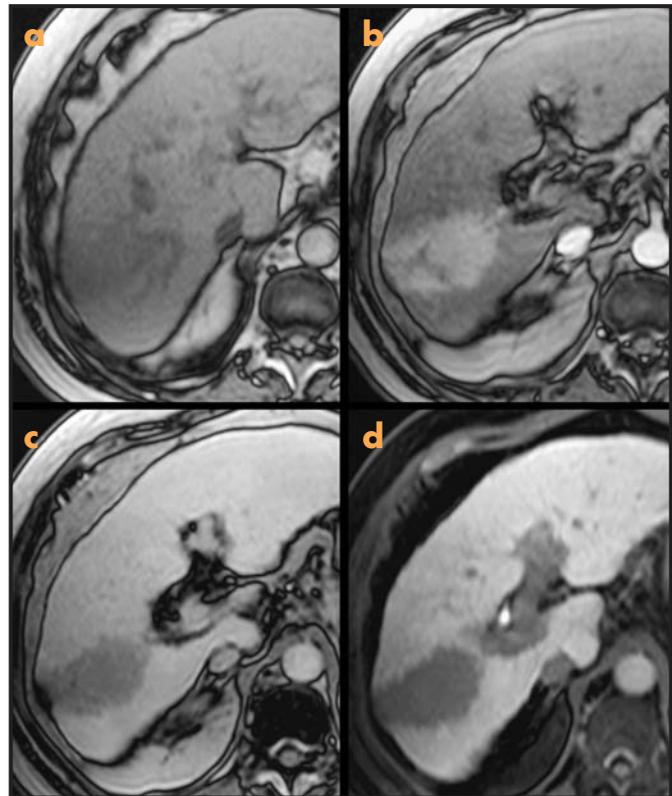


Figura 4.14. Hepatocarcinoma pobremente diferenciado. a-b) T1 sin y con contraste (Gd-EOB-DTPA) en la fase arterial que muestra una lesión marcadamente hipervascular. c) Imagen en la fase venosa en la que se observa un lavado de la lesión que queda hipointensa respecto al parénquima hepático. d) Imagen en la fase celular que muestra ausencia de captación.

celular y no hubo diferencias cuantitativas de captación entre los HC y los nódulos displásicos, lo cual hace concluir a los autores que no hay un realce específico de contraste en dependencia con la diferenciación celular del tumor.

En nuestra experiencia, con la utilización de Gd-EOB-DTPA hemos visto HC poco diferenciados que no captan contraste en la fase celular y algún caso de HC bien diferenciado que captaba contraste intensamente en la fase celular (Figs. 4.14 y 4.15), siendo el comportamiento de la HNF con Gd-EOB-DTPA típico en el estudio dinámico y también en la fase celular, de forma muy similar a lo que se ha publicado con Gd-BOPTA (Fig. 4.16).

Por otra parte, la morfología de la vía biliar puede estudiarse con Gd-EOB-DTPA de la misma forma que con Mn-DPDP y con Gd-BOPTA, con la gran ventaja del tiempo requerido para la obtención de las imágenes, ya que éstas se pueden adquirir a tan sólo 15 minutos de la administración del contraste (Fig. 4.17).

COMENTARIO Y CONCLUSIÓN

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

El medio de contraste específico hepatocitario y de eliminación biliar es el Mn-DPDP (Teslascan®). Este agente puede utilizarse para mejorar la detección de las lesiones, como en el caso de las metástasis hepáticas, pero también puede usarse para diferenciar entre lesiones de naturaleza hepa-

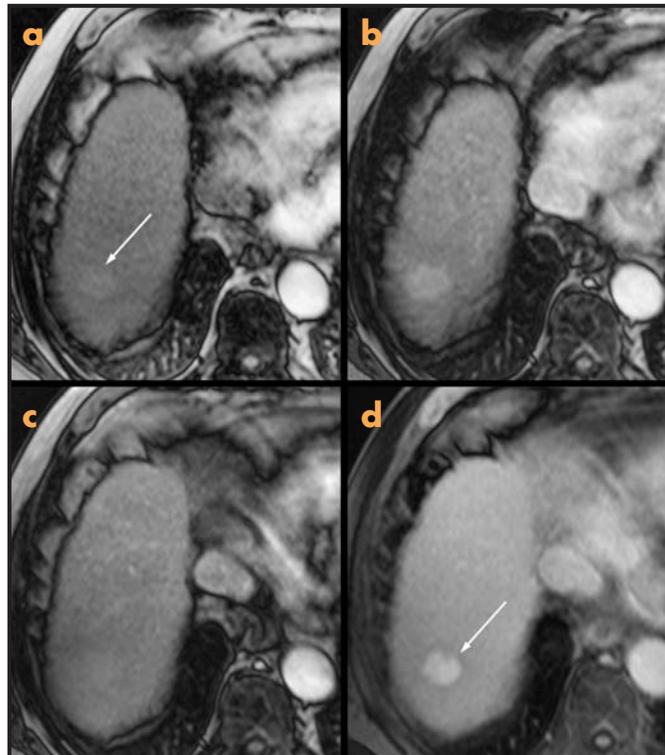


Figura 4.15. Hepatocarcinoma bien diferenciado. a) Imagen en T1 que muestra una lesión ligeramente hiperintensa (flecha). b-c) Imágenes dinámicas arterial y venosa tras la administración de Gd-EOB-DTPA en las que se observa que la lesión es ligeramente hipervascular y experimenta un lavado en la fase venosa, haciéndose isointensa. d) Imagen en la fase celular en la que se observa una intensa captación del contraste que indica su naturaleza hepatocitaria con hepatocitos que probablemente conservan funcionalidad (flecha).

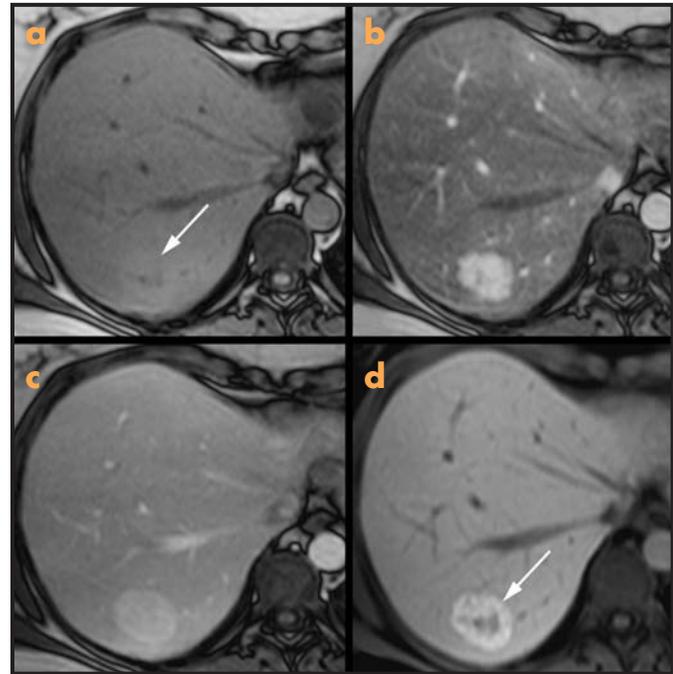


Figura 4.16. Hiperplasia nodular focal. a) Lesión mínimamente hipointensa en T1 (flecha). b) La lesión es globalmente hipervascular en la fase arterial con lavado posterior y queda ligeramente hiperintensa en la fase venosa (c). d) Fase específica celular tras la administración de Gd-EOB-DTPA que muestra que la lesión capta intensamente el contraste, lo que indica que es de naturaleza hepatocitaria (flecha).



Figura 4.17. Anatomía de la vía biliar. Imagen de reconstrucción MIP de secuencia 3D VIBE obtenida a los 15 minutos de la administración de Gd-EOB-DTP. Se observa una variante anatómica consistente en la desembocadura del conducto hepático derecho posterior al conducto hepático izquierdo (flecha).

44 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

toxicitaria de lesiones no hepatocitarias basándose en que sólo captan este tipo de contraste aquellas lesiones que contienen hepatocitos. Desgraciadamente, el hecho de que el Mn-DPDP pueda ser captado por las lesiones benignas y malignas que contienen hepatocitos, como el adenoma hepático, la HNF, los NR y el HC, limita su uso para una correcta diferenciación entre lesiones de naturaleza hepatocitaria. Su eliminación prácticamente total por la bilis permite su utilización en los estudios colangiográficos de la vía biliar.

Los nuevos medios de contraste de distribución mixta (extra e intracelular) basados en el gadolinio (Gd-BOPTA y Gd-EOB-DTPA) combinan las características de los contrastes extracelulares y de los intracelulares en una misma molécula. De este modo, tienen la propiedad de obtener imágenes dinámicas, como los contrastes 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 unos 40 minutos de la administración del contraste, lo que conlleva un tiempo de espera largo, mientras que en el caso del Gd-EOB-DTPA estas imágenes celulares se pueden obtener al cabo de tan sólo 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 las malignas y las benignas, ya que lesiones como el adenoma hepático, la HNF, los NR 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.

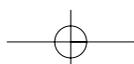
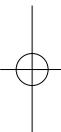
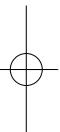
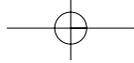
RESUMEN

La detección y caracterización de las lesiones focales hepáticas continúa representando en determinados casos un problema de diagnóstico en la práctica clínica diaria. De las diferentes técnicas de imagen para el diagnóstico de las lesiones hepáticas, la RM con las diferentes secuencias y potencialidad de uso de distintos agentes de contraste ofrece las mayores ventajas tanto en la detección como en la caracterización de dichas lesiones. Los medios de contraste inespecíficos extracelulares basados en gadolinio son actualmente los más extensamente utilizados para el diagnóstico de las lesiones hepáticas. Sin embargo, existen otros agentes de contraste que pueden representar una alternativa o una ayuda a los contrastes extracelulares en determinadas circunstancias. El agente de contraste positivo puramente intracelular, Mn-DPDP (Teslascan®, GE Healthcare Bioscience), puede ser utilizado tanto para detectar como para caracterizar lesiones focales y permite hacer la diferenciación entre lesiones que contienen hepatocitos de aquellas que no son de naturaleza hepatocelular. Presenta la desventaja de no poder obtener exámenes dinámicos, pero al ser eliminado por la bilis ofrece la posibilidad de estudiar la morfología y detectar probables alteraciones de la vía biliar. Los agentes de contraste mixtos Gd-BOPTA (Multihance®, Rovi & Bracco) y Gd-EOB-DTPA (Primovist®, Schering) comparten las propiedades de los contrastes extracelulares y de los agentes intracelulares, ofreciendo de esta forma algunas ventajas en el diagnóstico de determinadas lesiones. Con estos agentes de contraste se pueden obtener estudios dinámicos, como con los contrastes extracelulares, y estudios en la fase celular de forma similar a los estudios con los contrastes puramente intracelulares. También permiten hacer una valoración de la vía biliar al ser en parte eliminados por la bilis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Semelka RC, Helmlinger 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, y cols. Hepatocellular carcinoma: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology*. 1996; 200: 69-77.
5. Coffin CM, Diche T, Mahfouz E, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, y cols. Characterization of liver lesions with mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging: multicenter study comparing MR and dual-phase spiral CT. *Radiology*. 2002; 223: 517-524.
9. Kim KW, Kim AY, Kim TK, y cols. 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, y cols. Detection of liver metastases from adenocarcinoma of the 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, y cols. Comparison of mangafodipir trisodium and ferucarbotran-enhanced MRI for detection and characterization of hepatic metastases in colorectal cancer patients. *AJR*. 2006; 186: 1059-1066.
13. Scharitzer M, Shima W, Schober E, y cols. 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, y cols. 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, y cols. Volumetric mangafodipir trisodium-enhanced cholangiography to define intrahepatic biliary anatomy. *AJR*. 2001; 176: 906-908.
16. Vitelas KM, El-Dieb A, Vaswani KK, y cols. Using contrast-enhanced MR cholangiography with IV mangafodipir trisodium (Teslascan) to evaluate bile duct-leaks after cholecystectomy: A prospective study of 11 patients. *AJR*. 2002; 179: 409-416.
17. Yeh BM, Breiman RS, Taouli B, y cols. 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, y cols. Defining intrahepatic biliary anatomy in living liver transplant donor candidates at mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography versus conventional T2-weighted MR cholangiography. *Radiology*. 2004; 233: 659-666.
19. Hottat N, Winant C, Metens T, y cols. 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, y cols. Functional MR cholangiography: diagnosis of functional abnormalities of the gallbladder and biliary tree. *AJR*. 2005; 184: 1563-1571.
21. Sheppard D, Allan L, Martin P, y cols. 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, y cols. Bile Duct leaks after laparoscopic cholecystectomy: value of contrast-enhanced MRCP. *Abdom Imaging*. 2005; 30: 480-487.
23. Caudana R, Morana G, Pirovano GP, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, y cols. Focal liver lesions: Evaluation of efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging- A multicenter phase III clinical study. *Radiology*. 2000; 215: 727-736.
29. Schima W, Petersein J, Hahn P, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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, Muhler A, y cols. 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, y cols. 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, y cols. 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 resonance 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.



5

Medios de contraste basados en gadolinio de distribución intravascular

Joan Carles Vilanova Busquets y Joaquim Barceló Obregón

INTRODUCCIÓN

La angiografía por resonancia magnética (angio-RM) realizada con un medio de contraste inespecífico extracelular es una técnica de referencia, hoy en día, en muchas situaciones clínicas. Uno de los problemas del contraste intersticial extracelular es la rápida extravasación del medio de contraste al espacio extravascular, que, por tanto, limita el tiempo de adquisición de la imagen. Por ello, se han desarrollado distintos medios de contraste de distribución intravascular para intentar aumentar la ventana temporal durante la que obtener imágenes y así conseguir una mayor resolución espacial¹.

Un medio de contraste se considera de distribución intravascular cuando permanece en la sangre durante un período de tiempo considerablemente más largo que el de los medios de contraste inespecíficos extracelulares (Fig. 5.1) ya que su difusión al espacio intersticial está reducida. El resultado en la imagen es un aumento de la señal de la sangre durante un tiempo prolongado.

Aunque la mayoría de estos medios de contraste intravasculares se basan en quelatos de gadolinio, también existe un grupo basado en óxidos de hierro donde encontramos los USPIO, como el SHU-555C.

Existen diversos mecanismos responsables de la lenta eliminación de estos medios de contraste. El primer mecanismo es la unión reversible del agente de contraste de gadolinio con la albúmina, que evita la difusión inmediata al espacio intersticial. El segundo mecanismo está basado en el aumento de tamaño de la molécula del agente de contraste que difunde de forma muy lenta a través del endotelio capilar.

Complejos de gadolinio unido a albúmina

En la actualidad existen dos medios de contraste con una fuerte afinidad con proteínas séricas en la fase de desarrollo clínico.

El único medio de contraste aprobado (hasta 2007) para su uso clínico es el trisodio gadofosvetet trisódico (anteriormente MS-325; ahora Vasovist[®], Bayer Schering AG, Alemania)², del cual desarrollaremos la mayor parte del presente capítulo.

El segundo producto con una gran afinidad a las proteínas séricas es el ácido gadocolético (B22956; Bracco SpA, Italia), todavía en fase de desarrollo clínico³.

Complejos poliméricos de gadolinio

Los complejos de quelatos de gadolinio poliméricos son una clase de medios de contraste caracterizados por su gran tamaño. Esta propiedad es responsable de la lenta o muy escasa difusión del contraste a través del

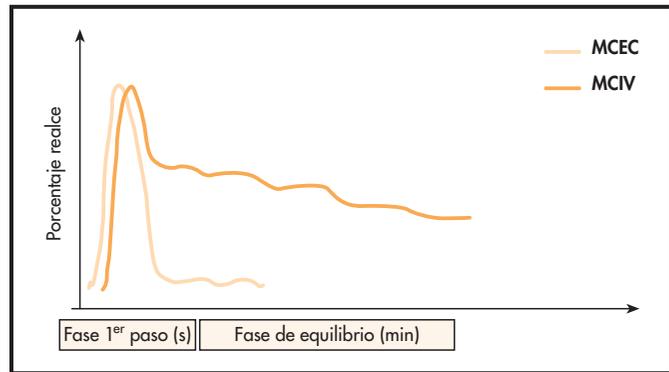


Figura 5.1. Representación gráfica de la permanencia intravascular de los medios de contraste intravasculares (MCIV) y los medios de contraste extracelulares (MCEC).

endotelio vascular, permitiendo así una larga ventana de realce intravascular. Se han evaluado varios agentes poliméricos con pesos moleculares entre 15 kDa y varios miles de kDa, comparado con los pesos de 0,56 y 1,0 kDa de los medios de contraste de gadolinio extracelulares.

Los quelatos poliméricos muestran un desplazamiento más lento debido al gran tamaño molecular, resultando así en un aumento de la relajabilidad. La excreción de estos agentes de contraste se halla reducida por la disminución del filtrado glomerular.

Ejemplos de esta clase de contraste son el Gadomer-17 (Bayer Schering AG, Alemania) y el P792 (Vistarem[®], Guerbet, Francia). El peso molecular del P792 y del Gadomer-17 es de 6,5 kDa y 35 kDa, respectivamente, mucho menor que el de los medios de contraste de gadolinio de primer paso. La estructura del Gadomer-17⁴ es mucho más grande, aparte de su mayor peso molecular, que la del P792⁵. Además de las diferencias de peso y tamaño, estos dos medios de contraste difieren en la eliminación renal, siendo el P792 un contraste intravascular de eliminación más rápida. A pesar de estas diferencias, ambos agentes de contraste se encuentran en fase de investigación para su posible aplicación en angio-RM de las arterias coronarias.

GADOFOSVESET (MS-325)

El gadofosvetet trisódico es el primer medio de contraste de gadolinio diseñado y aprobado para uso clínico para obtener imagen en la RM de distribución intravascular desde finales de 2005 en España.

48 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

Propiedades

El contraste gadofosveset se une a la albúmina sérica humana produciendo un aumento en las características de la señal respecto a los agentes no unidos a proteínas. La relajatividad T1 del gadofosveset es aproximadamente de $28 \text{ l mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, cinco veces superior a la de los quelatos de gadolinio no unidos a proteínas plasmáticas. Además de incrementar la vida media en el plasma, aumenta el tiempo durante el que se pueden adquirir las imágenes de los vasos.

Estas características del gadofosveset permiten combinar las propiedades de un agente de contraste de primer paso, después de una embolada de contraste con adquisiciones dinámicas, y las propiedades de un contraste en la fase de equilibrio, que permiten obtener imágenes de alta resolución con una prolongada ventana de adquisición⁶.

Molécula

El gadofosveset es un quelato estable del ácido dietilnetriaminopentacético de gadolinio (Gd-DTPA) sustituido con un grupo difenilciclohexilfosfato (gadofosveset trisódico). Tiene un peso molecular bajo de 977.88 Da. Se trata de una molécula altamente hidrofílica. La fórmula molecular es $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{GdN}_3\text{Na}_3\text{O}_{15}\text{P}$. Se une de forma reversible a la albúmina sérica humana. El principio activo del agente de contraste es el trisodio de gadofosveset. Una inyección de gadofosveset contiene una solución acuosa (244 mg/ml, 0,25 mmol/l) de trisodio de gadofosveset y una pequeña cantidad de excipiente del ligando, fosveset, para poder ligar cualquier átomo de gadolinio potencialmente liberado.

La solución de gadofosveset es incolora y presenta un pH entre 7 y 7,5. La densidad es de 1,12 g/ml y la osmolaridad varía entre 700 y 950 mOsm/kg a 37 °C. La formulación es hipertónica en comparación con el plasma sanguíneo, pero tiene una menor actividad osmótica que otros medios de contraste extracelulares inespecíficos para la RM. La viscosidad se encuentra entre 2,7 y 3,3 cps a 20 °C⁷.

Farmacodinámica y farmacocinética

La principal característica diferencial del gadofosveset es su unión reversible a la albúmina sérica humana después de su inyección intravascular. La presencia de gadolinio paramagnético resulta en una reducción del tiempo de relajación de los protones adyacentes, generando así un aumento de la señal del contraste intravascular en las secuencias ponderadas en T1 (el gadofosveset no tiene efecto en secuencias ponderadas en T2 a las dosis de uso clínico). La unión del gadofosveset a la proteína permite aumentar la captación vascular al permanecer en la sangre durante varias horas. El índice de relajatividad del gadofosveset es cinco veces superior, a 1,5 T, que la relajatividad de los agentes estándar de gadolinio⁸. El índice de relajatividad viene determinado por el grado de rotación del agente de contraste. La unión de un contraste, como el gadofosveset, a una proteína reduce la rotación del complejo de gadolinio y aumenta el índice de relajatividad. El aumento de la relajatividad proporciona un aumento del contraste.

La unión a la albúmina sérica aumenta la vida media del gadofosveset, permitiendo así incrementar el tiempo para la adquisición de imágenes adecuadas para el estudio vascular. Esta propiedad permite obtener estudios dinámicos de angio-RM en primer paso, así como estudios de alta resolución en la fase de equilibrio hasta aproximadamente 1 hora después de la administración del contraste.

Después de la administración del gadofosveset, aproximadamente un 85% se une a la albúmina sérica humana. La tolerancia y seguridad del gadofosveset se han investigado ampliamente en los ensayos clínicos con dosis de hasta 0,15 mmol/kg de peso, que equivale a cinco veces las dosis recomendadas para uso clínico⁹.

Los resultados de los análisis en plasma y orina indican que el gadofosveset no se metaboliza en humanos. El gadofosveset se elimina principalmente por la orina, con detección mínima en las heces. La semivida de distribución es de unas 0,5 horas y la vida media de unos siete días. Los estudios realizados *in vitro* no han mostrado interacciones de este contraste con otros medicamentos.

El perfil de las reacciones adversas con el gadofosveset son leves en intensidad, siendo las más frecuentes la cefalea, sensación de quemazón, vasodilatación, náuseas, prurito y sensación de frío¹⁰. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada no modificaron la farmacocinética del gadofosveset. La farmacocinética del gadofosveset en pacientes con insuficiencia hepática grave no se ha estudiado hasta el momento. En pacientes con insuficiencia renal grave la semivida se prolonga mucho. La eliminación del gadofosveset se halla reducida al aumentar el grado de insuficiencia renal. El gadofosveset también se elimina en las sesiones de hemodiálisis¹¹. Hasta el momento actual no se ha descrito ningún caso de fibrosis sistémica nefrogénica asociado al gadofosveset. La recomendación es evitar su administración si existe insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para el gadofosveset. Debido a la falta de estudios y experiencia, el gadofosveset no debe administrarse en embarazadas, a menos que sea estrictamente necesario, ni durante la lactancia. No se recomienda su administración en menores de 18 años.

Dosis y rango de administración

Debe administrarse en embolada única, mejor mediante un equipo inyector de contraste, a una dosis de 0,03 mmol/kg (equivalente a 0,12 ml/kg de peso) y a una velocidad de 0,8-2 ml/s. Es conveniente siempre utilizar un lavado inmediato de 25-30 ml de suero salino a la misma velocidad a la que ha sido administrado el contraste¹².

Parámetros de adquisición óptimos

La principal novedad y diferencia del gadofosveset es la posibilidad de combinar la obtención de imágenes de angio-RM en la fase dinámica (adquisición de primer paso) (Fig. 5.2), simi-



Figura 5.2. RM de primer paso con gadofosveset. Imagen MIP (proyección de máxima intensidad) adquirida en tres estaciones: la adquisición superior en un tiempo de 15 s y la segunda y tercera estación en 30 s cada una.

lar a los agentes de contraste con gadolinio intersticial extracelular, y posteriormente obtener imágenes en la fase más tardía (adquisición durante el estado de equilibrio) en forma de angio-RM de alta resolución (Fig. 5.3).

Adquisición de primer paso

Para la realización óptima de la angio-RM de primer paso de contraste debe administrarse todo el bolo de contraste a la dosis de 0,03 mmol/kg a una velocidad de 0,8-2 ml/s. La adquisición de las imágenes debe realizarse de forma sincronizada, al igual que como se utiliza con los medios de contraste extracelulares¹². El rendimiento de la angio-RM de primer paso con el gadofosveset es similar al de los medios de contraste extracelulares. Según la experiencia actual, no es necesario ajustar los parámetros de la secuencia angiográfica usual ya que el efecto sobre el tiempo de relajación T1 en estas fases iniciales es similar al observado con los contrastes inespecíficos extracelulares. Se recomienda utilizar una secuencia ponderada en T1 de eco de gradiente 3D convencional, como se utiliza en las secuencias clásicas (Fig. 5.4). Con el fin de evitar el realce venoso en la fase arterial de primer paso, debe sincronizarse la adquisición de datos en el momento en el que exista el nivel máximo de contraste arterial en el territorio vascular que se ha de valorar. Para una correcta sincronización es preciso utilizar el método de prueba del bolo con 1 ml de gadofosveset o el método de detección automática del contraste o aplicar métodos «fluoroscópicos» de seguimiento del bolo en tiempo real. Esta fase requiere la sincronización del bolo de contraste con la adquisición de los datos, como ocurre con otros medios de contraste extracelulares basados en gadolinio. Para conseguir esta sincronización es preciso recoger la información en el centro del espacio k durante la concentración arterial máxima y constante de gadofosveset. La velocidad de inyección se debe reducir a 1/3-1/2 en comparación con los medios de contraste extracelulares debido a que el volumen del contraste que hay que administrar es menor (0,12 ml/kg). La velocidad de inyección no debe superar los 1-2 ml/s en función del tipo de estudio.

Adquisición en la fase de equilibrio

Después de su administración, el contraste intravascular permanece en el torrente sanguíneo durante un tiempo más prolongado que en el contraste extracelular. Cuando la concentración de este contraste en las arterias y las venas es la misma, se considera que se ha alcanzado una fase de equilibrio vascular que dura varias horas. Este período permite que la adquisición de imágenes en la fase de equilibrio del gadofosveset se deba efectuar con un tiempo de adquisición más largo para obtener imágenes con mayor resolución espacial y mayor relación señal-ruido. En el estado

de equilibrio la concentración arterial del medio de contraste disminuye durante su distribución para mezclarse en todo el territorio sanguíneo del paciente (Fig. 5.3). Dado que se espera que los valores del tiempo de relajación T1 de la sangre arterial aumenten conforme pasa el tiempo (de 30-50 ms en el pico del bolo hasta 100-200 ms en el estado de equilibrio), las secuencias deben ajustarse ligeramente en comparación con las imágenes de primer paso. La angio-RM de la fase de equilibrio tras la administración de gadofosveset se realiza después del paso inicial del contraste a través del sistema arterial. Después de la administración de contraste, la fase de equilibrio se alcanza aproximadamente a los 3 minutos. Es posible obtener imágenes hasta 1 hora después de la administración del gadofosveset. La adquisición debe iniciarse aproximadamente 2 o 3 minutos después de la inyección del contraste. Los protocolos de adquisición deben optimizarse para una resolución espacial alta y debe considerarse la posibilidad de compensar un índice señal-ruido reducido debido a un tamaño del vóxel menor con matrices más grandes, mayor campo de visión, cortes finos y mayor número de cortes.

Pueden aplicarse dos conceptos distintos:

- Aumentar el TR a 8-15 ms, el ángulo de desplazamiento a 15-25°, mantener el TE mínimo (especialmente en áreas de flujo alto, como la aorta y las arterias ilíacas) y reducir el ancho de banda.
- Mantener un TR más corto (4-7 ms) con un ángulo de desplazamiento más bajo (10-20°) y excitaciones múltiples (al menos dos).

Es preferible la primera opción para obtener una mejor relación señal-ruido. Los tiempos de adquisición deben tener en cuenta los posibles artefactos de movimiento en relación con la capacidad de realizar la apnea en los estudios toracoabdominales. La tabla 5.1 resume la experiencia del gadofosveset en los ensayos clínicos utilizando distintos equipos de RM¹¹.

Es importante conocer la relación entre el ángulo de desplazamiento (flip angle), el TR y el T1 utilizando la secuencia de adquisición 3D gradiente eco potenciada en T1. La potenciación de la imagen en T1 depende del ángulo de desplazamiento y del cociente TR/T1. En la angio-RM de primer paso con TR cortos y el T1 corto, el ángulo de desplazamiento debe ser más elevado. En la secuencia en la fase de equilibrio con aumento del TR y siendo el T1 de la sangre mayor en esta fase, el ángulo de desplazamiento debe reducirse. Si aumentamos el TR en esta fase de equilibrio, también deberemos aumentar discretamente el ángulo de desplazamiento¹¹. Estos detalles deben tenerse en cuenta cuando se planifiquen los parámetros para estudios ARM con gadofosveset para obtener la máxima señal de la sangre.

La angio-RM en la fase de equilibrio con gadofosveset permite obtener imágenes adicionales en caso de que el estudio de primer paso fuera fallido, sin necesidad de realizar una nueva inyección de contraste. Ade-



Figura 5.3. RM en fase de equilibrio con gadofosveset. Imagen MIP coronal de alta resolución iniciada 3 minutos y 32 s después del comienzo de la secuencia dinámica; se muestran el realce venoso y la persistencia del realce arterial al mismo tiempo.

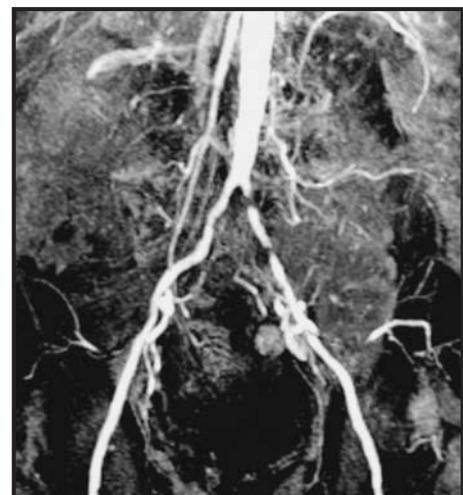


Figura 5.4. RM de primer paso en la fase dinámica con gadofosveset. Imagen MIP del sector aortoíliaco en la fase precoz arterial después de la sustracción en un paciente con trasplante renal izquierdo. El estudio demuestra la estenosis significativa en la arteria ilíaca común izquierda.

50 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

TABLA 5.1
Parámetros generales de inicio para la imagen con gadofosvet (adaptado de¹¹)

		Resolución de adquisición (mm ³)	TR ^c (ms)	TE (ms)	FA ^c
Carótida	Primer paso ^a	≥ 0,8 x 0,8 x 2	Minutos	Minutos	25-35
	Fase de equilibrio ^b	≥ 0,8 x 0,8 x 0,8	7-20	Minutos	15-25
Aortoiliaca	Primer paso ^a	≥ 0,8 x 0,8 x 2	Minutos	Minutos	25-35
	Fase de equilibrio ^b	≥ 0,8 x 0,8 x 0,8	7-20	Minutos	15-25
Renal	Primer paso ^a	≥ 0,8 x 0,8 x 2	5-8	1,5-3	25-30
	Fase de equilibrio ^{b, d}	≥ 0,8 x 0,8 x 2	5-8	1,5-3	15-25
Pantorrilla	Primer paso ^a	~ 0,8 x 0,8 x 1	Minutos	Minutos	25-35
	Fase de equilibrio ^b	~ 0,5 x 0,5 x 0,5	7-20	Minutos	15-25
Pie	Primer paso ^a	~ 0,8 x 0,8 x 1	Minutos	Minutos	25-35
	Fase de equilibrio ^b	~ 0,5 x 0,5 x 0,5	7-20	Minutos	15-25

^a El intervalo de inyección puede variar entre 0,35 y 1,5 ml/s.

^b Se recomienda la saturación de grasa para la imagen de fase extendida.

^c Se debe tener en cuenta la relación entre el TR y el *flip angle*.

^d Si se usan técnicas con navegador se puede incrementar el TR.

más permite volver a obtener imágenes de alta resolución espacial en regiones difíciles, especialmente en territorios distales, como las piernas, para poder focalizar y mejorar la resolución en la adquisición posterior (Fig. 5.5). También permite realizar exploraciones adicionales en otros territorios vasculares sin necesidad de una nueva administración de contraste.

La optimización de los protocolos debe adecuarse al equipo utilizado. En general, en la fase del primer paso los parámetros no han de modificarse excesivamente. En cambio, en la fase de equilibrio, al disponer de una amplia ventana temporal para observar el contraste, sí que debe modificarse el protocolo. En las secuencias adquiridas durante la fase de equilibrio resulta de utilidad adquirir las imágenes con técnicas eco de gradiente en 3D potenciadas en T1 y con supresión de la grasa para aumentar el contraste de la imagen y con una alta resolución espacial (matrices superiores a 300) (Fig. 5.6). La secuencia preferible es eco de gradiente rápida



Figura 5.5. RM de alta resolución de las piernas. Imagen angio-RM MIP del sector de las piernas en la fase de equilibrio después de la sustracción. Se observa realce del sistema arterial y venoso. Existe artefacto metálico en la pierna derecha con distorsión focal de la imagen.

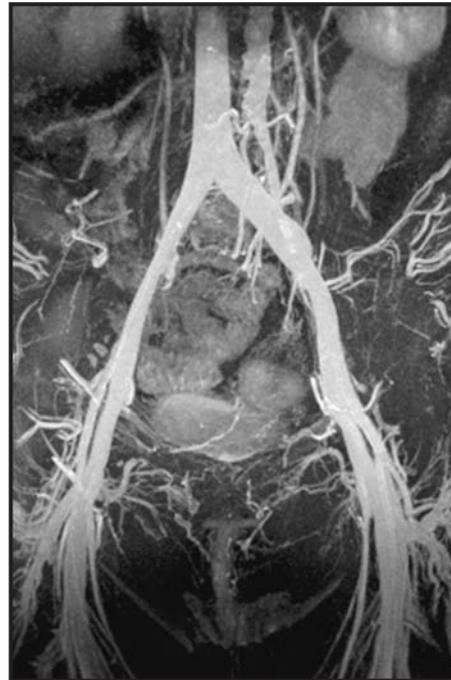


Figura 5.6. RM venosa de alta resolución. Imagen MIP 3D de alta resolución en supresión grasa adquirida a los 5 minutos y 32 s de la inyección de contraste que demuestra el marcado contraste del sistema venoso ilíaco.

incoherente (*spoiled*). Esta secuencia recibe distintos nombres según la casa comercial (p. ej., FLASH, VIBE, FSPGR, LAVA, CE-FFE-T1 o RF-FAST).

En la fase de equilibrio de la región aortoiliaca, para evitar penalizar en el tiempo, puede realizarse la adquisición 2D de alta resolución en menos de 30 s (Fig. 5.7). En la fase de equilibrio no es necesario sincronismo de adquisición debido a que el contraste intravascular se encuentra circulando por el torrente sanguíneo. En la región de las piernas no existe la necesidad de limitar el tiempo y no es necesaria la apnea, con lo cual puede realizarse adquisición con aumento de la resolución espacial para objetivar incluso los detalles vasculares más pequeños, con tiempo de adquisición incluso de 5-7 minutos (Fig. 5.8). Cuando la adquisición de alta resolución se realiza tras la administración del contraste en la fase de equilibrio y sin supresión grasa, es preciso adquirirla con los mismos parámetros previos a la administración del contraste para poder realizar una sustracción posterior, es decir, adquisición eco de gradiente 3D potenciada en T1 de alta resolución (Fig. 5.3). De esta forma obtendremos imágenes con la máxima calidad diagnóstica.

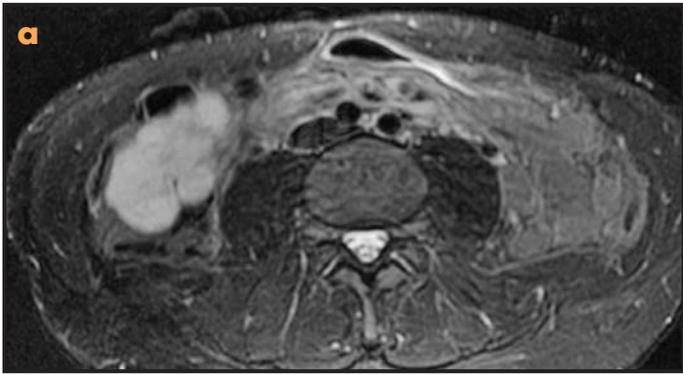


Figura 5.7. Hemangioma hepático. a) Imagen axial en FSE-T2 con supresión grasa que muestra una lesión hiperintensa, lobulada y con septos en el segmento VI hepático en relación con hemangioma. b) Imagen MIP coronal de alta resolución en eco de gradiente T1 2D con supresión grasa en la fase de equilibrio con realce intenso venoso. Se observa la progresiva captación del contraste del hemangioma hepático.

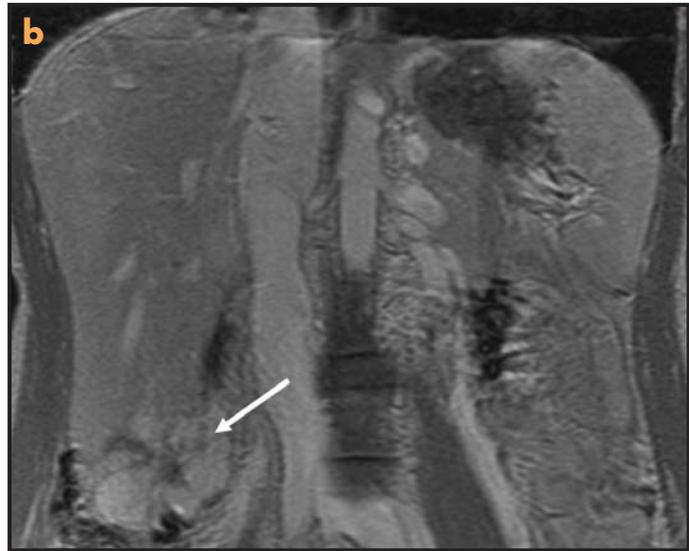


Figura 5.8. RM venosa de las piernas. Imagen coronal de alta resolución en la fase de equilibrio que demuestra la trombosis venosa profunda (flechas).

Debido a la reciente implantación del contraste intravascular, los parámetros y protocolos de adquisición deberán ajustarse progresivamente y de acuerdo con la mayor experiencia en su uso. Aunque se recomienda realizar la adquisición en una única embolada de gadofosveset, en las piernas y dependiendo del equipo utilizado, puede utilizarse una doble inyección a distintas velocidades para poder mantener más tiempo el contraste en la sangre arterial.

Indicaciones actuales y potenciales

Las principales aplicaciones clínicas del gadofosveset, valoradas en los ensayos clínicos y aprobadas para angio-RM, han sido en territorio vascular supraaórtico, arterias renales, vasos aortoiliacos y extremidades inferiores en pacientes adultos con vasculopatía abdominal o de las extremidades, conocida o sospechada. Las aplicaciones potenciales del gadofosveset pueden ser para estudios de fleboangio-RM, intervencionismo en angio-RM y en la angio-RM de cuerpo entero.

Vascularización supraaórtica

En el territorio de las arterias carótidas extracraneales es preciso obtener estudios de angio-RM con la máxima resolución espacial para deter-

minar con precisión la morfología y el grado de estenosis de los vasos. El criterio de la NASCET establece poder definir con precisión el límite de estenosis del 70% para indicar el tratamiento.

Los ensayos clínicos realizados han mostrado la posibilidad de obtener adquisiciones de alta resolución de los troncos supraaórticos utilizando el gadofosveset con técnica de angio-RM 3D con resoluciones espaciales isotrópicas de 1 mm^3 en las arterias carótidas con tiempo de adquisición de 12 s^2 . Los ensayos clínicos en fase II han demostrado suficiente resolución espacial en la práctica clínica con un tamaño del vóxel de $\sim 0,5 \text{ mm}^3$.¹³

Arterias renales

En la mayoría de las aplicaciones clínicas de la angio-RM periférica el tiempo de adquisición para la fase de equilibrio está limitado por el período de tiempo que el paciente puede permanecer quieto, que en el caso de las arterias renales depende del tiempo de apnea. Los estudios realizados permiten obtener adquisiciones en apnea tanto en la fase de primer paso como de equilibrio (Fig. 5.9) y la posibilidad de obtener adquisiciones en la fase de equilibrio en el plano axial en 2D (Fig. 5.10)¹⁴.

Vasos aortoiliacos

La región pélvica ha sido de las más estudiadas en los ensayos clínicos⁹. La adquisición de primer paso se realiza con la técnica estándar de angio-RM con contraste extracelular, que permite obtener imágenes suficientemente diagnósticas (Fig. 5.4).

La adquisición en la fase de equilibrio se debe realizar con TE mínimo para evitar el desfase intravóxel que se manifiesta como ausencia de señal debido al flujo sanguíneo elevado en esta región ($100\text{-}140 \text{ ml/s}$).

Extremidades inferiores

Se ha valorado la angio-RM con gadofosveset en las extremidades inferiores en un único estudio¹⁵. Para el estudio arterial se realiza la adquisición de primer paso similar a la de los estudios de ARM con contraste extracelular convencional (Fig. 5.2). Aunque en los estudios de alta resolución de angio-RM en la fase de equilibrio utilizando el gadofosveset se observan las arterias y las venas muy próximas, esta alta resolución permite diferenciarlas y hacer una correcta interpretación.

Sin embargo, la ausencia de movimiento en las piernas permite obtener imágenes de alta calidad y, de esta forma, separar las arterias y las venas

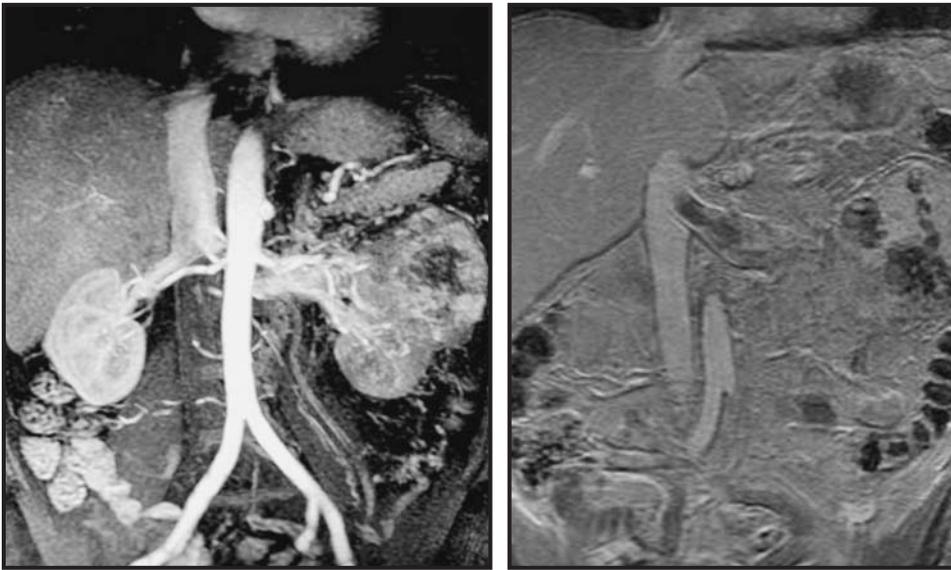


Figura 5.9. RM de primer paso y en la fase de equilibrio renal. a) Imagen MIP coronal de primer paso en la técnica dinámica que muestra la fase arterial en un paciente con hipernefroma izquierdo. b) Imagen MIP coronal en la fase de equilibrio en técnica de alta resolución 2D en supresión grasa delimitando el trombo en extensión desde la vena renal izquierda hasta la vena cava inferior.



Figura 5.10. RM en la fase de equilibrio. Imagen axial 2D de alta resolución en supresión grasa adquirida a los 5 minutos después de la inyección de contraste. Se observa persistencia de contraste en el sistema venoso y arterial al mismo tiempo.

(Fig. 5.5). Para ello se requiere utilizar reconstrucciones con MIP (proyección de máxima intensidad) focalizadas (subvolumen) y evitar la reconstrucción de MIP completas. Además, se están desarrollando métodos semiautomáticos para separar los vasos arteriales de los venosos¹⁶.

El valor añadido de las imágenes de alta resolución en la fase de equilibrio permite combinar en un único estudio la información de adquisición en la fase de primer paso conjuntamente con la valoración focalizada en la zona de interés del vaso con las imágenes de alta resolución posterior (Fig. 5.8).

Indicaciones potenciales

La utilización del contraste intravascular en la RM puede mejorar la imagen del sistema venoso al aumentar la resolución espacial y del contraste (Fig. 5.6). Esta nueva opción podría utilizarse en la valoración y detección de la trombosis venosa profunda (Fig. 5.8) de las extremidades inferiores, frecuentemente asociada al tromboembolismo pulmonar¹⁷.

Los medios de contraste intravasculares podrían ser esenciales para guiar las intervenciones vasculares en la RM al permitir la adquisición de imágenes en 3D de alta resolución repetidas del sistema vascular.

Actualmente es posible realizar estudios de angio-RM del cuerpo entero utilizando la tecnología de camilla móvil automática¹⁸. Uno de los problemas actuales es el tiempo de bolo insuficiente en una o varias estaciones del estudio. Sin embargo, una segunda adquisición en la fase de equilibrio utilizando contraste intravascular

podría solucionar esta limitación. Es posible mejorar la eficacia de la técnica en la fase de equilibrio al poder repetir la adquisición de datos en caso de que la calidad de la imagen sea insuficiente por artefactos, movimientos o un campo de visión insuficiente.

Estudios comparativos

Los principales estudios comparativos del gadofosveset se han realizado en ensayos clínicos en fases II y III para valorar el rendimiento diagnóstico comparándolo con angio-RM sin contraste y la angiografía convencional.

Los estudios de angio-RM con gadofosveset mostraron una precisión diagnóstica del 80-87% respecto al 68-74% de la angio-RM sin contraste en el diagnóstico de la vasculopatía periférica de las arterias carótidas, ilíacas y femorales^{9, 11, 19}.

Se realizaron estudios similares para valorar las arterias renales y pedias. En la patología renal la precisión fue del 73-79% para la angio-RM con gadofosveset y del 44-55% en la angio-RM sin contraste¹⁹. En la arteria pedia la eficacia fue del 72-80% para la RM con gadofosveset y del 59-66% para la angio-RM sin contraste¹⁹. Aunque todas las imágenes de primer paso y de equilibrio se presentaron juntas, para las mediciones de las estenosis los evaluadores tendieron a basarse sólo en las imágenes en equilibrio.

El estudio para valorar la dosis mínima eficaz del gadofosveset mostró que, teniendo en cuenta el perfil de efectos secundarios mínimos y transitorios y el pequeño porcentaje de exploraciones de angio-RM no diagnósticas, se eligió la dosis de 0,03 mmol/kg para las evaluaciones clínicas¹⁹.

La angio-RM con gadofosveset se ha mostrado menos dependiente de la velocidad de la sangre y, por tanto, las imágenes postcontraste mejoraron espectacularmente este problema en vasos de flujo lento, originando con ello una especificidad mucho mayor⁶.

Se han evaluado los aneurismas en todos los estudios de fase III. La especificidad para la detección de aneurismas fue excelente (> 93%) en todos los estudios para la angio-RM con gadofosveset¹¹.

Uno de los resultados más destacados de la eficacia mostrada en los distintos estudios fue la reducción de la tasa de imágenes no interpretables. En estos estudios la tasa postcontraste de imágenes no interpretables fue del 1-3% en comparación con el 10-34% con la angio-RM sin con-

traste¹⁹. La tasa de imágenes no interpretables para los evaluadores de angiografías convencionales fue del 3-8%.

La comparación cuantitativa directa del porcentaje de estenosis entre los evaluadores de la angio-RM postcontraste y los evaluadores de la angiografía convencional demostró una cuantificación equivalente de estenosis¹⁹.

B22956

Es un medio de contraste derivado del GD-DTPA con una afinidad fuerte y reversible a la albúmina. De la misma forma que el gadofosvet, el ácido gadocolético se mantiene de forma prolongada en la sangre. El B22956 se ha investigado en los estudios de RM cardíaca para visualizar las arterias coronarias en ensayos clínicos, pero aún no ha sido aprobado para su uso clínico³. En la actualidad se encuentra en fase II de ensayo clínico. El B22956 parece mostrar una mayor afinidad para la albúmina sérica que el gadofosvet y un tiempo similar de permanencia prolongada en el territorio vascular. En estudios preliminares se ha mostrado que una dosis de 0,0075 mmol/kg de B22956 mejora la visualización de las arterias coronarias comparativamente con estudios angio-RM 3D sin contraste. De forma similar al gadofosvet, el B22956 permite obtener imágenes de calidad en primer paso y adquisición de alta resolución en la fase de equilibrio.

COMENTARIO Y CONCLUSIÓN

La aparición de los contrastes de gadolinio intravasculares puede suponer un nuevo punto de partida de la angio-RM conocida hasta el momento con la técnica en la adquisición dinámica de primer paso. Estos nuevos medios de contraste intravasculares modifican el protocolo de la RM proponiendo la adquisición dinámica de primer paso y una adquisición suplementaria con técnica de alta resolución en la fase tardía de equilibrio debido a la persistencia del contraste en el territorio vascular durante un tiempo prolongado. Esta característica supone eliminar los inconvenientes de tener que ajustar de forma óptima la ventana arteriovenosa en la adquisición de los datos y, de esta forma, reducir la necesidad de disponer de personal con elevada experiencia en el manejo de este tipo de estudios. De todas formas, aunque probablemente no será necesaria una elevada precisión en la realización y sincronización estricta para la adquisición de imágenes en angio-RM como cuando se utiliza un medio de contraste extracelular, sí que deberá disponerse con los contrastes intravasculares de métodos sofisticados, semiautomáticos y fiables para procesar las imágenes de la fase de equilibrio. Precisamente las imágenes más diagnósticas con el contraste intravascular son las imágenes de la fase de equilibrio, por lo que se requiere poder separar los vasos venosos de las arterias de forma precisa. En ciertos territorios con vasos grandes puede ser relativamente más fácil, pero en territorios con vasos pequeños, como en las extremidades, se requieren ayudas informatizadas para que los estudios de angio-RM, aparte de ser diagnósticos, puedan ser de fácil manejo.

Una de las opciones prometedoras de la utilización de los contrastes intravasculares puede ser en la realización de estudios fleboangio-RM. Precisamente la angio-RM se ha mostrado casi siempre poco indicada en el estudio de la patología venosa, aun cuando se han realizado múltiples intentos de aportar nuevas técnicas para valorar la patología venosa, especialmente en el territorio venoso profundo de las extremidades inferiores²⁰. Realmente los estudios preliminares utilizando contraste intravascular parecen mostrar resultados prometedores que podrían modificar el algoritmo diagnóstico al poder incluir en una técnica única no invasiva sin radiación ionizante el manejo de pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar¹⁷.

Hoy en día no está aprobada la utilización del contraste intravascular para valorar lesiones parenquimatosas, aunque su uso para evaluar los distintos territorios vasculares permite objetivar al mismo tiempo las dis-

tintas lesiones parenquimatosas (Figs. 5.7 y 5.9) y conocer progresivamente con mayor experiencia su comportamiento. Una de las posibles contribuciones y ventajas del contraste intravascular es la posibilidad de evaluar en un único estudio la morfología vascular de forma precisa conjuntamente con la valoración funcional del aporte vascular tumoral, aunque hasta el momento actual no se ha evaluado de forma exhaustiva en estudios clínicos.

En conclusión, ha sido aprobado recientemente para uso clínico el primer contraste intravascular que permite realizar estudios de alta resolución del sistema arterial y venoso en un único estudio en angio-RM. Es prematuro definir indicaciones reales, resultados y ventajas en relación con otros contrastes. Las valoraciones actuales parecen mostrar sus ventajas en el manejo de los pacientes con patología vascular con la inclusión de nuevos protocolos diagnósticos (o terapéuticos) debido a la introducción de contrastes intravasculares para estudios de angio-RM. Otros usos diferentes, como la valoración capilar de los tumores y ganglios linfáticos, están por definir.

RESUMEN

Aunque existen diversas aproximaciones químicas, se han desarrollado recientemente nuevos contrastes en RM basados en gadolinio de distribución intravascular, aumentando así la ventana para obtener imágenes vasculares y mejorando la resolución espacial. Existen dos tipos de contrastes de gadolinio de distribución intravascular: complejos de gadolinio unidos a la albúmina y complejos poliméricos de gadolinio.

Ha sido aprobado el primer contraste de gadolinio intravascular unido a la albúmina, el gadofosvet. Este nuevo agente de contraste permite realizar una adquisición convencional de primer paso y al mismo tiempo realizar una adquisición de alta resolución en la fase de equilibrio tardía al mantenerse el contraste en el interior del vaso en un período de tiempo más prolongado. Las imágenes con el medio de contraste intravascular requieren un procesamiento de las imágenes para separar las arterias de las venas y realizar reconstrucciones selectivas con MIP de señal. Las principales indicaciones clínicas actuales son: el territorio vascular supraaórtico, las arterias renales, los vasos aortoiliacos y las extremidades inferiores. Las aplicaciones potenciales del gadofosvet pueden ser para estudios de fleboangio-RM, intervencionismo en angio-RM y en la angio-RM de cuerpo entero.

Otro agente de contraste de gadolinio unido a la albúmina en fase de desarrollo es el B22956. Existen dos complejos poliméricos de gadolinio en fase de investigación: el Gadomer-17 y el P792.

BIBLIOGRAFÍA

- Knopp MV, Von Tengg-Kobligh H, Floemer F, Schoenberg SO. Contrast agents for MRA: future directions. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 10: 314-316.
- Goyen M, Shamsi K, Schoenberg SO. Vasovist-enhanced MR angiography. *Eur Radiol*. 2006; 16 (suppl. 2): B9-14.
- Paetsch I, Huber ME, Bomstedt A, Schnackenburg B, Boesiger P, Stuber M, y cols. Improved three-dimensional free-breathing coronary magnetic resonance angiography using gadocolytic acid (B-22956) for intravascular contrast enhancement. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20: 288-293.
- Herborn CU, Barkhausen J, Paetsch I, Hunold P, Mahler M, Shamsi K, y cols. Coronary arteries: contrast-enhanced MR imaging with SH L 643A-experience in 12 volunteers. *Radiology*. 2003; 229: 217-223.
- Gaillard S, Kubiak C, Stolz C, Bonnemain B, Chassard D. Safety and pharmacokinetics of p792, a new blood-pool agent: results of clinical testing in nonpatient volunteers. *Invest Radiol*. 2002; 37: 161-166.
- Prince MR, Meaney JF. Expanding role of MR angiography in clinical practice. *Eur Radiol*. 2006; 16 (suppl. 2): B3-B8.

54 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

7. Parmelee DJ, Walovitch RC, Ouellet HS, Lauffer RB. Preclinical evaluation of the pharmacokinetics, biodistribution, and elimination of MS-325, a blood pool agent for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 1997; 32: 741-747.
8. Rohrer M, Bauer H, Mintonovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol.* 2005; 40: 715-724.
9. Rapp JH, Wolff SD, Quinn SF, Soto JA, Meranze SG, Muluk S, y cols. Aortoiliac occlusive disease in patients with known or suspected peripheral vascular disease: safety and efficacy of gadofosveset-enhanced MR angiography-multi-center comparative phase III study. *Radiology.* 2005; 236: 71-78.
10. Shamsi K, Yucel EK, Chamberlin P. A Summary of safety of gadofosveset (MS-325) at 0.03 mmol/kg body weight dose: Phase II and Phase III clinical trials data. *Invest Radiol.* 2006; 41: 822-830.
11. Goyen M, Edelman M, Perreault P, O'Riordan E, Bertoni H, Taylor J, y cols. MR angiography of aortoiliac occlusive disease: a phase III study of the safety and effectiveness of the blood-pool contrast agent MS-325. *Radiology.* 2005; 236: 825-833.
12. Hartmann M, Wiethoff AJ, Hentrich HR, Rohrer M. Initial imaging recommendations for Vasovist angiography. *Eur Radiol.* 2006; 16 (suppl. 2): B15-B23.
13. Bluemke DA, Stillman AE, Bis KG, Grist TM, Baum RA, D'Agostino R, y cols. Carotid MR angiography: phase II study of safety and efficacy for MS-325. *Radiology.* 2001; 219: 114-122.
14. Perreault P, Edelman MA, Baum RA, Yucel EK, Weisskoff RM, Shamsi K, y cols. MR angiography with gadofosveset trisodium for peripheral vascular disease: phase II trial. *Radiology.* 2003; 229: 811-820.
15. Nikolaou K, Kramer H, Grosse C, Clevert D, Dietrich O, Hartmann M, y cols. High-spatial-resolution multistation MR angiography with parallel imaging and blood pool contrast agent: initial experience. *Radiology.* 2006; 241: 861-872.
16. Lei T, Udupa JK, Odhner D, Nyul LG, Saha PK. 3DVIEWNIX-AVS: a software package for the separate visualization of arteries and veins in CE-MRA images. *Comput Med Imaging Graph.* 2003; 27: 351-362.
17. Sharafuddin MJ, Stolpen AH, Dang YM, Andresen KJ, Roh BS. Comparison of MS-325- and gadodiamide-enhanced MR venography of ilioacaval veins. *J Vasc Interv Radiol.* 2002; 13: 1021-1027.
18. Kramer H, Schoenberg SO, Nikolaou K, Huber A, Struwe A, Winnik E, y cols. Cardiovascular screening with parallel imaging techniques and a whole-body MR imager. *Radiology.* 2005; 236: 300-310.
19. European Medicines Agency. Vasovist: scientific discussion. En: <http://emea.eu.int/>. Acceso el 25 de enero de 2006.
20. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, Van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2007; 17: 175-181.

6

Medios de contraste y radiofármacos en la PET-TC

Francisco Moya García, Eduardo Manuel Gil Martínez y Pedro González Cabezas

GENERALIDADES Y PROPIEDADES DE LOS RADIOFÁRMACOS CON LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

Los síntomas que analiza la Medicina tradicional son el reflejo tardío de la alteración química que produjo la enfermedad: un factor externo o interno altera el equilibrio químico y provoca una alteración bioquímica que cambia el funcionamiento normal de un órgano y con el tiempo provoca síntomas evidentes. En un esfuerzo por acercarse a la alteración primaria, la Medicina clásica ha conseguido medir estas alteraciones metabólicas, pero mediante parámetros alejados del órgano involucrado (p. ej., la función renal se evalúa midiendo los valores de creatinina y urea en el plasma y la función hepática con las transaminasas). La tomografía por emisión de positrones (PET) ha permitido medir, sin interferirlo y en vivo, un proceso metabólico localizado. Así, una pequeñísima cantidad de radiofármaco refleja el funcionamiento de la totalidad del metabolismo estudiado. Es como si hubiésemos introducido un espía o un reportero de guerra, con muchos medios de transmisión a distancia, dentro de un ejército y continuamente va mandando datos de la marcha. La potencia de los dos fotones provocados por la aniquilación de un electrón y el positrón del ^{18}F permite localizar una cantidad nanomolar de un metabolito marcado con este isótopo; se trata por tanto de una verdadera revolución en la valoración de las enfermedades porque permite descubrir las alteraciones químicas que preceden a las anomalías anatómicas y, por tanto:

- Un diagnóstico más precoz.
- La capacidad de una clasificación molecular de la enfermedad.
- Un conocimiento real de la extensión de la enfermedad.
- Una valoración pronóstica más exacta.
- Un conocimiento precoz de la eficacia del tratamiento.
- Un trato personalizado de la enfermedad.
- El tratamiento de la enfermedad con terapéuticas específicas al blanco.

La PET permite, por tanto, un análisis cuantitativo de un proceso bioquímico. El proceso más conocido es el estudiado por la fluordesoxiglucosa (FDG): el consumo de glucosa. Pero además la PET puede estudiar otros muchos procesos, como la expresión de un gen, la concentración de receptores de una superficie celular y el descenso en la perfusión regional y del consumo de oxígeno. Para ello utiliza un radiotrazador, una molécula marcada con un isótopo emisor de positrones que se introduce en un ser vivo a dosis no farmacológicas que no alteran el metabolismo estudiado.

Hay que considerar que el trabajo de validar un radiofármaco es mucho más difícil que el de validar un medicamento convencional y en segundo lugar que el mercado potencial de un radiofármaco con PET es muy pequeño si lo comparamos con el mercado potencial de un fármaco convencional del tipo de un antiinflamatorio en la gran industria farmacéutica. Estas peculiaridades de los radiofármacos y la imposibilidad de almacenarlos han motivado que las multinacionales no los hayan considerado interesantes en los primeros momentos; han sido las universidades y los pequeños y medianos productores los que han cooperado a la producción y el desarrollo de nuevos radiofármacos. En los últimos años se constata un interés creciente de las multinacionales de la imagen diagnóstica por entrar en la imagen molecular.

Para desarrollar un radiofármaco con PET hay que demostrar en primer lugar que es capaz de cuantificar un proceso metabólico. Una vez que está validado se desarrollan otras aproximaciones semicuantitativas, más simples, que permiten la aplicación clínica diaria sin necesidad de cuantificar muestras sanguíneas seriadas. Esta forma de estudiar el metabolismo mediante un elemento radiactivo ha sido históricamente el sistema preferido porque produce mínimas alteraciones por la extremadamente baja masa del radiofármaco; así se han conseguido la mayoría de los conocimientos de la Bioquímica. Se ha utilizado la autorradiografía en animales con el ^{14}C y otros isótopos, pero no son procedimientos adecuados para estudiar los procesos metabólicos de forma no invasiva. Con la aparición de la PET se ha abierto una nueva ruta para estudiar los procesos farmacológicos y bioquímicos en vivo y de forma no invasiva. De todos los isótopos PET, el ^{18}F es el más importante por su adecuada estequiometría debido a su pequeño tamaño y por la fuerza del enlace C-F; normalmente se utiliza sustituyendo de la molécula original un -OH. El ^{18}F es además el de mayor vida media (109,7 minutos) de todos los isótopos PET^{1,2}.

El problema radiofarmacéutico, sin embargo, no es sólo marcar una molécula con un isótopo PET; mucho más importante que esto es entender el proceso y las interacciones de este radiofármaco en el proceso metabólico en estudio. La molécula seleccionada debe cumplir varios requerimientos para ser útil:

- Especificidad: que sólo participe en el proceso que se esté estudiando. En el caso de ser partícipe de distintos procesos metabólicos, sería susceptible de provocar confusión sobre qué proceso está representando; de ahí el interés de que presente una alta unión específica, esto es, que la práctica totalidad del radiofármaco se una a sus objetivos conocidos (células y tejidos) y no exista una proporción significativa del mismo que se pueda unir a otros objetivos no deseados.

56 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

- Alta permeabilidad de membrana y pocas reacciones de transporte.
- Que la interacción del radiofármaco ocurra en un ciclo lento.
- Si se usan análogos y precursores, que actúen en uno o en pocos pasos del proceso.
- Rápido aclaramiento del radiofármaco del torrente sanguíneo.
- Que no tenga metabolismo periférico ni entidad química en la sangre.

TRAZADORES NEUROLÓGICOS: ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-FDDNP, ¹⁸F-MPPF Y ¹⁸F-FDOPA

Desde que la PET fue inventada en 1974 por Michael Phelps, la neuroimagen ha ayudado a entender de forma no invasiva varios aspectos de la bioquímica cerebral, como el metabolismo cerebral de la glucosa, la perfusión cerebral, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la actividad enzimática y la síntesis y la liberación de los neurotransmisores, la unión a sus receptores y la expresión en los genes. Además, también se han estudiado los cambios de estos procesos con la edad, en las enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares y en el traumatismo cerebral. Así, se han aclarado muchos aspectos de la neurociencia básica y de diversas patologías neurológicas.

Un capítulo importante que la aparición de la PET ha impulsado ha sido el de diversas patologías psiquiátricas y psicológicas. En los siguientes años iremos aplicando el conocimiento acumulado sobre fenómenos que hasta ahora sólo conocíamos desde un punto de vista psicológico, como los estados de humor, la percepción del dolor y la adicción a drogas; todas estas alteraciones no tenían reflejo estructural en técnicas de imagen del tipo de la TC y la resonancia magnética (RM); gracias a la PET los estamos relacionando con sus sustratos neuroquímicos en áreas anatómicas. La Psiquiatría de nuestro siglo va a tener que imaginar menos y servirse más de la imagen molecular.

Los procesos neurodegenerativos sólo eran visibles con técnicas morfológicas cuando el tejido cerebral neuronal había disminuido en su número en un importante porcentaje y ya no había posibilidades terapéuticas porque no quedaban neuronas sanas que preservar¹⁻⁵.

A continuación comentamos los radiofármacos empleados en Neurología para el diagnóstico de demencias (enfermedad de Alzheimer [EA]) y de los trastornos del movimiento (enfermedad de Parkinson [EP]).

Demencias y enfermedad de Alzheimer

Los tres radiofármacos que se utilizan en este grupo son el ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-FDDNP y ¹⁸F-MPPF. A día de hoy la EA sólo puede tener un diagnóstico cierto con la autopsia y la demostración de las placas de amiloide y de los ovillos neurofibrilares de la proteína tau. El posible diagnóstico de EA de una persona por su cuadro clínico ocurre cuando ya existen una abundante muerte neuronal y un deterioro no advertido de varios años de evolución (los cambios estructurales son muy tardíos, por lo que no se aprecian alteraciones significativas durante mucho tiempo de la evolución de la enfermedad). Además, en multitud de casos estos diagnósticos se basan en test psicológicos-cognitivos que sólo tienen una

moderada seguridad a la hora de dictar un diagnóstico de EA. El problema se agrava porque no se pueden realizar ensayos clínicos de la eficacia de las nuevas terapias porque los pacientes que están calificados como con EA suelen presentar una larga evolución y la enfermedad está avanzada, lo que disminuye la eficacia y los resultados de los tratamientos que se administran en los enfermos que pueden entrar en estos ensayos con cierta seguridad de sufrir EA. Así, si ya no quedan neuronas en el hipocampo, ya no existe el blanco sobre el que deben actuar las nuevas medicinas. El reto es encontrar una técnica que sea capaz de diagnosticar de forma clara la EA en un estadio precoz o cuando sólo hay un déficit cognitivo leve (DCL), que se solapa con personas sanas cuando todavía quedan muchas neuronas sanas sobre las que podemos actuar.

El principal hallazgo patológico de la EA es la presencia en el cerebro de placas de β -amiloide, agregados insolubles de proteína β -amiloide, ovillos neurofibrilares y agregados insolubles de microtúbulos asociados a la proteína tau. Al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, la EA también causa una pérdida neuronal cerebral que desconecta los circuitos cerebrales mayores conduciendo a una pérdida de las funciones cerebrales (déficit de memoria verbal y no verbal, alteraciones del lenguaje y del conocimiento semántico, alteración de las funciones ejecutivas y de la atención y alteraciones de las habilidades espaciales y de la percepción visual); los cambios patológicos iniciales (predominantemente los ovillos neurofibrilares) se localizan en el lóbulo temporal medio (corteza entorrinal, giro parahipocámpico e hipocampo) y desde aquí se extienden siguiendo un modelo bien definido al resto del cerebro.

La PET presenta la esperanza de un diagnóstico precoz y seguro con tres moléculas que se dirigen en direcciones diferentes: la ¹⁸F-FDG indica el consumo de glucosa de las diferentes regiones cerebrales y por tanto el funcionamiento cerebral (Figs. 6.1-6.4); el ¹⁸F-FDDNP marca el sello de la enfermedad: el amiloide y los ovillos intraneuronales (sería equivalente a una biopsia metabólica); y el ¹⁸F-MPPF (patente de la empresa española REDPET Iberia, S.A.) mide la muerte neuronal del hipocampo y para ello marca los receptores de serotonina 5-HT_{1A} (5-hydroxytryptamina tipo 1A) de las células piramidales del hipocampo.

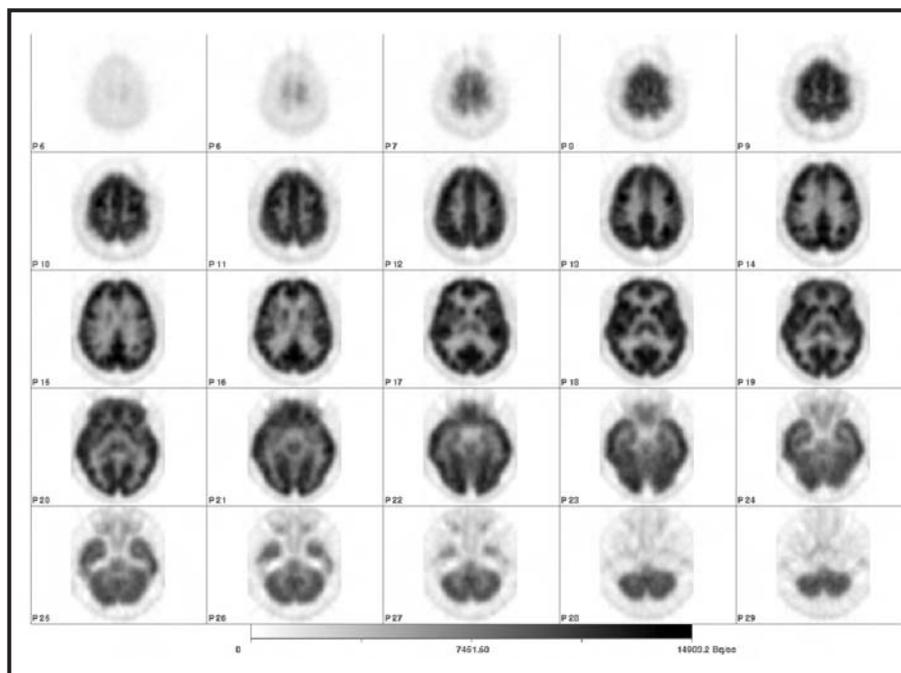


Figura 6.1. Cortes axiales seriadas de estudio PET-¹⁸F-FDG de cerebro normal. Se aprecia mayor captación del radiofármaco en corteza y núcleos de la base; el cerebelo siempre presenta un consumo menor y la sustancia blanca una captación casi nula.

¹⁸F-FDG

En la actualidad la mayor parte de los centros de PET utilizan como trazador la ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa. La ¹⁸F-FDG es sin duda la estrella de la PET. Esto se debe no sólo a su aplicación al estudio de patologías muy diversas, sino también a sus características metabólicas y a la rapidez de su síntesis.

Desde que se inventó la PET en 1974, pasaron tres años utilizando otros radiofármacos diferentes a la ¹⁸F-FDG; en 1977 se utilizó la desoxiglucosa, descubierta por Sokolov. La desoxiglucosa es un análogo de la glucosa con algunas características: cuando penetra en la célula es fosforilada por la hexoquinasa tipo II; en esta forma no puede abandonar la célula fácilmente porque está cargada negativamente. Puede ser desfosforilada por las enzimas fosfatasa intracelulares, pero esta reacción es muy lenta. Cuando entra en el sistema renal no puede ser reabsorbida —porque no es sustrato para el transporte activo—, tal y como ocurre con la glucosa, sino que es excretada a los túbulos renales y directamente eliminada a la vejiga. En el cerebro atraviesa la barrera hematoencefálica por los transportadores de glucosa. En 1950 se intentó utilizar la desoxiglucosa para bloquear el proceso glicolítico de los tumores; aquel ensayo fracasó, pero todo el trabajo realizado ha servido más tarde para utilizarla como radio-trazador de imagen con PET.

Más detalladamente en este proceso la ¹⁸F-FDG se incorpora a las células por idéntico mecanismo de transporte que la glucosa no marcada. Tanto la glucosa como la ¹⁸F-FDG atraviesan la barrera hematoencefálica y entran fácilmente en las células, aunque este paso de incorporación es ligeramente más rápido en el caso del análogo fluorado. Tras su entrada en la célula, ambos compuestos inician la vía glicolítica con la fosforilación por la enzima hexoquinasa en el carbono 6.

El siguiente paso de la vía glicolítica es la isomerasa para formar fructosa-6-fosfato. Puesto que tanto la glucosa-6-fosfato como la fructosa-6-fosfato existen predominantemente en su forma cíclica, la reacción requiere la apertura del anillo, seguidamente la isomerización y finalmente el cierre del nuevo anillo de furanosa formado.

La intervención del grupo hidroxilo de C2 es fundamental para que pueda llevarse a cabo la isomerización; por lo tanto, la 2-¹⁸F-FDG-6-P, que carece de dicho grupo funcional, no es un sustrato adecuado para la fosfoglucosa isomerasa, por lo que la ¹⁸F-FDG sufre únicamente el primer paso de la vía glicolítica: la fosforilación en C2 por acción de la hexoquinasa, ya que el compuesto resultante sufre atrapamiento metabólico por no poder ser metabolizado.

La reacción de desfosforilación de los derivados fosforilados (glucosa-6-P y ¹⁸F-FDG-6-P) es catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa, cuya actividad sólo es bastante significativa en el hígado, que además es el encargado de regular la concentración de glucosa en la sangre liberando la glucosa obtenida en la reacción de desfosforilación referida. Por otra parte, las características de la glucoquinasa hepática (la enzima encargada de fosforilar la glucosa a glucosa-6-P en este órgano, dado que la hexoquinasa prácticamente no se expresa en los hepatocitos) son bastante diferentes de las de la hexoquinasa. La hexoquinasa tiene una elevada afinidad por la glucosa ($K_m < 0,1 \text{ mM}$) y es inhibida por el producto de la reacción que cataliza. En contraposición, la glucoquinasa tiene una afinidad mucho

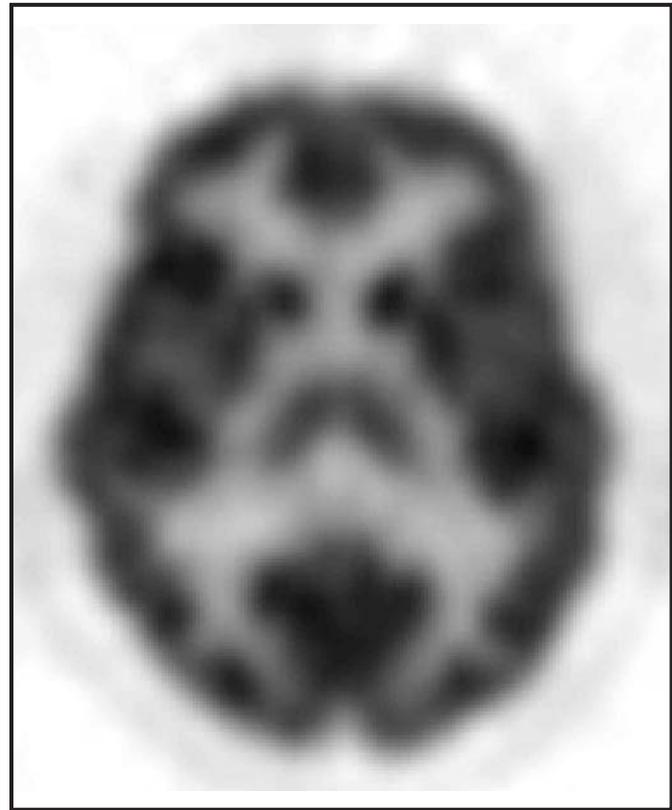


Figura 6.2. Corte axial correspondiente a los núcleos de la base de un estudio PET-¹⁸F-FDG de cerebro normal. Se aprecia mayor captación del radiofármaco en corteza y núcleos de la base y tálamos; la sustancia blanca presenta una captación casi nula (detalle de la figura 6.1).

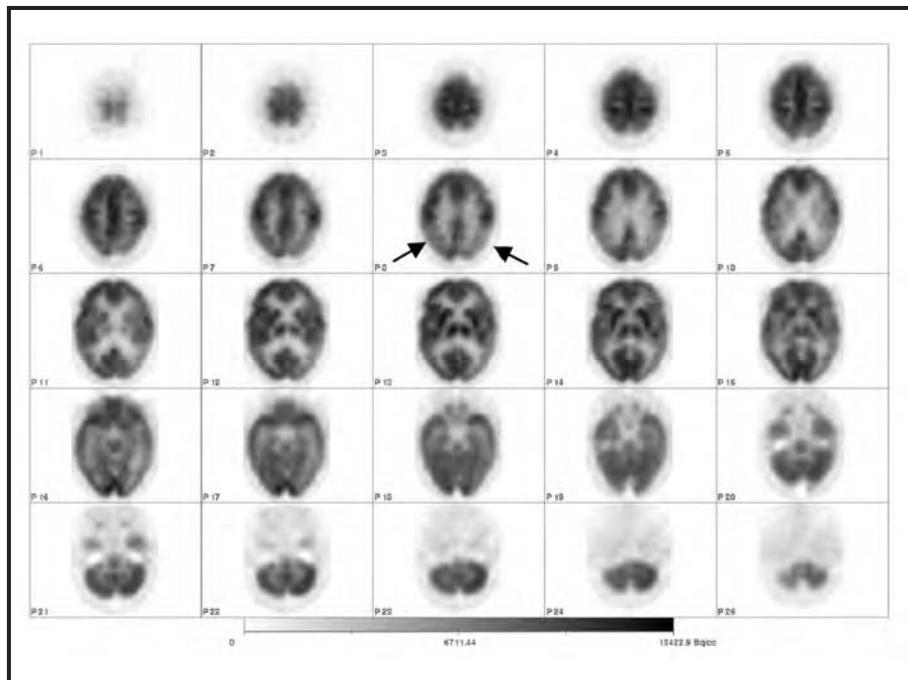


Figura 6.3. Cortes axiales seriados de un estudio PET-¹⁸F-FDG de un paciente con demencia tipo Alzheimer. Se aprecia menor grado de captación del radiofármaco en la corteza parietotemporal bilateral, con mayor afectación en el lado izquierdo (flechas). El cíngulo posterior presenta hipometabolismo.

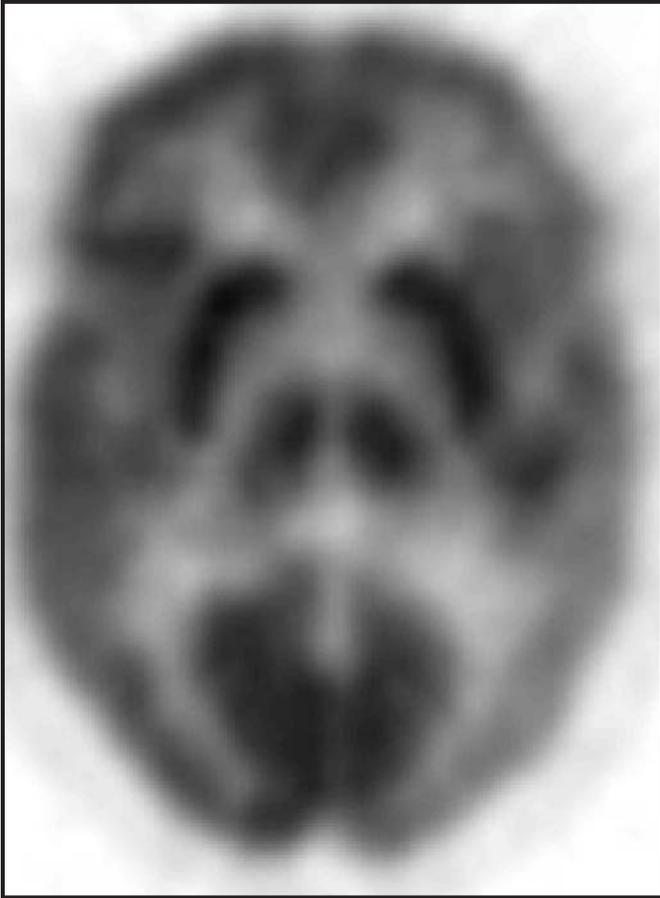


Figura 6.4. Cortes axiales correspondientes a los núcleos de la base de un estudio PET- ^{18}F -FDG de un paciente con demencia tipo Alzheimer. Se aprecia menor grado de captación del radiofármaco en la corteza parietotemporal bilateral, con mayor afectación en el lado izquierdo (detalle de la figura 6.3).

menor por la glucosa ($\text{km} = 10 \text{ mM}$), de tal modo que su actividad es proporcional a la concentración de glucosa en la sangre. Además, la glucoquinasa no es inhibida por la glucosa-6-P. Con todo esto, no puede decirse que en el parénquima hepático la ^{18}F -FDG sufra atrapamiento metabólico ya que las tasas de fijación en forma de ^{18}F -FDG-6-P e hidrólisis a ^{18}F -FDG son significativamente diferentes a las de otros tejidos.

Sin embargo, en el resto de los tejidos se puede asumir que toda la ^{18}F -FDG que entra en la célula queda fijada en su interior por sufrir atrapamiento metabólico: su conversión a ^{18}F -FDG-6-P impide su difusión atravesando la membrana celular y, una vez que se encuentra en la forma fosforilada, esta molécula no puede ser metabolizada, por lo que el resultado final del proceso es el acúmulo progresivo del derivado fosforilado en el interior de la célula^{1,2}.

El esquema de este proceso se representa en figura 6.5. El 95% de adenosintrifosfato (ATP) utilizado como combustible del metabolismo cerebral se origina del catabolismo de la glucosa y por tanto la PET- ^{18}F -FDG da una información excepcional del estado de la función cerebral. La imagen de ^{18}F -FDG varía con la edad, la lateralidad de predominancia derecha o izquierda, el nivel de alerta, el nivel de depresión, la medicación que esté tomando, el nivel de glucosa en la sangre y por supuesto la dosis de radiofármaco administrada.

Después de 26 años de experiencia con múltiples publicaciones, decenas de necropsias y las recientes revisiones, el modelo de PET- ^{18}F -FDG en la EA está bien caracterizado con un hipometabolismo en la corteza cíngulada posterior, parietal inferior y temporal superior; la culminación de

esta certeza se alcanzaba con la aprobación por parte de la FDA de la PET cerebral en el diagnóstico de la demencia en junio de 2004. La utilidad de la PET- ^{18}F -FDG es doble porque descarta la existencia de otra demencia con síntomas clínicos solapados; por ejemplo, la demencia frontotemporal (como la enfermedad de Pick) provoca hipometabolismo de la corteza frontal, temporal anterior y medial; la enfermedad de Huntington afecta de forma prematura al núcleo caudado; la demencia de cuerpos de Lewy aparece con hipometabolismo de la corteza occipital y del cerebelo; la demencia vascular produce focos hipometabólicos aleatorios en corteza, estructuras subcorticales y determinadas áreas del cerebelo; y la demencia unida a Parkinson puede dar un patrón muy parecido a la demencia de Alzheimer¹⁻⁵.

^{18}F -FDDNP

El laboratorio del profesor Barrio en la UCLA ha desarrollado la molécula ^{18}F -FDDNP, que marca las placas de amiloide y los ovillos del interior de la neurona de proteína tau fosforilada; se trata de un trazador que permite monitorizar en vivo una «biopsia metabólica» que indica el avance real de la enfermedad.

En 2001 se presentaron las imágenes en vivo comparadas con las imágenes autorradiográficas de la autopsia del paciente fallecido un año después. En estudios posteriores se ha demostrado que no sólo el lóbulo temporal medial está afectado, sino que con análisis gráfico de Logan y midiendo el volumen de distribución relativa (DRV) se demostró que también el lóbulo temporal lateral, parietal y frontal presentan una captación elevada de ^{18}F -FDDNP comparado con controles sanos. En personas con DCL sólo aumentaba la captación de ^{18}F -FDDNP en el lóbulo temporal medial y lateral, pero no afectaba al lóbulo parietal ni al frontal. Las medidas de la captación de ^{18}F -FDDNP se corresponden de forma inversamente proporcional al nivel del test minimal (MMSE). Estudios posteriores han demostrado que los depósitos de amiloide siguen un esquema rígido de propagación anatómica y que permite descartar una EA si no sigue esta ruta determinada⁸.

Existe evidencia del gran impacto del FDDNP-PET para diferenciar un grupo de controles sanos de un grupo de afectados de DCL y de un tercer grupo de EA⁸. De los 83 pacientes, 12 fueron seguidos durante dos años y se demostró que siete controles y dos DCL mantuvieron el nivel de FDDNP durante este período de tiempo; sin embargo tres sujetos que variaron su clasificación clínica (un sano que cambió a DCL y dos DCL que evolucionaron a EA) también aumentaron la captación de FDDNP. A un enfermo de Alzheimer que murió se le realizó la autopsia y se com-

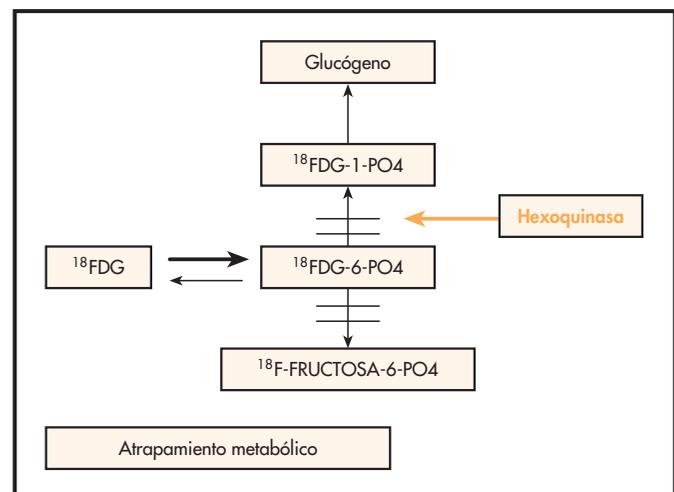


Figura 6.5. Esquema del proceso del atrapamiento metabólico de la ^{18}F -FDG.

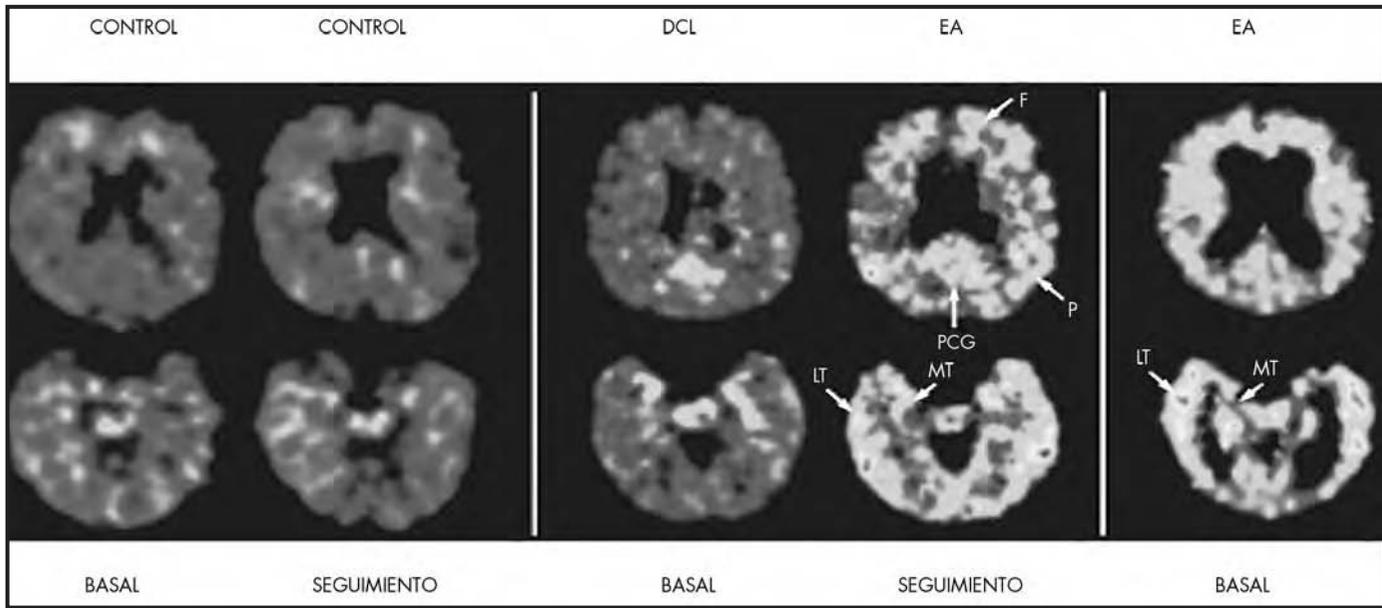


Figura 6.6. Imágenes de estudios de PET con ¹⁸F-FDDNP de las regiones parietal (arriba) y temporal (abajo) en un sujeto control (en estudio basal y seguimiento posterior), en un sujeto con deterioro cognitivo leve (DCL) que evolucionará a enfermedad de Alzheimer (EA) y en un paciente con enfermedad de Alzheimer. En el sujeto con DCL al evolucionar a EA y en el paciente con EA se observa aumento de la captación frontal, temporal lateral y parietal (en la imagen con tonos claros) de ¹⁸F-FDDNP. Se demuestra que ¹⁸F-FDDNP está aumentado en períodos muy precoces de la patología; nos encontramos con un diagnóstico molecular precoz de la enfermedad. En este DCL el aumento de patología en MT y PCG es indicativo claro de enfermedad de Alzheimer. F: frontal, P: parietal, PCG: cíngulo posterior, LT: temporal lateral y MT: temporal medial (imagen cedida por cortesía del New England Journal of Medicine y del profesor J. Barrio).

probó que corteza temporal medial, hipocampo y corteza entorrinal, con alta unión de FDDNP, tenían abundantes ovillos intraneuronales tau, pero pocas placas de amiloide, mientras que otras zonas del neocórtex, como corteza temporal lateral, cíngulo posterior y regiones frontales, tenían alta concentración de placas y algunos ovillos. El estudio demuestra que es capaz de distinguir entre DCL y EA y sujetos sanos y que se trata de una herramienta de detección precoz muy útil. El artículo hace hincapié en la diferenciación de subtipos en el DCL puesto que aquellos que cursan con amnesia y deterioro progresivo pueden ser precursores de EA si se acompañan de alta captación de FDDNP en la corteza temporal medial (Figs. 6.6 y 6.7).

Hay dos laboratorios más que han intentado marcar la sustancia amiloide de los EA: uno de ellos es el grupo del doctor Chester Mathis y el doctor Willam Klunk, de la Universidad de Pittsburg, quienes han desarrollado el ¹¹C-PIB (N-metil-[¹¹C]2-(4'-metilaminofenilo)-6-hydroxy-benzothiazole; con patente de General Electric); y otro es el grupo de la Universidad de Pensilvania, del doctor Hank Klunk, que ha desarrollado un trazador marcado con ¹¹C; de estas últimas no nos vamos a ocupar porque las publicaciones recientes son controvertidas y no está claro que marquen realmente el amiloide e incluso en el caso de que lo marcaran el hecho de estar marcada con ¹¹C, de vida media ultra-

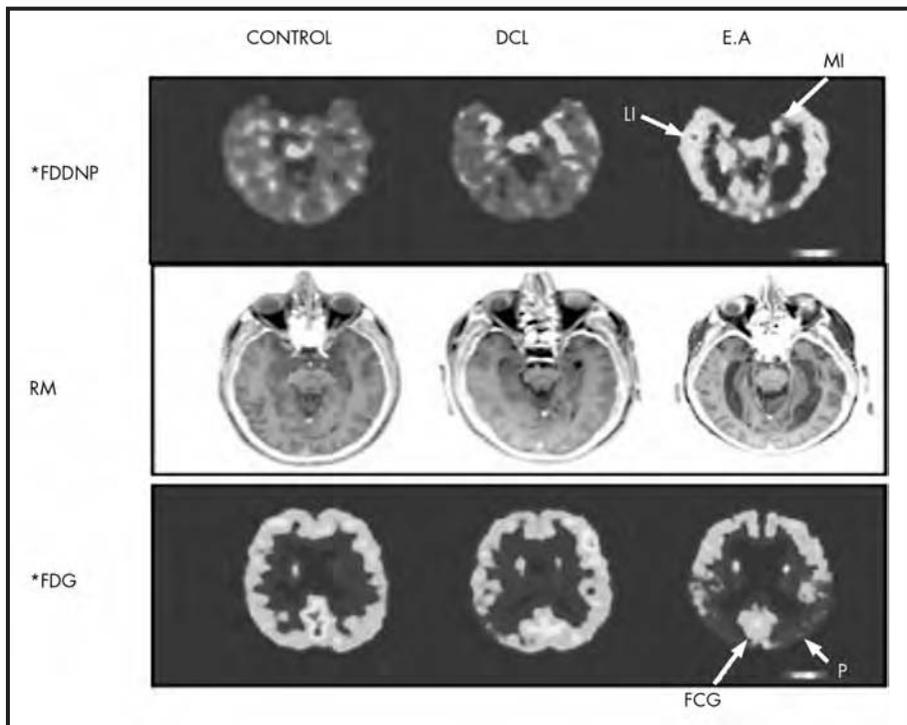


Figura 6.7. Imágenes representativas de PET con ¹⁸F-FDDNP, resonancia magnética y PET con ¹⁸F-FDG en un sujeto control, un sujeto con deterioro cognitivo leve (DCL) y un sujeto con enfermedad de Alzheimer (EA). Se aprecian defectos de captación (en tonos claros) de ¹⁸F-FDG parietal-temporal en el DCL y en la EA (bilateral y más marcado). En ¹⁸F-FDDNP existe aumento leve de la captación temporal (en el DCL) y resulta muy marcada en la EA. La RM no presenta alteraciones significativas. F: frontal, P: parietal, PCG: cíngulo posterior, LT: temporal lateral y MT: temporal medial (imagen cedida por cortesía de New England Journal of Medicine y del profesor J. Barrio).

60 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

corta, las hace inhábiles de ser comercializadas y quedarían restringidas al área de investigación de laboratorio⁶⁻¹².

¹⁸F-MPPF

Este radiotrazador se ha desarrollado con la finalidad de marcar selectivamente en los receptores de 5-hydroxytryptamina type 1A (5-HT 1A) y visualizarlos en la PET. La ¹⁸F-MPPF (fluorine-18-labeled 4-(2;-methoxyphenyl)-1-[2;-(N-2"-pyridinyl)-p-fluorobenzamido] ethylpiperazine) ha demostrado su selectividad por dichos receptores en estudios en animales y en humanos. Su mecanismo consiste en una captación inicial en el cerebro, que rápidamente es eliminada, salvo en las regiones cerebrales con altas concentraciones de receptores 5-hydroxytryptamina type 1A (5-HT 1A), claramente indicadores de la existencia de tales receptores.

El hipocampo tiene un papel muy específico en la formación, el procesamiento y la recuperación de la memoria. En combinación con el giro hipocampal y corteza entorrinal, rinal y perirrinal, forma el sistema de memoria del lóbulo temporal medial, responsable de la formación y del procesamiento de la memoria explícita. A este sistema le llegan múltiples señales aferentes sensoriales que se van añadiendo (componentes temporales, espaciales y emocionales) y la información es altamente integrada en el hipocampo y después es mandada a otras regiones del cerebro para ser almacenadas. El circuito neuronal hipocampal unimodal llamado «circuito perforante» es responsable del más alto nivel de integración de la información. Recibe la información desde la capa II de la corteza entorrinal, la manda al giro dentado, desde donde es mandada al CA3, luego al CA2 y después al CA1 y por último al subículo y finalmente vuelve a las capas más profundas de la corteza entorrinal. Si el hipocampo se daña por cualquier causa, la consecuencia es una amnesia.

Las neuronas estrelladas de la capa II de la corteza entorrinal, las neuronas piramidales en CA1 y las regiones subiculares del hipocampo son muy proclives a desarrollar ovillos neurofibrilares en los primeros estadios de la EA. Estas áreas también desarrollan un alto nivel de muerte neuronal (relacionados con la formación de ovillos neurofibrilares) y con el tiempo se desconecta este circuito y causa problemas de memoria.

Las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo son de naturaleza glutaminérgica. Su transmisión neuronal está regulada por dos tipos de heteroreceptores que lo activan o desactivan: es activado a través de receptores acetilcolinérgicos nicotínicos α -7 y desactivado a través de los receptores de serotonina. Los receptores de serotonina tipo 1A (5-HT 1A) son muy abundantes en las dendritas apicales de las neuronas piramidales. Los estímulos serotoninérgicos llegan desde el núcleo dorsal del rafe. La concentración de receptores de serotonina 1A en la región CA1 y subicular en el hipocampo humano es varias veces más abundante que en cualquier otra región cerebral. Esto hace que estos receptores de serotonina 1A sean una buena diana para la imagen in vivo de la PET con inhibidores tales como el ¹¹C-WAY-100635 o el ¹⁸F-MPPF. Ambos trazadores se han usado para valorar la densidad de receptores de serotonina 1A en depresión, ansiedad, Parkinson, epilepsia, etc. y se ha demostrado que una disminución de la unión de ¹¹C-WAY-100635 en la epilepsia del lóbulo temporal medial se correlaciona con la extensión del daño neuronal causado por las descargas epilépticas (demostrado en las muestras de tejido hipocampal después de la lobectomía)¹⁸.

El laboratorio del profesor Barrio en la UCLA trabajó con la hipótesis de que la muerte precoz de las neuronas de la corteza entorrinal y del hipocampo resultaría en una importante muerte de las neuronas piramidales, por lo que habría una pérdida de receptores de serotonina 1A. Han sido asimismo los primeros en demostrar la disminución de receptores de serotonina 1A en los enfermos de Alzheimer.

La combinación de PET con ¹⁸F-FDDNP con ¹⁸F-MPPF y con ¹⁸F-FDG resulta de gran utilidad, ya que los sitios de mayor acumulación

de la ¹⁸F-FDDNP coincidirán con las zonas de menor metabolismo de la ¹⁸F-FDG y mayor disminución de ¹⁸F-MPPF. Esta combinación de PET con ¹⁸F-FDDNP con ¹⁸F-MPPF y con ¹⁸F-FDG permite la obtención de una imagen exacta del grado de cambios patológicos en los cerebros de los pacientes con EA (Fig. 6.8). Con este arsenal metabólico ya no hay excusa para dejar de hacer un diagnóstico precoz de la EA. Éste será el primer paso para acabar con esta lacra, puesto que en ese momento tendremos una masa de enfermos diagnosticados de forma precoz con los que programar ensayos clínicos terapéuticos¹³⁻²⁰.

Trastornos del movimiento. Enfermedad de Parkinson

¹⁸F-FDOPA y ¹⁸F-FDG

La PET con ¹⁸F-FDOPA (3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanina) permite conocer la existencia o no de integridad del sistema neuronal nigroestriado, convirtiéndose por ello en un útil método diagnóstico en la EP.

El principal objetivo de las aplicaciones clínicas cerebrales de la PET son la detección precoz de la enfermedad neurológica y la monitorización del tratamiento neuroprotector y neurorestaurador; estos dos objetivos se han cumplido en la EP. El déficit del sistema dopaminérgico del sistema estriado por la pérdida de las neuronas del nigroestriado se demuestra de forma evidente con la PET de fluoro-DOPA (FDOPA) incluso cuando no hay alteraciones estructurales en la RM del núcleo

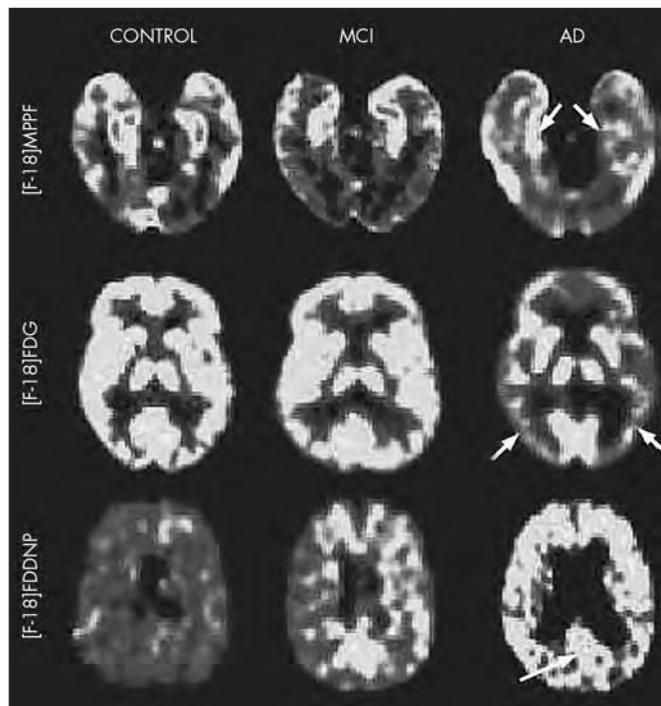


Figura 6.8. Ejemplos representativos de cortes axiales de PET cerebral de un sujeto control (izquierda), un sujeto con DCL (centro) y un paciente con EA (derecha) con ¹⁸F-MPPF (arriba), ¹⁸F-FDG (medio) y ¹⁸F-FDDNP (abajo). Las imágenes del paciente con EA muestran una fuerte disminución del nivel de captación de ¹⁸F-MPPF en el hipocampo (flechas en la fila superior) coincidente con una disminución global de captación de ¹⁸F-FDG en las regiones neocorticales (flechas en la fila intermedia que indican el lóbulo temporal) y niveles aumentados de unión de ¹⁸F-FDDNP en áreas corticales (flecha en el cíngulo posterior en la fila inferior) (imagen cedida por cortesía de Proceedings of the National Academy of Sciences y del profesor J. Barrio).

caudado y del núcleo putamen; antes incluso de que aparezcan los síntomas.

Cuando aparecen los primeros síntomas, con déficit motores unilaterales, hay una correspondencia directa con el déficit de dopamina en los núcleos contralaterales, sobre todo en el putamen y mucho menos en el caudado.

La radiosíntesis de la ^{18}F -FDOPA dura unos 150 minutos y conduce a la formación de la forma L de la FDOPA, que es la única activa biológicamente.

Los cambios de la captación nigroestriada de ^{18}F -FDOPA y del metabolismo cerebral regional de la glucosa en la corteza primaria motora representan la disfunción en el sistema motor que abarca el binomio talamocortical-ganglio corticobasal. Los cambios de captación de ^{18}F -FDG en el giro cingulado anterior pueden relacionarse con la regulación de la síntesis de dopamina en las neuronas dopaminérgicas supervivientes. Por tanto el estudio con ^{18}F -FDG es complementario de la FDOPA: cuando hay demencia añadida hay un hipometabolismo de glucosa en el lóbulo parietal inferior y temporal; en la atrofia múltiple de Shy-Drager, que también cursa con baja captación de FDOPA en el putamen, la ^{18}F -FDG da hipometabolismo en estriado, lóbulo frontal y cerebelo; en la parálisis supranuclear progresiva la ^{18}F -FDG aparece con hipometabolismo en núcleo estriado, tálamo, frontal posterior y cerebelo; en la degeneración corticobasal también se presenta con hipometabolismos de ^{18}F -FDG en estriado, lóbulo frontal posterior, tálamo, parietal inferior y temporal superior^{1-5, 21, 22}.

Epilepsia (^{18}F -FDG y ^{18}F -MPPF)

Entre el 10 y el 20% de las epilepsias son resistentes a la farmacoterapia y la alternativa quirúrgica está aceptada con dos objetivos: reducir los síntomas epilépticos y minimizar los daños cerebrales. Aquellos casos con electroencefalograma claramente localizado en el lóbulo temporal y con RM no concluyente son candidatos a un estudio metabólico de PET para localizar el foco epiléptico y descartar focos secundarios en otras localizaciones extratemporales. Estos focos aparecen hipometabólicos entre las crisis e hipermetabólicos en período ictal.

Se ha utilizado la PET- ^{18}F -MPPF, marcador de receptores de serotonina 5-HT₁ (ya descrito en el apartado relativo a la EA), como signo de muerte neuronal mesial temporal. Su alteración se corresponde con la localización del foco epiléptico y el grado de hipometabolismo con el grado de epileptogenicidad. Se sabe que la vía serotoninérgica ascendente cumple una función moduladora (excitadora/inhibidora) de las vías cortical-subcortical y por tanto contribuye a la actividad del foco epiléptico; por tanto su hipometabolismo no indica sólo muerte neuronal, como en la EA, sino que se añade esta función metabólica importante en la epilepsia. Porque algunos estudios parecen apoyar la hipótesis de la acción predominantemente inhibitoria epiléptica de los receptores de serotonina. En estudios con PET- ^{18}F -MPPF se ha demostrado un descenso significativo de su captación en el lado origen de ataques epilépticos, lo que podría interpretarse como un descenso de los receptores 5-HT₁ o por un aumento de la serotonina endógena que competiría con la marcada^{1-5, 13-20, 23}.

TRAZADORES ONCOLÓGICOS: ^{18}F -FDG Y ^{18}F -FDOPA

Dentro del campo de la Oncología los dos radiotrazadores que se emplean principalmente son la ^{18}F -FDG y la ^{18}F -FDOPA.

^{18}F -FDG

En 1924 el bioquímico alemán y premio Nobel Otto Warburg publicó sus observaciones sobre el metabolismo de las células cancerosas. El grado de consumo glicolítico de los tumores presentaba niveles 124 veces superiores; los tejidos carcinomatosos producen 200 veces más ácido láctico que el músculo en reposo y ocho veces más que el músculo activo. La conclusión fue que la diferencia metabólica del tumor es su glicólisis aumentada. Continuaron su comprobación en varios tumores humanos y concluyeron que la actividad glicolítica en los tumores benignos era muy inferior a la de los tumores malignos. La principal actividad de las instalaciones PET está basada en estos hallazgos; mediante el análogo de la glucosa (desoxiglucosa) marcada con ^{18}F se estudia el aumento de la actividad glicolítica de los tumores malignos.

La ^{18}F -FDG posee la capacidad de obtener imágenes de forma no invasiva de la utilización de glucosa en la mayoría de las células tumorales (Figs. 6.9 y 6.10). A pesar de la amplia utilización de la ^{18}F -FDG como radiofármaco principal en el estudio de la patología tumoral, debe quedar claro que este radiofármaco no es en absoluto un marcador de proliferación celular, sino del metabolismo glicídico celular. Los acúmulos de ^{18}F -FDG en localizaciones no fisiológicas pueden ser compatibles con la existencia de cáncer tanto en su origen como de focos metastásicos (Figs. 6.11 y 6.12).

La necesidad de ATP para los procesos anabólicos referidos se traduce en un incremento de la captación de glucosa. Por lo tanto, la utilización de la ^{18}F -FDG en Oncología se fundamenta en la observación de que las células tumorales muestran una glicólisis aumentada debido a tres factores:

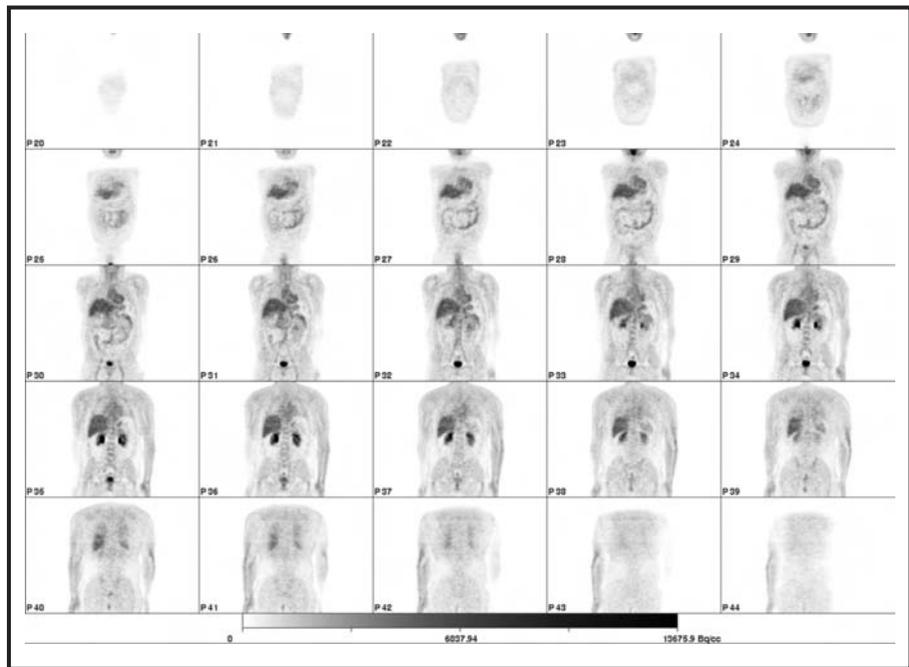


Figura 6.9. Cortes coronales seriados de un estudio de cuerpo completo de PET- ^{18}F -FDG en un paciente sano. Hay un consumo fisiológico de glucosa en faringe, hígado, colon, vías urinarias y vejiga (por ser la vía de eliminación del radiofármaco).



Figura 6.10. Volumen coronal del estudio de un cuerpo completo de PET-¹⁸F-FDG. Hay un consumo fisiológico de glucosa en faringe, hígado, colon, vías urinarias y vejiga (por ser la vía de eliminación del radiofármaco) (detalle de la figura 6.9).

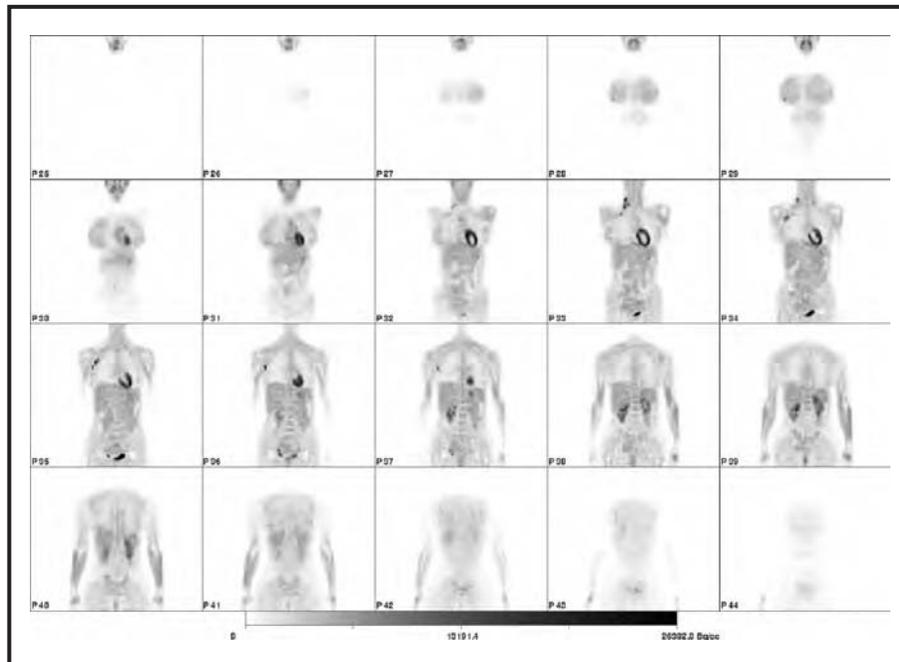


Figura 6.11. Cortes coronales seriados de PET-¹⁸F-FDG de cuerpo completo con un foco hipermetabólico de 1 cm en la mama derecha que se corresponde con un carcinoma de mama. Múltiples focos hipermetabólicos desde la axila derecha hasta la región cervical ipsolateral que se corresponden con un rosario de adenopatías infiltradas en axila derecha y regiones supraclavicular y cervical. Se observa una captación fisiológica en corazón, vejiga y ovario derecho.

- Factor 1. El incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa —los denominados GLUT-1 y GLUT-9— originado por un incremento de la expresión de sus genes (tal es así, que para algunos autores el incremento de la expresión del gen GLUT-1 es uno de los marcadores más precoces de transformación tumoral).
- Factor 2. El aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica (entre ellas hexoquinasa, fosfofructoquinasa y piruvato deshidrogenasa) tanto por modificaciones alostéricas como por un incremento de la expresión de sus genes.
- Factor 3. A todo esto se une el hecho de que la degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar mediante una vía anaeróbica en la que el rendimiento energético es de únicamente dos moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que mediante la oxidación aeróbica de la glucosa a dióxido de carbono y agua se obtienen 38 ATP. El motivo de que la célula tumoral utilice preferentemente el metabolismo anaeróbico (a pesar de su menor rendimiento energético) se debe fundamentalmente a la velocidad con la que se obtiene la energía en uno y otro caso, siendo ésta casi 100 veces mayor en la fermentación que en el catabolismo oxidativo. De este modo, y siempre que el aporte del sustrato energético sea suficiente, una célula tumoral en crecimiento compensa el menor rendimiento energético del proceso anaeróbico con su mayor velocidad, de tal modo que el consumo de glucosa es muy elevado.

En conjunto, estos tres factores conllevan la sustancial diferencia en el acúmulo de ¹⁸F-FDG entre las células tumorales y las que no lo son y posibilitan la utilización de este radiofármaco como un indicador indirecto de proliferación celular.

La ¹⁸F-FDG presenta gran utilidad para el diagnóstico de los diferentes tumores y se ha descrito una clara correlación entre el grado histológico

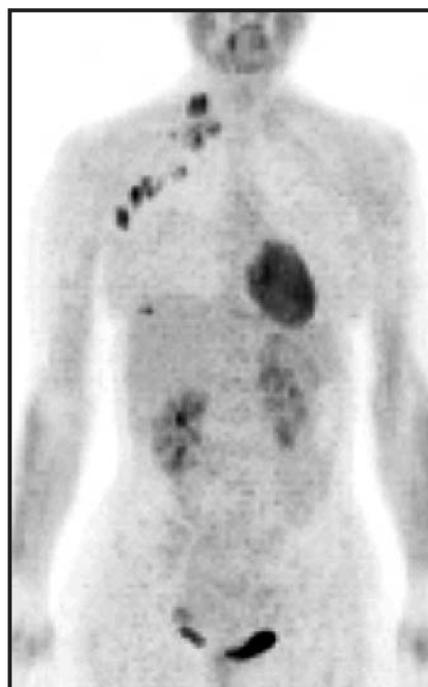


Figura 6.12. Imagen volumétrica coronal de PET-¹⁸F-FDG de cuerpo completo con un foco hipermetabólico de 1 cm en la mama derecha que se corresponde con un carcinoma de mama. Múltiples focos hipermetabólicos desde la axila derecha hasta la región cervical ipsolateral que se corresponden con un rosario de adenopatías infiltradas en la axila derecha y en las regiones supraclavicular y cervical (detalle de la figura 6.11).

de malignidad y la captación de ¹⁸F-FDG en algunos de ellos. Así, en general los tumores de alto grado presentan una elevada captación de ¹⁸F-FDG y en los de bajo grado existe una pobre captación.

El cáncer se entiende últimamente como una enfermedad sistémica y por tanto es imprescindible saber el grado de extensión del mismo. La técnica de PET de cuerpo entero tras la inyección de ¹⁸F-FDG ha resultado útil en la mayoría de los cánceres (se excluyen los de bajo crecimiento y

los situados en lugares de alto consumo o acumulación de ^{18}F -FDG, como el cerebro y la vejiga).

Son múltiples los tipos de tumores malignos en los que existen indicaciones de esta exploración en el diagnóstico de malignidad, estadificación y reestadificación, identificación de la recidiva y evaluación de la respuesta al tratamiento.

Las más frecuentes son las siguientes:

- Diagnóstico diferencial. Nódulo pulmonar solitario, pancreatitis frente a cáncer pancreático y cáncer de mama en casos seleccionados con fallo de biopsia.
- Estadificación inicial (preoperatorio). Cáncer de pulmón, melanoma, sarcoma y linfoma (como estudio basal para el seguimiento).
- Sospecha de enfermedad metastásica: ovario, cabeza y cuello y páncreas
- Búsqueda de tumor primario (metástasis de origen desconocido).
- Diferenciación de cicatriz de enfermedad residual. Cerebro (diferenciar necrosis postradioterapia frente a recurrencia), pulmón, cabeza y cuello y en el cáncer colorrectal y el linfoma (masas residuales al final del tratamiento).
- Demostración de la sospecha de recurrencias. En el cáncer de ovario, colorrectal, de mama, de pulmón, de cabeza y cuello, de tiroides y de páncreas.
- Seguimiento de tratamientos de quimioterapia y radioterapia. Evaluación de respuesta.

Los resultados reflejados por la bibliografía han sido evaluados según su indicación y la histología de cada tumor. Para no extendernos y de forma global, se puede deducir que la PET con ^{18}F -FDG ofrece una gran sensibilidad y especificidad para la detección de la mayor parte de los tumores (valores superiores en ambos casos al 85% de forma general) y que sus resultados mejoran cuando son interpretados los estudios metabólicos junto a los de imagen anatómicos.

Presenta limitación en su capacidad diagnóstica en diversos casos, como en los tumores de crecimiento muy lento y que, por ende, consumen menos cantidad de ^{18}F -FDG; en los tumores cerebrales, que al ser hipermetabólicos pueden pasar enmascarados en el hipermetabolismo fisiológico cerebral; en tumores de pequeño tamaño, ya que la capacidad de resolución de la PET está en 5-7 mm; o en tumores que se localizan en las vías de eliminación urinaria, ya que pueden enmascararse lesiones con la propia ^{18}F -FDG que se elimina por la orina. También se han descrito problemas para detectar algunos tumores hepáticos, como el hepatocarcinoma y la metástasis de estómago, debido a las peculiaridades metabólicas del hígado^{1, 2, 24}.

^{18}F -FDOPA

Este radiotrazador en su utilización oncológica permite complementar en parte las carencias en algunos grupos de tumoraciones que presenta la ^{18}F -FDG. Así, son dos grupos de tumoraciones con menor sensibilidad en su diagnóstico en la ^{18}F -FDG las principales indicaciones de la ^{18}F -FDOPA en este campo: los tumores cerebrales y los neuroendocrinos.

La ^{18}F -FDOPA se ha mostrado más exacta que la ^{18}F -FDG para el diagnóstico por imagen de tumores de bajo grado, así como para la evaluación de tumores recurrentes. ^{18}F -FDOPA puede ser de especial utilidad asimismo para diferenciar la necrosis postradiación de la recurrencia tumoral.

La otra aplicación de la ^{18}F -FDOPA en Oncología se encuentra en el diagnóstico de los tumores carcinoides, así como en el seguimiento de los mismos (debido a la capacidad de los tumores neuroendocrinos de almacenar aminas biógenas). Se muestra mejor que la gammagrafía de receptores de somatostatina en la visualización de los tumores neuroendocri-

nos e incluso superior a la TC en cuanto a la detección de lesiones óseas. Algunos ejemplos de estos tipos de tumoraciones son el carcinoma de células de Merckel, el tumor carcinoide gastrointestinal, los feocromocitomas y los tumores glómicos.

La ^{18}F -FDOPA parece ser superior en cuanto al diagnóstico del carcinoma medular de tiroides que la gammagrafía de receptores de somatostatina. A su capacidad de realizar una correcta estadificación linfática se le añade que permite un diagnóstico más específico tanto del tumor primario como de la recurrencia.

La complementariedad oncológica entre ^{18}F -FDG y ^{18}F -FDOPA permite abarcar el diagnóstico de la mayor parte de los diversos tipos de cánceres²⁵⁻³⁴.

Trazadores cardiológicos

Los radiofármacos que se emplean en estudios cardíacos son ^{18}F -FDG y ^{13}N -amonio. La principal tecnología no invasiva que permite cuantificar en términos absolutos la perfusión y el metabolismo miocárdico es la PET gracias a la combinación de los radiofármacos anteriormente citados, que aportarán una información específica.

^{18}F -FDG

Al haber explicado previamente las características de la ^{18}F -FDG, nos centramos en su utilización cardiológica. La ^{18}F -FDG permite valorar la capacidad de recuperación del miocardio isquémico, puesto que es el sustrato preferente en presencia de glucólisis anaeróbica. Por este motivo la captación de ^{18}F -FDG es mayor en los territorios isquémicos que en los sanos. Las áreas de necrosis no presentan incorporación de ^{18}F -FDG. Se han descrito distribuciones irregulares de ^{18}F -FDG, especialmente una menor captación anteroseptal en individuos sanos en situación de ayuno. La administración de glucosa (no marcada) normaliza la incorporación miocárdica de este trazador. Esta heterogeneidad en la distribución del trazador depende de la disponibilidad de ácidos grasos y glucosa.

El patrón de isquemia en la PET se define como un defecto de incorporación de un radiofármaco trazador de flujo, como los marcados con ^{13}N o ^{82}Rb o el ^{15}O , que muestra un aumento de captación en la exploración con ^{18}F -FDG. La presencia de ^{18}F -FDG significa además la existencia de miocardio viable en aquellos casos en los que se desea evaluar la extensión real de una necrosis y cuantificar el miocardio salvado y el amenazado tras una trombólisis o como indicación de revascularización de un determinado territorio^{1, 2, 35}.

En resumen las principales indicaciones de la PET con ^{18}F -FDG en Cardiología son la enfermedad coronaria y la viabilidad miocárdica con trazadores de flujo como el ^{13}N -amonio.

^{13}N -amonio

El ^{13}N -amonio es un radiotrazador PET que de forma conjunta con trazadores de perfusión permite la detección de miocardio viable con vistas a la planificación de revascularización. La PET (ECG)-gated ^{13}N -amonio (^{13}N - NH_3) presenta utilidad para la determinación del volumen diastólico final, el volumen telesistólico, la masa miocárdica ventricular izquierda y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Por ello la PET con sincronismo cardíaco por ECG y ^{13}N - NH_3 puede usarse para la detección simultánea de la perfusión miocárdica. El ^{13}N se produce gracias a un bombardeo protónico de agua destilada mediante la reacción nuclear $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$. Incluso con los rayos protónicos de relativamente baja energía se puede obtener una buena actividad en pocos minutos de irradiación. Se han empleado sustancias como el etanol con éxito para minimizar la oxidación del objetivo. Existe también un sistema de obtención de ^{13}N mediante el bombardeo de ^{13}C con protones de baja energía. Presenta un período de semidesintegración de 9,96 m³⁶⁻³⁸.

OTROS RADIOFÁRMACOS

¹⁸F (fluoride)

El ¹⁸F por sí mismo también se ha utilizado para el estudio del esqueleto óseo de cuerpo completo. Las imágenes que ofrece son de alta calidad del esqueleto óseo y resulta potencialmente útil este procedimiento en las aplicaciones clínicas donde se requiere una alta resolución mediante PET ofreciendo estimaciones cuantitativas de la actividad celular.

Un estudio dinámico con ¹⁸F (fluoride) puede ser de utilidad en la medida de parámetros metabólicos regionales en desórdenes focales óseos. Actualmente la PET con ¹⁸F (fluoride) es la técnica de elección para estudios fisiológicos de precisión en el tejido óseo, superando incluso a los estudios óseos con ^{99m}Tc-MDP. Por ello resulta de utilidad en patologías tan diversas como osteoporosis, metástasis óseas, enfermedad de Paget y seguimiento de pacientes con artroplastia de cadera.

La PET con ¹⁸F (fluoride) presenta un alto nivel de sensibilidad y especificidad en la detección de metástasis óseas. En el caso de la PET-TC se incrementa el grado de especificidad respecto a la PET. Asimismo, el empleo de la PET con ¹⁸F (fluoride) permite obtener resultados más específicos y sensibles que las gammagrafías planares óseas y que los estudios SPECT óseos³⁹.

¹⁸F-FLT

La 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine o ¹⁸F-FLT es un radiotrazador PET recientemente desarrollado para poder visualizar la proliferación celular tumoral. Se está utilizando en tumores cerebrales por su rápida captación tumoral, que permanece estable hasta 75 minutos después de su administración. Es más sensible que la ¹⁸F-FDG para la visualización de tumores cerebrales de alto grado (III y IV) y posee una superior capacidad predictiva de la progresión tumoral y de la supervivencia del paciente.

Además de su aplicación en el territorio cerebral, existen otros estudios con la ¹⁸F-FLT que la han utilizado para visualizar la actividad proliferativa de la médula ósea, lo que permite determinar la existencia de diversos desórdenes hematológicos.

Se ha investigado con buenos resultados su empleo en la visualización de la proliferación en tumores pulmonares comparándola con el ¹⁸F-FDG. La captación en la proliferación del cáncer de pulmón de la ¹⁸F-FLT se correlaciona mejor que con la ¹⁸F-FDG; puede ser de importante utilidad como marcador selectivo de la proliferación tumoral.

Futuros estudios deberán evaluar el empleo de la ¹⁸F-FLT para la monitorización del tratamiento con citostáticos en pacientes con cáncer de pulmón.

Otros estudios se han enfocado con cierto éxito hacia la detección de tumores de mama o sarcomas⁴⁰⁻⁴³.

¹⁸F-flumazenil (¹⁸F-FMZ)

Es un antagonista de los receptores de las benzodiazepinas situados en el complejo del receptor GABA-A. Debido a este hecho, se ha investigado por su capacidad de unión a los receptores de benzodiazepina, siendo ésa la principal línea de estudio; también de la misma manera se ha utilizado el ¹¹C-flumazenil. Las anomalías en la PET de ¹⁸F-FMZ también se han relacionado con casos de epilepsia y de ansiedad.

El ¹⁸F-FMZ se obtiene gracias al marcaje por metilación con el yoduro de metilo. Existe un trabajo en pacientes con infartos agudos cerebrales en el que empleando la PET con ¹⁸F-FMZ y estudios de difusión con la RM se apreció la capacidad predictiva de nuevos infartos corticales isquémicos que presentaba la PET. En general los estudios con estos dos radiotrazadores aún distan de la obtención de resultados prácticos para su utilización⁴⁴.

¹⁸F-5-fluoro-2-deoxyuridine

Este nucleósido es un análogo de la pirimidina que se acumula en células proliferativas. Se ha empleado como radiotrazador para visualizar en la PET imágenes de tumores malignos en casos excepcionales, como sarcoma, linfoma no Hodgkin y algunos carcinomas pulmonares, aunque en todos los casos sus resultados fueron peores que con la ¹⁸F-FDG⁴⁵.

¹⁸F-tirosina

La ¹⁸F-fluoroetil-L-tirosina se ha utilizado en pacientes con lesiones cerebrales que se correspondían con gliomas observados en la RM analizados con espectroscopia. Logra mejorar la eficacia diagnóstica de las biopsias dirigidas que se realizan y permite distinguir asimismo entre lesiones benignas postoperatorias y recurrencia tumoral tras el tratamiento inicial de los gliomas.

Su utilización queda limitada a los estudios tumorales cerebrales⁴⁶.

¹⁸F-colina

Es un radiofármaco PET que se ha empleado para la diferenciación entre hiperplasia benigna y cáncer de próstata. Los resultados no han sido óptimos, pero han permitido considerar su posible utilidad para la detección de recurrencias locales y en ganglios metastásicos en el cáncer de próstata. Otro de los estudios con este radiotrazador está enfocado a la mayor concentración del mismo que se observa en el glioblastoma multiforme, en el cual podría tener cierto grado de utilidad su empleo.

Con la misma finalidad que la ¹⁸F-colina, se encuentra otro radiotrazador similar, aunque con la diferencia de estar marcado con ¹¹C: la ¹¹C-colina, que presenta además las consiguientes desventajas de los radiofármacos marcados con radionúclidos emisores de positrones que no sean la ¹⁸F.

El ¹¹C se produce mediante el bombardeo protónico de nitrógeno natural mediante la reacción nuclear ¹⁴N(p, α) ¹¹C. Un objetivo gaseoso mezcla del 2% de oxígeno en nitrógeno producirá dióxido de carbono radiactivo (¹¹CO₂) y un 5% de hidrógeno en nitrógeno producirá metano (¹¹CH₄). El monóxido de carbono (¹¹CO) puede también hacerse mediante reducción de ¹¹CO₂ sobre carbón activado a 900 °C.

El ¹¹C sufre la emisión de un positrón de 960 bKeV de energía máxima que recorre una pequeña distancia hasta su colisión con un electrón para producir el fenómeno de aniquilación del positrón.

Presenta un período de semidesintegración de 20,4 m, lo que implica que su empleo en humanos no suponga una dosis de radiación significativa para los individuos; por otra parte, permite que se puedan llevar a cabo estudios repetitivos en un individuo durante un corto espacio de tiempo⁴⁷.

¹⁸F-ganciclovir

El ganciclovir y su derivado fluorado, el FHPG, son dos moléculas inhibidoras de la timidín-quinasa. Su marcaje por el ¹⁸F se produce por una reacción con similitudes con la de la ¹⁸F-¹⁸F-FDG. El marcaje del ganciclovir con ¹⁸F permite que se haga un seguimiento de su actividad y monitorizar la expresión genética del individuo. En la actualidad su uso está en fase experimental⁴⁸.

¹¹C-metionina

Este radiofármaco presenta el obstáculo de estar marcado con ¹¹C, lo que limita de forma importante su empleo rutinario en las distintas instalaciones de la Medicina nuclear. Sí es factible su utilización en instalaciones

que posean un ciclotrón en su proximidad, ya que debido a su período de semidesintegración de 20,4 minutos el radiofármaco debe ser sintetizado justo antes de su utilización.

Se utiliza para detectar y diferenciar con elevada sensibilidad lesiones tumorales cerebrales que en estudios con ^{18}F -FDG muestran tanto hipo como hipermetabolismo.

Permite aportar una información adicional cuando se emplea en combinación con la ^{18}F -FDG en este grupo de pacientes.

Hay estudios que elevan hasta un 89% la sensibilidad de la ^{11}C -metionina en detectar la existencia de lesiones tumorales, independientemente del hipo o hipermetabolismo que pueda presentar dicha lesión tumoral en un estudio PET con ^{18}F -FDG. Por otra parte cabe resaltar el alto grado de especificidad que posee la ^{11}C -metionina.

Al comparar los estudios realizados con ^{11}C -metionina con los de ^{18}F -FDG en los mismos pacientes, se observa que en los primeros existe mayor grado de captación y de extensión que en los segundos.

Una segunda utilización de este radiotrazador es en la detección de cáncer de próstata, que presenta mejores resultados que la fluorodesoxiglucosa^{4,49}.

^{11}C -raclopride

Es un ligando antagonista de los receptores postsinápticos dopamínicos D2 utilizado en los estudios acerca de enfermedades degenerativas que presentan desórdenes en el movimiento, como la EP. Su marcaje con ^{11}C se consigue mediante una reacción de metilación⁵⁰.

CONCLUSIONES

La desoxiglucosa, análogo de la glucosa, marcado con ^{18}F (^{18}F -FDG o, más simple, FDG) ha sido el radiofármaco que ha protagonizado esta primera fase de implantación de la PET. Se empezó a utilizar tres años después del invento de la PET (1974) y sirvió para ver los defectos de consumo de glucosa de las demencias en la exploración del cerebro y el aumento de consumo de glucosa de las células cancerosas en la exploración del cuerpo entero.

El funcionamiento de la ^{18}F -FDG es tan perfecto que todavía no ha sido superado por otro radiofármaco. Para empezar, la síntesis de ^{18}F -FDG tiene un alto rendimiento, pero además el hecho de ser absorbida por la célula en la misma proporción que la glucosa, el hecho de no ser metabolizada, sino que queda prisionera dentro de la célula durante 4 horas y el hecho de no alterar el metabolismo de la glucosa la hace irremplazable.

La comunidad médica ha asumido la PET- ^{18}F -FDG de cuerpo entero como la exploración más adecuada para conocer la verdadera extensión tumoral en la mayoría de los cánceres. En junio de 2004 se aprobó la PET- ^{18}F -FDG de cerebro para el diagnóstico de demencia y muchos años antes fue aprobada para otra patología neurológica: la epilepsia quirúrgica. La aplicación cardiológica de la PET- ^{18}F -FDG para la viabilidad miocárdica no se acaba de aceptar totalmente, tal vez porque su superioridad no es tan clara como en las patologías oncológica y neurológica.

Pero en estos 30 años se ha intentado complementar a la ^{18}F -FDG con otros radiofármacos que den la información que ella no es capaz. Por ejemplo, en tumores cerebrales es muy difícil que la ^{18}F -FDG dé información válida porque de por sí el tejido cerebral (sobre todo la corteza cerebral) consume mucha glucosa y enmascara el crecimiento tumoral. Los intentos más validados han sido la ^{11}C -metionina, de gran utilidad en tumores cerebrales pero que conlleva el gran problema de la dificultad de la comercialización por su corta vida media. La otra aproximación es la FDopa, que recientemente la doctora Chen de la UCLA ha encontrado tan útil en tumores cerebrales.

La ^{18}F -DOPA es de utilidad probada en la EP y en algunos tumores difícil de diagnosticar con la ^{18}F -FDG, como el feocromocitoma y tumores neuroendocrinos; todo ello la hace ocupar el segundo lugar indiscutible entre los radiofármacos PET y esperamos que en los próximos meses todas las radiofarmacias españolas la hagan disponible para la práctica clínica.

El tercer y cuarto puesto de nuevos radiofármacos parece que van a ser de aplicación neurológica. Los recientes artículos del profesor Barrio de la UCLA en New England y PNAS parecen consolidar sus nuevas moléculas: la MPPF y la FDDNP.

La MPPF marca los receptores de serotonina 5-HT_{1A} que se encuentran en el hipocampo en una proporción cinco veces superior al resto del cerebro; una pérdida neuronal, provocada por la demencia de Alzheimer, se traducirá en una importante disminución de señal de este metabolito. Estamos ante la imagen más precoz de EA; justo en un primer momento, cuando podemos todavía ensayar tratamientos sobre las neuronas todavía sanas.

La FDDNP ha demostrado que marca perfectamente los ovillos neurofibrilares y las placas de amiloide. También se ha demostrado que la extensión de ambos productos se produce siguiendo un esquema anatómico rígido y patognomónico de la enfermedad. Estamos por tanto ante la exploración que mejor va a controlar el curso de la enfermedad. No hay duda de que los ensayos terapéuticos para curar la EA tendrán que estar basados en pacientes explorados con estas dos moléculas.

En resumen, la tecnología PET sólo ha comenzado y no tiene límites porque todos los metabolitos son susceptibles de ser estudiados y analizados *in vivo* gracias a la ciencia de la Radiofarmacia.

RESUMEN

La PET está revolucionando la forma de hacer medicina; los compuestos que utiliza para crear imagen (radiofármacos) permiten visualizar *in vivo* los procesos metabólicos sin alterarlos (la gran potencia de los isótopos emisores de positrones permite visualizar los procesos sólo con cantidades nanomolares). Sin embargo, la producción de radiofármacos es extremadamente difícil y por ese motivo los estudios clínicos de PET se reducen al uso de la ^{18}F -FDG para el diagnóstico de lesiones cancerosas por su mayor consumo de glucosa y para el diagnóstico de Alzheimer por la disminución de consumo cerebral en las zonas afectadas. El mayor avance en nuevos radiofármacos se ha conseguido en el diagnóstico precoz de Alzheimer con el marcador de amiloide (^{18}F -FDDNP) y de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} (^{18}F -MPPF), ambos producidos por el equipo del profesor Barrio en la UCLA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peñuelas Sánchez I. Radiofármacos PET. Rev Esp Med Nuclear. 2001; 20: 477-498.
2. Barrio JR. The molecular basis of disease. En: Phelps ME, editor. PET. Molecular Imaging and its Biological Applications: Springer, 2004. p. 270-320.
3. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, y cols. FDG-PET imaging in patients with pathologically verified dementia. J Nucl Med. 2000; 41: 1920-1928.
4. Chung JK, Kim YK, Kim SK, Lee YJ, Paek S, Yeo JS, y cols. Usefulness of ^{11}C -methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on ^{18}F -FDG PET. J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29: 176-182.
5. Small G, Kepe V, Ercoli L, Siddarth P, Bookheimer S, Miller K, y cols. PET of brain amyloid and Tau in mild cognitive impairment. N Engl J Med. 335; 225: 2652-2663.
6. Kepe V, Shoghy-Jadid K, Wu HM, Huang SC, Small GW, Satyamurthy N, y cols. Global and regional [^{18}F] FDDNP binding as *in vivo* measure of Alzheimer's disease neuropathology. J Nucl Med. 2004; 45 (suppl. 1) 26P.

66 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

7. Agdeppa ED, Kepe V, Petric A, Satyamurthy N, Liu J, Huang SC, y cols. In vitro detection of (S)- naproxen and ibuprofen binding to plaques in the Alzheimer's brain using the positron emission tomography molecular imaging probe 2-(1-{6-[(2-[F-18]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}ethylidene) malonitrile. *Neuroscience*. 2003; 117: 723-730.
8. Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Small GW, Huang SC, Petric A, y cols. 2-Dialkylamino-6-acylmalonitrile substituted naphthalenes (DDNP analogs): novel diagnostic and therapeutic tools in Alzheimer's disease. *Mol Imaging Biol*. 2003; 5: 404-417.
9. Smid LM, Vovko TD, Popovic M, Petric M, Kepe V, Barrio JR, y cols. The 2, 6-disubstituted naphthalene derivative FDDNP labeling reliably predicts Congo red birefringence of protein deposits in brain sections of selected human neurodegenerative diseases. *Brain Pathol*. 2006; 16: 124-130.
10. Bresjanac M, Smid ML, Vovko TD, Petric A, Barrio JR, Popovic M. Molecular-imaging probe 2-(1-{6-[(2-Fluoroethyl)(Methyl) amino]-2-Naphthyl}ethylidene) Malonitrile labels prion plaques in vitro. *J Neuroscience*. 2003; 23: 8029-8033.
11. Kepe V, Shoghi-Jadid K, Wu HM, Huang SC, Small GW, Satyamurthy N, y cols. Global and regional [F-18] FDDNP binding as in vivo measure of Alzheimer's disease neuropathology. *J Nucl Med*. 2004; 45 (suppl. 126P).
12. Agdeppa ED, Kepe V, Shoghi-Jadid K, Satyamurthy N, Small GW, Petric A, y cols. In vivo and in vitro labeling of plaques and tangles in the brain of an Alzheimer's disease patient: A case study. *J Nucl Med*. 2001; 42: 242.
13. Kepe V, Liu J, Agdeppa ED, Satyamurthy N, Small GW, Petric A, y cols. Medial temporal lobe serotonin 1A receptor density decreases in Alzheimer's disease with the increase of beta-amyloid deposits. *J Nucl Med*. 2003; 44 (suppl. S): 222.
14. William H, Theodore MD. Does Serotonin Play a Role in Epilepsy? *Epilepsy Curr*. 2003; 3: 173-177.
15. Udo de Haes JJ, Harada N, Elsinga PH, Maguire RP, Tsukada H. Effect of fenfluramine-induced increases in serotonin release on [¹⁸F] MPPF binding: a continuous infusion PET study in conscious monkeys. *Synapse*. 2006; 59: 18-26.
16. Costes N, Merlet I, Zimmer L, Lavenne F, Cinotti L, Delforge J, y cols. Modeling [¹⁸F]MPPF positron emission tomography kinetics for the determination of 5-hydroxytryptamine (1A) receptor concentration with multijection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002; 22: 753-765.
17. Costes N, Merlet I, Ostrowsky K, Failletot I, Lavenne F, Zimmer L, y cols. A [¹⁸F]-MPPF PET normative database of 5-HT 1A receptor binding in men and women over aging. *J Nucl Med*. 2005; 46: 1980-1989.
18. Kepe V, Barrio JR, Huang SC, Ercoli L, Siddarth P, Shoghi-Jadid K, y cols. Serotonin 1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 702-707.
19. Kepe V, Liu J, Agdeppa ED, Satyamurthy N, Small GW, Petric A, y cols. Medial temporal lobe serotonin 1A receptor density decreases in Alzheimer's disease with the increase of beta-amyloid deposits. *J Nucl Med*. 2003; 44 (suppl. S): 222.
20. Kepe V, Huang SC, Satyamurthy N, Small GW, Petric A, Phelps ME, y cols. In vivo quantitation of serotonin 5-HT 1A receptor densities in the brain of Alzheimer's disease patients. Comparison with glucose metabolism and FDDNP binding. *Mol Imaging Biol*. 2004; 6: 87.
21. Brown WD, Taylor MD, Roberts AD, Oakes TR, Schueller MJ, Holden JE, y cols. FluoroDOPA PET shows the nondopaminergic as well as dopaminergic destinations of levodopa. *Neurology*. 1999; 53: 1212-1218.
22. Heiss WD, Wienhard K, Wagner R, Lanfermann H, Thiel A, Herholz K, y cols. F-DOPA as an amino acid tracer to detect brain tumors. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1180-1182.
23. Duncan JS, Koeppe MJ. PET: central benzodiazepine neuroreceptor mapping in localization-related epilepsies. *Adv-Neurol*. 2000; 83: 131-136.
24. Kostakoglu L, Agress H Jr, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics*. 2003; 23: 315-340.
25. Talbot JN, Kerrou K, Gault N, Gutman F, Grahek D, Touboul E, y cols. PET and malignant cerebral tumors. *Presse Med*. 2006; 35: 1347-1353.
26. Becherer A, Szabo M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Kurtaran A, y cols. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18) F-FDOPA PET. *J Nucl Med*. 2004; 45: 1161-1167.
27. Chen W, Silverman DH, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, y cols. [¹⁸F]-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with [¹⁸F]-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med*. 2006; 47: 904-911.
28. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E. [¹⁸F]-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med*. 2001; 28: 64-71.
29. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, y cols. Whole-body [¹⁸F]-DOPA PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology*. 2001; 220: 373-380.
30. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, y cols. Pheochromocytomas: detection with [¹⁸F] DOPA whole-body PET-initial results. *Radiology*. 2002; 222: 507-512.
31. Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser E, y cols. [¹⁸F]-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. *J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: 689-694.
32. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Burger C. Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: a comparison of 6-[[¹⁸F] Fluoro-L-DOPA with [¹⁸F]-FDG and 15O-Water using compartment and noncompartment analysis. *J Nucl Med*. 2001; 42: 248-256.
33. Becherer A, Karanikas G, Szabo M, Zetting G, Asenbaum S, Marosi C, y cols. Brain tumor imaging with PET: a comparison between [(18)F]fluorodopa and [(11)C]methionine. *J Nucl Med Mol Imaging*. 2003.
34. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzsiewicz P, De Beco V, Aide N, y cols. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med*. 2006; 47: 1455-1462.
35. Bergmann SR, Weinheimer CJ, Markham J, Herrero P. Quantitation of myocardial fatty acid metabolism using PET. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1723-1730.
36. Muzik O, Beanlands RS, Hutchins GD, Mangner TJ, Nguyen N, Schwaiger M, y cols. Validation of nitrogen-13-ammonia tracer kinetic model for quantification of myocardial blood flow using PET. *J Nucl Med*. 1993; 34: 83-91.
37. Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, Kim JY, Kim BT, Hoh CK, y cols. Quantification of myocardial blood flow using 13N-ammonia and PET: comparison of tracer models. *J Nucl Med*. 1999; 40: 1045-1055.
38. Gerber BL, Melin JA, Bol A, Labar D, Cogneau M, Michel C, y cols. Nitrogen-13-ammonia and oxygen-15-water estimates of absolute myocardial perfusion in left ventricular ischemic dysfunction. *J Nucl Med*. 1998; 39: 1655-1662.
39. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin Nucl Med*. 2001; 31: 50-61.
40. Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, Satyamurthy N, Bergsneider M, Liao L, y cols. Imaging proliferation in brain tumors with [¹⁸F]-FLT PET: comparison with [¹⁸F]-FDG. *J Nucl Med*. 2005; 45: 945-952.
41. Muzi M, Spence AM, O'Sullivan F, Mankoff DA, Wells JM, Grierson JR, y cols. Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]-Fluorothymidine in patients with gliomas. *J Nucl Med*. 2006; 47: 1612-1621.
42. Agool A, Schot BW, Jager PL, Vellenga E. [¹⁸F]-FLT PET in hematologic disorders: a novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med*. 2006; 47: 1592-1598.
43. Buck AK, Halter G, Schirmeister H, Kotzerke J, Wurziger I, Glatting G, y cols. Imaging proliferation in lung tumors with PET: [¹⁸F]-FLT versus [¹⁸F]-FDG. *J Nucl Med*. 2003; 44: 1426-1431.
44. Niimura K, Muzik O, Chugani DC, Shen C, Chugani HT. [(11)C]flumazenil PET: activity images versus parametric images for the detection of neocortical epileptic foci. *J Nucl Med*. 1999; 40: 1985-1991.
45. Buchmann I, Vogg AT, Glatting G, Schultheiss S, Moller P, Leithauser F, y cols. [¹⁸F]5-fluoro-2-deoxyuridine-PET for imaging of malignant tumors and for measuring tissue proliferation. *Cancer Biother Radiofarm*. 2003; 18: 327-337.
46. Brown WD, DeJesus OT, Pyzalski RW, Malischke L, Roberts AD, Shelton SE, y cols. Localization of trapping of 6-[[18)F]fluoro-L-m-tyrosine, an aromatic L-amino acid decarboxylase tracer for PET. *Synapse*. 1999; 34: 111-123.
47. Schoder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med*. 2004; 34: 274-292.
48. Chang CW, Lin M, Wu SY, Hsieh CH, Liu RS, Wang SJ. A high yield robotic synthesis of 9-(4-[[¹⁸F]fluoro-3-hydroxymethylbutyl]guanine ([¹⁸F]FHBG) and 9-[3-[[¹⁸F]fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine([¹⁸F] FHPG) for gene expression imaging. *Appl Radiat Isot*. 2007; 65: 57-63.
49. Núñez R, Macapinlac AH, Yeung HWD, Akhurst T, Cai S, Osman I, y cols. Combined [¹⁸F]-FDG AND [(11)C]-Methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2002; 43: 46-55.
50. Schlosser R, Brodie JD, Dewey SL, Alexoff D, Wang GJ, Fowler JS, y cols. Long-term stability of neurotransmitter activity investigated with [(11)C]-raclopride PET. *Synapse*. 1998; 28: 66-70.

7

Contrastes superparamagnéticos en la resonancia magnética

José María Alústiza Echeverría, Amaía Arrillaga Hermoso y Cristina González Sainza

INTRODUCCIÓN

Los contrastes con partículas de óxido de hierro son también conocidos como «agentes superparamagnéticos» en contraposición con otros medios de contraste, como el gadolinio y el manganeso, llamados «paramagnéticos» por sus diferentes efectos locales. Son contrastes usualmente negativos ya que debido a su contenido férrico generan una importante heterogeneidad en el campo magnético que se traducirá en una disminución de la señal en la imagen por resonancia magnética (RM)¹.

Se inyectan por vía intravenosa y desde el torrente sanguíneo son posteriormente fagocitados por macrófagos en diversos órganos del sistema reticuloendotelial (SRE).

CLASIFICACIÓN

Los medios de contraste superparamagnéticos tienen una parte central con cristales de óxido de hierro en diferentes combinaciones (Fe_2O_3 , Fe_3O_4 , Fe_3O_3 y FeOOH) y otra periférica constituida por un recubrimiento biodegradable de dextrano o carboxidextrano. La cubierta superficial condiciona la farmacocinética al aportar estabilidad en soluciones acuosas y determinar el tamaño molecular. Este tama-

ño es variable y puede llegar a ser de 200 nm, aunque la parte central nunca sobrepase los 10 nm². Este tamaño es precisamente el factor determinante de la vida media del contraste en el torrente sanguíneo y su posterior distribución en el SRE. Las partículas mayores se acumulan rápidamente en el interior de las células reticuloendoteliales del hígado y el bazo, mientras que las partículas más pequeñas no son reconocidas inmediatamente por el SRE y permanecen más tiempo en el interior de los vasos para ser luego captadas por los ganglios linfáticos (Tabla 7.1).

Las partículas de más de 50 nm se conocen como «SPIO» (*Superparamagnetic Iron Oxide*), tienen un rápido aclaramiento plasmático, una vida media en la sangre entre 5 y 15 minutos³ y son captadas fundamentalmente por el hígado y el bazo. Las partículas de menos de 50 nm se denominan «USPIO» (*Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide*), tienen una vida media en la sangre algo más larga y posteriormente son fagocitadas por los macrófagos de los ganglios linfáticos y de la médula ósea. Las muy pequeñas se conocen como VSOP (*Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles*) y presentan un tamaño de 8 nm, tienen una vida media en la sangre más larga, de hasta 24 horas, y se están ensayando para angio-RM⁴. Los MION (*Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticles*) son nanocompuestos monocristalinos de menos de 7 nm todavía en fase de desarrollo.

TABLA 7.1
Cuadro resumen de los diferentes tipos de contrastes férricos

Tamaño	Nombre genérico	Nombre comercial	Laboratorio
SPIO: > 45 nm > 50 nm 45-60 nm	Ferrumóxido o AMI 25 SHU 555A	Endorem ^{®a} Feridex ^{®b} Resovist ^{®b}	Guerbet Berlex Schering
USPIO: < 50 nm	Ferumoxtrán	Sinerem ^{®c} Combidex ^{®c}	Guerbet Advanced Magnetic Cambridge Mass
VSOP: < 8 nm	MION	No comercializado	

SPIO: *Superparamagnetic Iron Oxides*; USPIO: *Ultra Small Superparamagnetic Iron Oxides*; VSOP: *Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles*; MION: *Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticles*.

^a Comercializado en España.

^b No comercializado en España.

^c Próximamente comercializado.

SPIO

Señal con agentes de contraste con partículas de óxido de hierro que presentan un diámetro promedio entre 50 y 200 nm. Entre ellos se distinguen el grupo de los ferrumóxidos (Endorem® y Feridex®), con un diámetro mayor de 80 nm, y el del ferucarbotran (Resovist®), con un diámetro de 60 nm.

Farmacocinética. Mecanismo de acción

El 80% de la dosis inyectada es captada por las células de Kupffer hepáticas y el 12% por el bazo, siendo despreciable la captación de la médula ósea y de los ganglios linfáticos⁵. Aunque las células de Kupffer no constituyen más del 2% del parénquima hepático, la concentración en las mismas de las partículas de hierro tiene importantes consecuencias en la imagen del hígado ya que generan una fuerte inhomogeneidad del campo magnético. Estos agentes de contraste acortan el T2 de manera importante⁶, lo que se traduce en la imagen de RM en un realce negativo del hígado que aparecerá con hiposeñal, sobre todo en las secuencias más ponderadas en T2.

Con los SPIO de mayor diámetro (Endorem® y Feridex®), este efecto T2* se mantiene durante varios días hasta que el núcleo magnéticamente activo se destruye en los lisosomas de las células de Kupffer⁷. La metabolización de las partículas de hierro requiere unos 14-28 días; la señal del hígado se normaliza a los 7-14 días de la inyección^{4, 7-9} (Fig. 7.1).

Dosis y modo de administración

La administración de ferrumóxidos debe realizarse en infusión lenta para reducir los efectos secundarios. Se administran diluidos en 100 ml de solución glucosada al 5% durante 30-60 minutos a dosis de 10 $\mu\text{mol/kg}$ (Feridex®) o de 15 $\mu\text{mol/kg}$ (Endorem®).

El ferucarbotran puede administrarse en bolo a una dosis de 8-16 $\mu\text{mol/kg}$, lo que permite analizar los cambios de perfusión en una pri-

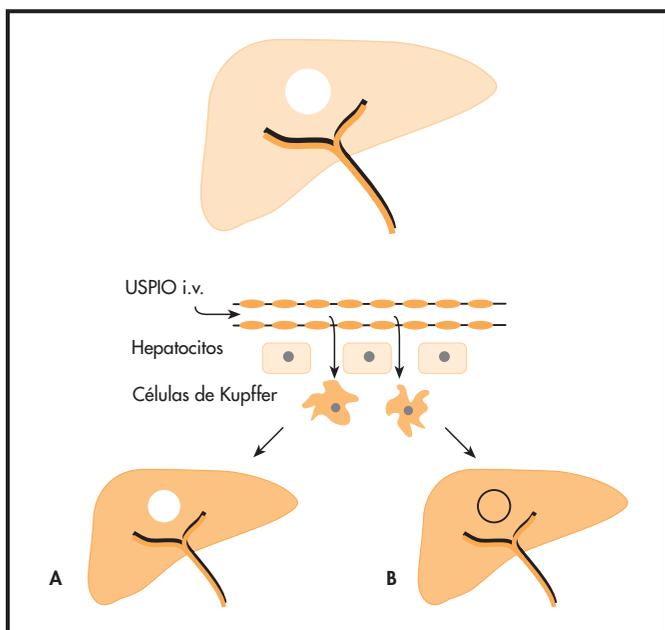


Figura 7.1. Esquema del efecto tras la inyección de SPIO con la adquisición de las imágenes 30-60 minutos. Se ilustra el comportamiento del parénquima hepático y de lesiones que contienen células de Kupffer (a) y sin ellas (b) (modificado de ¹⁴).

mera fase¹⁰⁻¹² de manera similar a los estudios dinámicos convencionales con gadolinios de distribución intersticial¹³. Sin embargo, en realidad la intensidad del realce en esta primera fase es significativamente menor que con los contrastes de gadolinio, lo que ha limitado este uso clínico del ferucarbotran¹⁴.

Efectos secundarios

El perfil de seguridad de estos contrastes es alto. Los efectos adversos graves son muy raros^{3, 8, 15}.

El efecto secundario más frecuente es el dolor de espalda durante la infusión del contraste. Este efecto se presenta en un 3-4% de administraciones y es más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática^{8, 14}. Son también raras las reacciones menores, como enrojecimiento facial, rash cutáneo y disnea. En general todas estas reacciones adversas no requieren tratamiento, son autolimitadas y están claramente relacionadas con la velocidad de infusión, de forma que disminuyen o desaparecen al reducir la misma.

Gandhi y cols. relatan que en más de 1.500 estudios realizados no han tenido ningún efecto secundario grave⁸. En nuestro Servicio llevamos realizados desde 1998 más de un centenar de estudios sin haber observado ningún efecto secundario importante; únicamente una reacción alérgica cutánea leve.

No se deben administrar a pacientes con hipersensibilidad al dextrano (cubierta de polisacárido) por riesgo de shock anafiláctico. No está comprobada su inocuidad en pacientes menores de 18 años. Tampoco se recomienda la administración a mujeres embarazadas por un riesgo teratogénico potencial observado en ratas, aunque con dosis muy superiores. En el período de lactancia (debido a la eliminación por la leche) se recomienda interrumpir la lactancia.

Análíticamente el efecto sobre los parámetros del hierro en la sangre es muy prolongado y existe un aumento significativo del índice de saturación de transferrina, que no se normaliza hasta por lo menos siete días después de la inyección³. No requiere alterar la posología en casos de insuficiencia renal o hepática. En los pacientes con hemocromatosis se pierde el efecto sobre el hígado debido a la sobrecarga férrica que presentan ya estos pacientes, por lo que no tiene sentido su utilización. Las discrasias sanguíneas que conllevan esplenomegalia pueden disminuir el efecto del contraste.

Parámetros de la adquisición de la imagen

Con los ferrumóxidos se observa una disminución de la señal en el hígado ya a los 30 minutos de iniciada la inyección y que perdura durante 6 horas¹⁴. Por ello el tiempo de adquisición no es crítico. Pueden emplearse secuencias rápidas adquiridas en apnea sostenida, así como secuencias más largas en respiración libre, con compensación o sincronismo respiratorio. En general las secuencias en apnea sostenida son de mejor calidad y presentan menos artefactos de movimiento¹⁶.

Debido al neto predominio de la relajatividad R2 de estos contrastes, se utilizarán secuencias ponderadas en T2 y T2* para analizar la captación de contraste. Es llamativa la discordancia existente en la bibliografía en cuanto al tipo de secuencia más eficiente. Muchos trabajos utilizan secuencias en eco de gradiente (EG)¹⁶⁻²¹, mientras que otros muchos utilizan secuencias Turbo Spin Eco (TSE)^{1, 22-24}. Sin embargo, está reconocido que las secuencias T2* EG son las más interesantes puesto que son más sensibles a las heterogeneidades del campo magnético y, por tanto, a menores concentraciones de hierro^{3, 25-28}. Los múltiples pulsos de refase de las secuencias TSE amortiguan la pérdida de señal por las inhomogeneidades generadas en el campo magnético²⁵.

Debido a la importancia de la sobrecarga férrica generada, no es necesaria ni conveniente para la calidad de la imagen una gran ponderación en T2. Varios trabajos que han comparado el uso de diferentes TE en las

secuencias EG concluyen que los mejores resultados se obtienen con unos TE entre 13,5 y 15 ms^{11,29}. Para secuencias en SE el TE recomendado es de 60-80 ms¹⁴. En nuestra experiencia hemos podido comprobar la importancia de utilizar TE en fase, sobre todo cuando se estudian lesiones con grasa en su interior. Nosotros utilizamos un T2* EG con un TE de 9 ms (en fase) y un ángulo de 20° con muy buenos resultados.

Aunque muchas veces sea prescindible, puede realizarse la misma secuencia previamente a la inyección del contraste y comprobar así la diferencia en la intensidad de señal⁷.

Con el ferucarbotran se puede, tras su administración en bolo, adquirir imágenes con una secuencia dinámica potenciada en T1 en las fases arterial, portal y de equilibrio. La fase de acumulación de contraste es similar a la de los ferrumóxidos y tiene una ventana de tiempo que abarca desde los 10 minutos hasta las 8 horas después de la inyección, realizándose también secuencias T2* EG¹⁴ (Fig. 7.2).

Comportamiento de las lesiones hepáticas

Como se ha dicho previamente, la captación de SPIO en el hígado normal genera una disminución homogénea de la señal en el parénquima hepático. Este realce negativo es menos importante y heterogéneo en caso de cirrosis hepática^{30,31}.

Que las lesiones focales hepáticas capten o no SPIO dependerá de la presencia o no de células de Kupffer en las mismas. Estas células están presentes en las lesiones primarias de origen hepatocelular siempre que estén bien diferenciadas desde el punto de vista histológico^{20,32-34}. Por lo tanto, este tipo de lesiones presentarán una pérdida de señal en las imágenes adquiridas con secuencias tras la administración de SPIO; dicha captación se considera un indicativo de benignidad, aunque también pueden captarlo algunos hepatocarcinomas bien diferenciados.

Sin embargo, las lesiones sin células de Kupffer no presentarán esta disminución de la señal y aumentará por tanto el contraste hígado-lesión en las secuencias con SPIO. Esto se traduce en una mayor detectabilidad de estas lesiones, lo que será especialmente importante en el caso de las metástasis hepáticas^{19,21,35-37}.

La hiperplasia nodular focal (HNF) tiene siempre células de Kupffer y, por tanto, en general captan siempre SPIO³⁸. Cuando son menores de 3 cm la captación es homogénea y puede llegar a ser tan importante como la del parénquima circundante, de manera que ni siquiera sea reconocible la lesión en las secuencias con contraste^{14,32}. Sin embargo, sobre todo cuanto mayor sea el tamaño de la lesión, la captación normalmente es irregular y menos importante que en el parénquima vecino, de tal manera que sigue siendo reconocible tras la inyección de SPIO^{14,33,39} (Fig. 7.3).

La cicatriz central que caracteriza estas lesiones no contiene células de Kupffer, por lo que ésta se realza con hiperséñal en el seno de la lesión en las secuencias posteriores a la inyección de SPIO¹⁴. Este efecto incrementa de manera significativa la capacidad para detectar estas cicatrices, lo que supone una información importante para la caracterización de las HNF, incluso las atípicas^{1,33}.

La HNF es la lesión focal con mayor concentración de células de Kupffer y, por tanto, la que presenta tras la inyección de SPIO una mayor pérdida de señal frente a otras lesiones que también captan este contraste, como los adenomas y los hepatocarcinomas (CHC) bien diferenciados^{14,32}. Varios trabajos han realizado mediciones cuantitativas de esta pérdida de señal y han encontrado sólo un ligero solapamiento en las mediciones realizadas entre la HNF y los adenomas y CHC bien diferenciados^{40,41}. Sin embargo no se han estandarizado métodos de cuantificación que permitan ajustar el diagnóstico.

El diagnóstico de HNF y poder orientar por tanto hacia lesión benigna es sin duda la aportación más importante de estos contrastes en la carac-

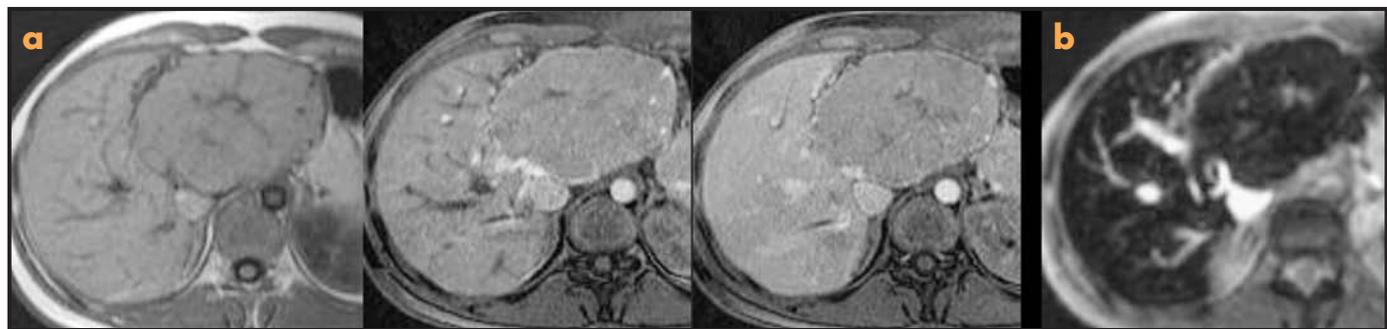


Figura 7.2. HNF estudiada con Resovist®. Estudio dinámico con secuencia sin contraste en fases arterial y portal (a) y (b) tardía en T2 EG (imágenes cedidas por el doctor Javier Castell, Sevilla).

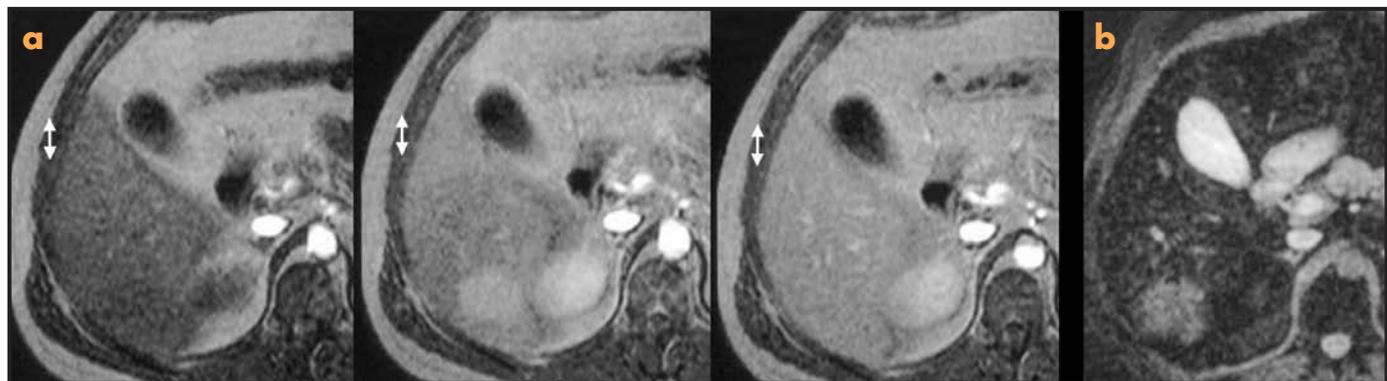


Figura 7.3. HNF en el segmento VI isointensa con el parénquima en secuencia T1 sin contraste. Tras la administración de gadolinio presenta captación arterial y lavado en la fase venosa (a). En los cortes tardíos en T2 EG tras la administración de Endorem® se observa captación heterogénea (b).

70 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

terización de las lesiones focales hepáticas^{32,41}, valorando siempre el comportamiento en todas las secuencias y el contexto clínico, ya que algunos CHC bien diferenciados pueden captar también Endorem®. En nuestra experiencia con 33 HNF confirmadas por estudio histológico o por su comportamiento en las pruebas convencionales, 32 demostraron captación de Endorem® y la que no captó fue una forma especial de HNF denominada «HNF adenomatosa» (Fig. 7.4).

Los adenomas tienen células de Kupffer en su estructura, pero pueden estar en un número muy reducido o no ser funcionantes, por lo que el comportamiento de estas lesiones es variable con estos contrastes. Cuando captan, lo hacen en menor medida que las HNF^{14,32}. En nuestra experiencia con 17 adenomas confirmados histológicamente y estudiados con Endorem®, sólo seis mostraron captación del contraste (Figs. 7.5 y 7.6).

Los hemangiomas presentan en las secuencias T2 tras la administración de SPIO una pérdida de señal por el atrapamiento del contraste en los lagos vasculares y por fagocitosis de hierro por las células endoteliales³². Casi todos los hemangiomas se realzan en T1 con SPIO^{1,42}.

Respecto a las metástasis hepáticas, como se ha dicho anteriormente, las imágenes de RM con SPIO mejoran la detección de estas lesiones al

aumentar el contraste lesión-hígado. Al igual que los otros contrastes organoespecíficos, el SPIO tiene la ventaja de tener una amplia ventana de tiempo para la adquisición de las imágenes, lo que permite realizar secuencias en diferentes planos sin que existan falsos positivos por variaciones en la perfusión hepática.

La imagen de RM con SPIO ha resultado ser superior a la tomografía computarizada (TC) helicoidal con contraste intravenoso para la detección de metástasis hepáticas en varios trabajos publicados^{14, 19, 43}. En los estudios comparativos respecto a la RM con gadolinio inespecífico los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas, aunque reconocen en general que la RM con SPIO es mejor para la visualización de las metástasis menores de 1 cm, de las que llega a diagnosticar un 70% cuando se utiliza la técnica adecuada^{16, 17, 43-45} (Fig. 7.7). Los pocos estudios comparativos realizados respecto a otros contrastes organoespecíficos (como el manganeso y el Gd-BOPTA) no han demostrado diferencias significativas^{13, 46}.

El colangiocarcinoma, al igual que las metástasis, también carece de células de Kupffer y es hipocaptante respecto al resto del parénquima hepático (Fig. 7.8).

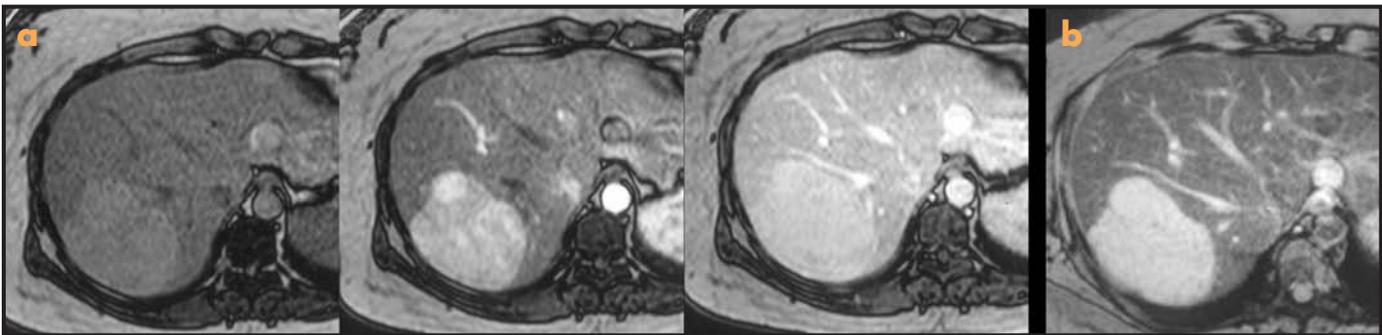


Figura 7.4. HNF adenomatosa en el lóbulo derecho confirmada quirúrgicamente. Captación arterial de gadolinio (a). Sin captación de Endorem® en T2 (b).

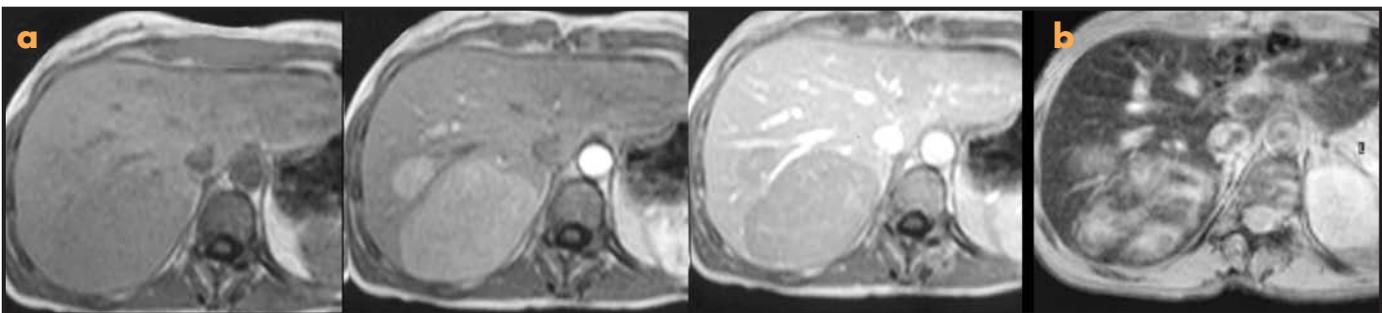


Figura 7.5. Dos adenomas en el lóbulo hepático derecho con captación de gadolinio arterial y lavado portal (a). Captación heterogénea de Endorem® en la secuencia T2 (b).

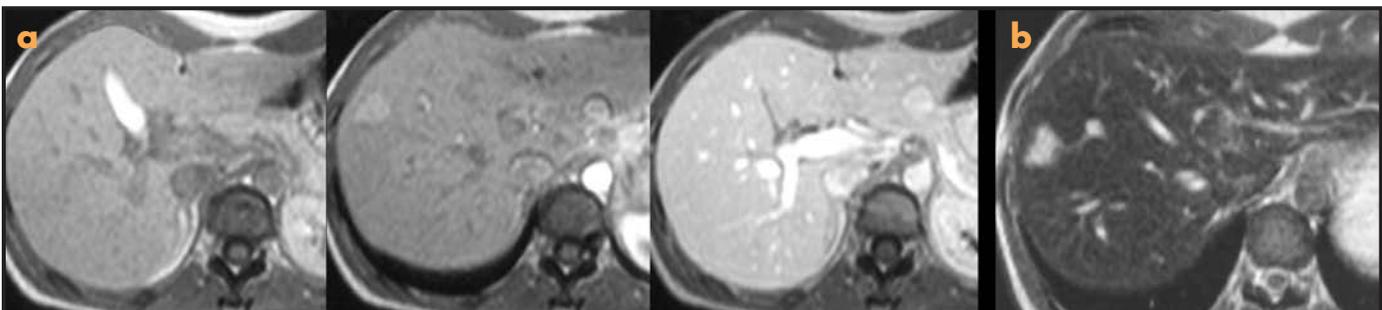


Figura 7.6. Adenoma en el lóbulo derecho. Captación arterial de gadolinio (a). Sin captación de Endorem® en T2 (b).

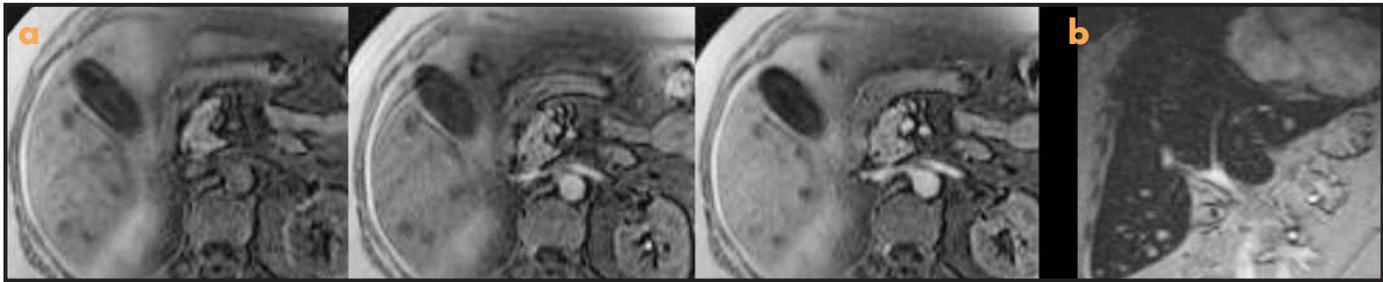


Figura 7.7. Múltiples metástasis hepáticas sin captación de Resovist® en el estudio dinámico (a) ni en la fase tardía en T2 EG (b) (imágenes cedidas por el doctor J. Castell).

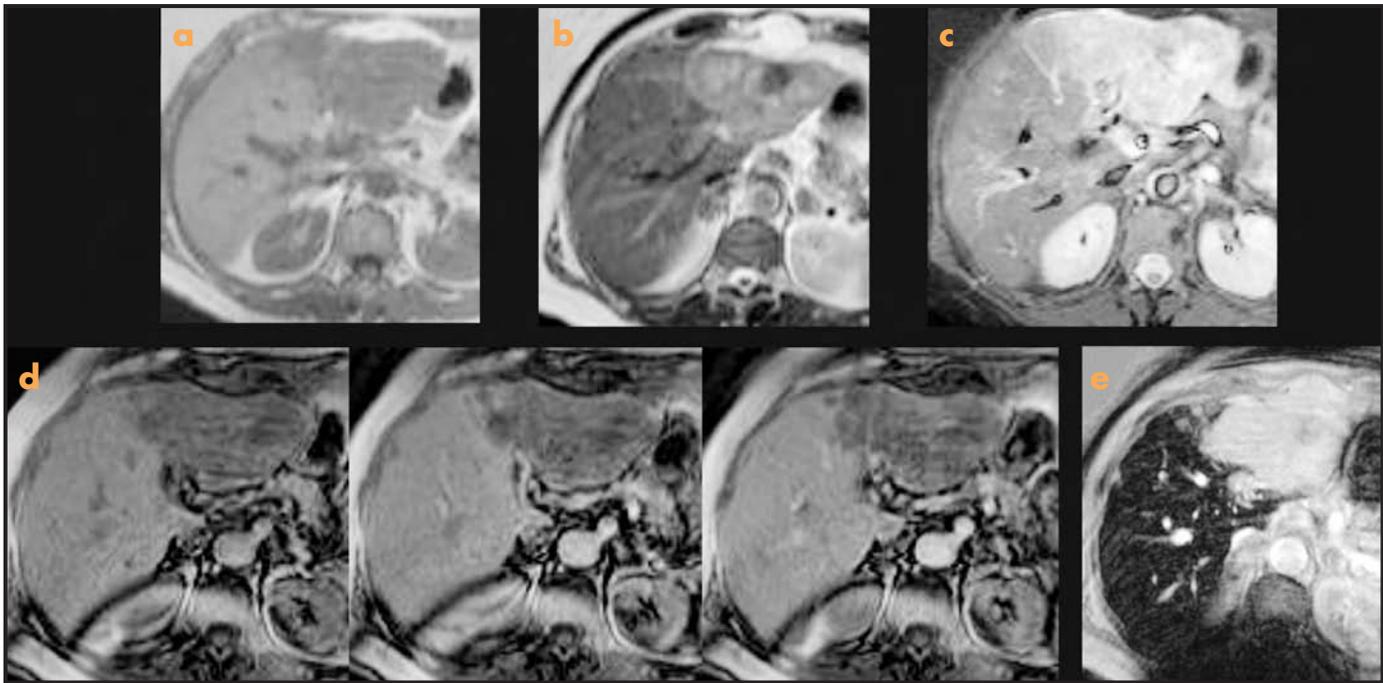


Figura 7.8. Colangiocarcinoma con Resovist®. a) T1 sin contraste. b) T2 SE. c) STIR. d) Estudio dinámico precoz en T1: sin contraste, arterial y portal. e) Secuencia tardía en T2 EG.

El CHC asienta generalmente en el hígado cirrótico y constituye la fase final de un largo proceso evolutivo de desdiferenciación celular. El nódulo de regeneración y el displásico constituyen sucesivamente las dos primeras fases de este proceso. Son lesiones todavía benignas que presentan el mismo número de células de Kupffer que el parénquima hepático adyacente y que, por tanto, captan SPIO de manera importante. La progresiva malignización conlleva pérdida de células de Kupffer, de manera que paulatinamente va disminuyendo la captación de SPIO para acabar ya desapareciendo en el CHC moderada o pobremente diferenciado^{20, 47}. Sin embargo, esta transición es lenta y puede comenzar en un punto concreto de la lesión («nódulo dentro del nódulo»), de forma que los CHC bien diferenciados presentan con frecuencia captación de SPIO. Así, un estudio ha demostrado que el 100% de 69 CHC moderada o pobremente diferenciados no presentaban captación de SPIO, mientras que este contraste era captado por seis de los 10 CHC bien diferenciados y por el 100% de los 19 nódulos displásicos analizados en la serie²⁰.

Todo este proceso se complica todavía más si tenemos en cuenta que el parénquima del hígado cirrótico presenta una disminución de la captación de estos contrastes heterogénea e irregular debido a la ausencia de células de Kupffer en la fibrosis que siempre está presente^{23, 30, 48}. Por estas razones, en los estudios comparativos no se evidencia ninguna ventaja de la RM con SPIO respecto a la RM con quelatos de gadolinio de distribu-

ción extracelular en la detección y el diagnóstico de los CHC sobre el hígado cirrótico^{47, 49, 50}. El CHC fibrolamelar no presenta captación de SPIO⁵¹. En nuestra experiencia hemos podido comprobar histológicamente 12 CHC estudiados con Endorem® sobre hígados sin cirrosis previamente conocida (sin que ninguno se tratara de hepatocarcinoma fibrolamelar) y ninguno presentó captación de SPIO (Fig. 7.9).

Uso combinado de SPIO y quelatos de gadolinio extracelulares

La combinación de estos agentes de contraste constituye una interesante sinergia para el diagnóstico del CHC sobre el hígado cirrótico. La realización es sencilla: el SPIO se inyecta normalmente fuera de la sala de examen y, 1 hora después y con el paciente ya en el interior de la máquina de RM, se inyecta en bolo el quelato de gadolinio^{8, 21, 43, 52}.

Debido a la presencia del contraste superparamagnético, hay un marcado realce negativo del hígado, que se pone en evidencia tanto en las secuencias potenciadas en T1 como en T2. En el CHC el uso combinado de ambos contrastes hace que se sume la información resultante de la desdiferenciación celular con la del aumento del flujo arterial, lo que mejora significativamente el contraste hígado-lesión, superando así las limitaciones que el estudio realizado únicamente con SPIO presenta

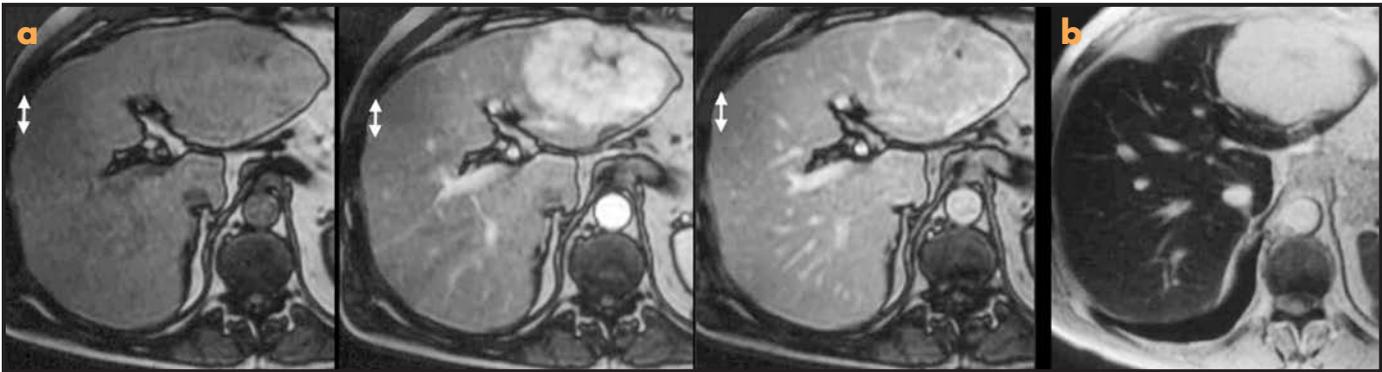


Figura 7.9. Hepatocarcinoma en el lóbulo izquierdo con captación arterial y presencia de cápsula tardía con gadolinio (a). Hipocaptante de Endorem® en T2 (b).

en el hígado cirrótico y mejorando también los resultados de los estudios realizados únicamente con los contrastes extracelulares basados en el gadolinio.

Son varios los trabajos publicados utilizando esta técnica. En ellos se demuestra que mejoran la sensibilidad y la precisión diagnóstica para el CHC, incluidos los tumores menores de 1 cm, de manera significativa^{8, 21, 43, 52}. El nódulo displásico capta más SPIO que el CHC y no capta gadolinio, por lo que el diagnóstico diferencial entre ambas lesiones mejora en estos estudios con doble contraste⁵². Además, la fibrosis focal, al no captar SPIO y captar gadolinio únicamente en fases tardías, no supone un falso positivo de CHC, como en los estudios realizados solamente con SPIO⁵².

Los inconvenientes de esta técnica son el incremento del coste que supone, su complejidad y el aumento del tiempo de adquisición, pero aunque no sea una técnica estandarizada, puede suponer una interesante herramienta diagnóstica en algunos casos de cirrosis hepática.

Cuantificación de la fibrosis hepática

El desarrollo de fibrosis en el hígado es un signo evolutivo de una hepatopatía crónica, cualquiera que sea su etiología. Establecer el grado desarrollado de fibrosis es de una importancia capital para el tratamiento, seguimiento y pronóstico de la enfermedad. El diagnóstico de la misma se realiza mediante el estudio histológico de la biopsia del hígado, valorándose ésta de manera cuantitativa. Sin embargo, la técnica de la biopsia hepática tiene limitaciones importantes y se trata de una prueba invasiva que conlleva riesgos. Estos inconvenientes son todavía más importantes si tenemos en cuenta que se trata de enfermos crónicos en los que será necesario conocer la evolución de la hepatopatía a lo largo del tiempo.

Entre las técnicas que se están evaluando actualmente para cuantificar la fibrosis hepática de manera no invasiva está también la imagen de RM con el uso combinado de SPIO y gadolinio. Al igual que para el diagnóstico de CHC en un hígado cirrótico, también aquí se da una sinergia entre ambos contrastes puesto que la fibrosis no tiene células de Kupffer y, además, retiene tardíamente el contraste de gadolinio por la importancia de su componente intersticial.

Varios trabajos han demostrado buenos resultados en la valoración cuantitativa de la fibrosis hepática mediante esta técnica⁵²⁻⁵⁵ demostrando un poder discriminatorio en torno al 90% para la fibrosis avanzada. Estos buenos resultados se alcanzan al realizar una valoración semicuantitativa, evaluando la extensión de la reticulación del tejido fibroso y la nodularidad, y una valoración cuantitativa midiendo la relación contraste-ruido. Son todavía necesarios más trabajos para comprobar el potencial de esta prueba en las fases más iniciales de la fibrosis, ya que supone un problema clínico de primer orden.

USPIO

Los USPIO, cuyo nombre genérico es ferumoxtran-10, son captados fundamentalmente por los macrófagos de los ganglios linfáticos debido a su pequeño tamaño, de tal manera que se han desarrollado específicamente para la RM-linfografía con el objetivo de mejorar la estadificación ganglionar^{56, 57}.

Se conocen en Europa el Sinerem® (Guerbet, Francia) y en Estados Unidos el Combidex® (Advanced Magnetics).

Administración y efectos adversos

La administración se realiza vía intravenosa en infusión lenta con un flujo de 4 ml/min durante unos 30 minutos diluyendo 2,6 mg/kg en 50 ml de suero salino⁵⁸.

Se trata de un contraste clínicamente bien tolerado. Los efectos adversos que pueden presentarse (dolor de cabeza, dolor de espalda, vasodilatación y urticaria) son generalmente de intensidad leve o moderada y de corta duración. Cesan al interrumpir la inyección y generalmente no impiden la infusión completa del contraste⁵⁹.

Técnica de imagen

El tiempo óptimo para la realización de las imágenes de RM es de 24-36 horas después de la administración de USPIO. Este retardo es necesario para permitir la asimilación del contraste por los linfáticos. Si este tiempo no es suficiente, aumenta el número de falsos positivos.

Debido al artefacto de susceptibilidad paramagnética del hierro, que acorta el T1 y el T2, las partículas fagocitadas ocasionan una disminución de la intensidad de señal en T2 y un aumento de la señal en T1. De esta forma, las áreas ganglionares sustituidas por tejido metastático, con ausencia de macrófagos, no presentarán esta disminución de señal en T2 y permitirán la identificación de ganglios metastáticos (Fig. 7.10).

Los protocolos de estudio incluyen secuencias T1 y T2, útiles para la detección de nódulos y la localización anatómica. Sin embargo, al igual que con los SPIO, también con estas partículas las secuencias óptimas son las T2* EG, ya que son las más susceptibles al artefacto paramagnético del hierro. Los parámetros y la orientación de las secuencias deben adaptarse al área anatómica en estudio teniendo en cuenta que se requiere una imagen de alta resolución. Para ello es importante la adquisición de cortes finos e incluso imágenes en 3D que permitan detectar pequeños focos de metástasis y reduzcan los artefactos de volumen parcial, además de brindar una mejor delimitación anatómica para reducir los falsos positivos debidos a la presencia de grasa hilar.

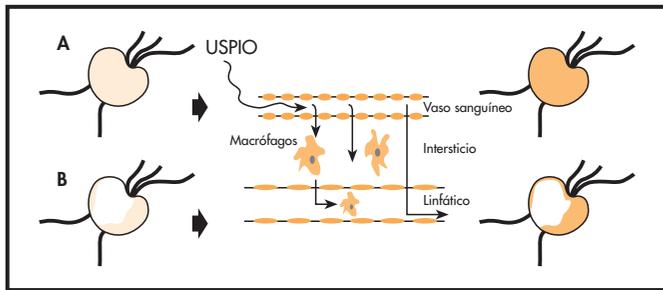


Figura 7.10. Esquema que demuestra el comportamiento de las adenopatías benignas (a) y malignas (b) tras la inyección de USPIO (modificado de Willem, y cols. *Radiology*. 2004; 233:449-456).

Aplicaciones clínicas

Una estadificación ganglionar adecuada es importante para el tratamiento y el pronóstico de los pacientes. Varios trabajos comparativos han demostrado en los tumores pélvicos, de mama, de cabeza y cuello, de abdomen y de tórax que los estudios con USPIO tienen una mayor sensibilidad y especificidad en la evaluación de los ganglios linfáticos que si se tienen en cuenta únicamente los criterios de tamaño, señal y márgenes utilizados habitualmente^{57, 59-63}.

Un estudio de los ganglios mesorrectales en el cáncer de recto con USPIO describe diferentes patrones de captación que permiten detectar metástasis de hasta 2 mm de diámetro: baja señal homogénea e hiposeñal central en ganglios benignos e inflamatorios e hiperseñal homogénea y excéntrica en los ganglios metastásicos⁶³.

Otras líneas de investigación apuntan a la utilidad del USPIO en la valoración de la actividad inflamatoria en diversas enfermedades, como la artritis, las placas de ateroma, el rechazo agudo del trasplante cardíaco, las lesiones desmielinizantes tipo esclerosis múltiple y la diferenciación de la recidiva tumoral frente a la radionecrosis. Además, dada la vida media larga del contraste en el torrente sanguíneo, se plantea su aplicación en angio-RM y en estudios de perfusión y permeabilidad de la vascularización tumoral⁶⁰.

CONTRASTES SUPERPARAMAGNÉTICOS GASTROINTESTINALES

También existen contrastes superparamagnéticos para opacificación del tubo digestivo por vía oral o rectal que no atraviesan la barrera gastrointestinal. Lumirem®, de los Laboratorios Guerbet, y GastroMARK®, de los laboratorios Advanced Magnetics, Inc.

CONCLUSIÓN

Los contrastes superparamagnéticos son productos bien tolerados y, a pesar de la complejidad de su utilización, tienen una aportación específica muy interesante en el diagnóstico de lesión benigna en el hígado no cirrótico y en la detección de las metástasis hepáticas. El uso combinado con quelatos de gadolinio de distribución extracelular aumenta más la complejidad técnica pero aporta un valor añadido muy sólido en el diagnóstico del CHC en el hígado cirrótico y podrá probablemente gradar la gravedad de la fibrosis hepática. Los USPIO, que próximamente se comercializarán en España, permitirán mejorar la estadificación ganglionar con imágenes de RM.

RESUMEN

Los contrastes superparamagnéticos son contrastes organoespecíficos de contenido férrico captados por el SRE. En el hígado son captados por las células de Kupffer. Su mayor indicación es aumentar la sensibilidad de la RM para detectar lesiones focales.

La lesión focal hepática con captación de estos contrastes corresponderá por tanto a una lesión hepatocelular bien diferenciada; en general se tratará de una lesión benigna, pero como los CHC bien diferenciados también pueden presentar células de Kupffer, la aportación de estos contrastes para la caracterización de lesiones focales en el hígado cirrótico será limitada.

El uso combinado de estos contrastes junto con el gadolinio de distribución extracelular es una técnica de realización compleja pero que ha demostrado resultados mejores que en el uso separado de estos contrastes para el diagnóstico del CHC injertado sobre hígado cirrótico.

Se han publicado nuevas aplicaciones de estos contrastes para la cuantificación de la fibrosis hepática y se espera próximamente la comercialización en España de nuevos preparados para el diagnóstico diferencial entre adenopatía inflamatoria o metastásica.

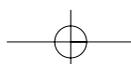
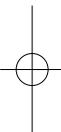
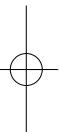
BIBLIOGRAFÍA

- Hahn P, Saini S. Liver-specific MR imaging contrast agents. *Radiologic Clinics of North America*. 1998; 36: 287-297.
- Gili J. Biofísica de la RM aplicada a la clínica 2004, V (04-1). Registro B-491 23.
- Ros PR, Freeny P, Harms S, Setzer S, Davis P, Chain T, y cols. Hepatic MR imaging with Ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *Radiology*. 1995; 196: 481-488.
- Ferrucci JT, Stark DD. Iron oxide-enhanced MR imaging of the liver and spleen: review of the first 5 years. *AJR Am J Roentgenol*. 1990; 155: 943-950.
- Weissleder R. Liver MR Imaging with Iron Oxides: Toward consensus and clinical practice. *Radiology*. 1994; 193: 593-595.
- Clement O, Siauve N, Cuénod CA, Vuillemin-Bodaghi V, Leconte I, Fria J. Mechanism of action of liver contrast agents: impact for clinical use. *J Comput Assist Tomogr*. 1999; 23: S45-S52.
- Weissleder R, Stark D, Engelstad B, Bacon B, Compton C, White D, y cols. Superparamagnetic Iron Oxide: Pharmacokinetics and Toxicity *AJR*. 1989; 152: 167-173.
- Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB. MR Contrast Agents for liver Imaging: What, When, How *Radiographics*. 2006; 26: 1621-1636.
- Hamm B, Staks T, Taupitz M, y cols. Contrast-enhanced MR imaging of liver and spleen: first experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide. *J Magn Reson Imaging*. 1994; 4: 659-668.
- Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Balzer T, Tombach B, Hesse T, y cols. Clinical results with Resovist: a phase II clinical trial. *Radiology*. 1995; 195: 489-496.
- Reimer P, Muller M, Marx C, Wiedermann D, Muller R, Rummeny EJ, y cols. T1 effects of a bolus-injectable superparamagnetic iron oxide, SHU 555-A: dependence on field strength and plasma concentration - preliminary clinical experience with dynamic T1-weighted MR imaging. *Radiology*. 1998; 209: 831-836.
- Shamsi K, Balzer T, Saini A, Ros PR, Nelson R, Carter E, y cols. Superparamagnetic Iron Oxide Particles (SHU 555A): Evaluation of efficacy in three doses for hepatic MR Imaging. *Radiology*. 1998; 206: 365-371.
- Semelka R, Helmlberger T. Contrast agents for MR Imaging of the liver. *Radiology*. 2001; 218: 27-38.
- Schneider G, Grazioli L, Saini S. MRI of The Liver. Ed. Springer, 2006 (2.ª edición. ISBN-13: 978-88-470-0335-4. Springer Milan Berlin Heidelberg New York).
- Bellin MF, Zaim S, Auberton E, Sarfati G, Duron JJ, Khayat D, y cols. Metastases. Safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. *Radiology*. 1994; 193: 657-663.

74 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

16. Ward J, Guthrie J, Wilson D, Arnold D, Lodge JP, Toogoo G, Wyatt J, y cols. Colorectal hepatic metastases: detection with SPIO-enhanced breath-hold MR Imaging. Comparison of optimized sequences. *Radiology*. 2003; 228: 709-719.
17. Scott J, Ward J, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. MRI of liver: a comparison of CNR enhancement using high dose and low dose of ferumoxide infusion in patients with colorectal liver metastases. *Magn Reson Imaging*. 2000; 18: 297-300.
18. Van Beers, Lacrosse M, Jamart J, Grandin C, Gigot F, Horsmans, y cols. Detection and segmental location of malignant hepatic tumors: comparison of ferumoxides-enhanced gradient-echo and T2-weighted Spin-Echo MR Imaging. *AJR*. 1997; 168: 713-717.
19. Senéterre E, Taourel P, Bouvier Y, Pradl J, Van Beers, Daures JP, y cols. Detection of hepatic metastases: Ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology*. 1996; 200: 785-792.
20. Lim JH, Choi D, Kim SH, Lee WJ, Lim HK, Park CK, y cols. Conspicuity of hepatocellular nodular lesions in cirrhotic livers at ferumoxides-enhanced MR imaging: importance of Kupffer cell number. *Radiology*. 2001; 220: 669-676.
21. Kim MJ, Kim JH, Chung JJ, Park MS, Lim JS, Oh YT. Focal hepatic lesions: Detection and characterization with combination gadolinium- and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003; 228: 719-726.
22. Grazioli L, Morana G, Kirchin M, Caccia P, Romanini L, Bondioni M, y cols. MRI of focal nodular hyperplasia (FNH) with gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) and SPIO (Ferumoxides): an intra-individual comparison. *J Magn Reson Imaging*. 2003; 17: 593-602.
23. Pauleit D, Textor J, Bachmann R, Conrad R, Flacke S, Layer G, y cols. Hepatocellular carcinoma: detection with gadolinium and ferumoxides-enhanced MR Imaging of the liver. *Radiology*. 2002; 222: 73-80.
24. Blakeborough A, Ward J, Wilson D, Griffiths M, Kajjya Y, Guthrie A, y cols. Hepatic lesion detection at MR Imaging: a comparative study with four sequences. *Radiology*. 1997; 203: 759-765.
25. Denis A, Arrive L, Servois V, Dubray B, Najmark D, Sibert A, y cols. Hepatic tumors: detection and characterization at IT MR imaging with AMI-25. *Radiology*. 1994; 193: 665-669.
26. Fretz CJ, Elizondo G, Weissleder R, Hahn PF, Stark DD, Ferrucci JT. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging: pulse sequence optimization for detection of liver cancer. *Radiology*. 1989; 172: 393-397.
27. Fretz CJ, Satrk DD, Metz CE, Elizondo G, Weissleder R, Shen JH, y cols. Detection of hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, unenhanced MR imaging and iron oxide-enhanced MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1990; 155: 763-770.
28. Oudkerk M, Van den Heuvel AG, Wielopolski PA, Schmitz PJM, Borel Rinke IHM, Wiggers T. Hepatic lesions: detection with ferumoxide-enhanced T1-weighted MR imaging. *Radiology*. 1997; 203: 449-456.
29. Kim MJ, Kim JH, Soon JY, Park SH, Chung JJ, Kim KW, y cols. Optimal TE for SPIO-enhanced Gradient-Recalled Echo MRI for the detection of focal hepatic lesions. *Am J Roentgenol*. 2006; 187: 255-266.
30. Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, y cols. Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology*. 1990; 174: 797-801.
31. Yamashita Y, Yamamoto H, Hirai A, Yoshimatsu S, Baba Y, Takahashi M. MR imaging enhancement with superparamagnetic iron oxide in chronic liver disease: influence of liver dysfunction and parenchymal pathology. *Abdom Imaging*. 1996; 21: 318-323.
32. Grandin C, Bernard E, Van Beers, Robert A, Gigot JF, Geubel A, y cols. Benign hepatocellular tumors: MRI after superparamagnetic iron oxide administration. *J Comput Assist Tomogr*. 1995; 19: 412-418.
33. Ba-Ssalamah A, Schima W, Schmook M, y cols. Atypica focal nodular hyperplasia of the liver: imaging features of nonspecific and liver-specific MR contrast agents. *Am J Roentgenol*. 2002; 179: 1447-1456.
34. Paley M, Mergo P, Torres G, Ros PR. Characterization of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced T2-weighted MR Imaging. *Am J Roentgenol*. 2000; 175: 159-163.
35. Ward J, Chen F, Guthrie A, Wilson D, Lodge JP, Wyatt J, y cols. Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology*. 2000; 214: 159-166.
36. Hagspiel K, Neidl K, Eichenberger A, Weder W, Marincek B. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR Imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and Percutaneous US. *Radiology*. 1995; 196: 471-478.
37. Lencioni R, Donati F, Cioni D, Paolicchi A, Cicorelli A, Bartolozzi C. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and ferumoxides-enhanced MR Imaging at 1.5 T, dual-phase and spiral CT during arterial portography. *Magn Reson Mater Phy*. 1998; 7: 76-87.
38. Precetti-Morel S, Bellin MF, Ghebontni L, Zaïm S, Opolon P, Poynard T, y cols. Focal nodular Hyperplasia of the liver on ferumoxides-enhanced MR Imaging: features on conventional spin-echo, fast spin-echo and gradient-echo pulse sequences. *Eur Radiol*. 1999; 9: 1535-1542.
39. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, y cols. MRI of focal nodular hyperplasia (FNH) with gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) and SPIO (Ferumoxides): an intra-individual comparison. *J Magn Reson Imaging*. 2003; 17: 593-602.
40. Paley MR, Mergo PJ, Ros PR. Characterization of focal liver lesions with SPIO-enhanced T2WI: patterns of signal intensity and liver lesion contrast change. *Radiology*. 1997; 205: 455-456.
41. Vogl T, Hammersmith R, Schwarz W, Mack M, Müller P, Pegios W, y cols. Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology*. 1996; 198: 881-887.
42. Grangier C, Tourniaire J, Mentha G, Achiau R, Howarth N, Chachuat A, y cols. Enhancement of liver hemangiomas on T1-weighted MR SE images by superparamagnetic iron oxide particles. *J Comput Assist Tomogr*. 1994; 18: 888-896.
43. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, Downing S, Wilson D, Lodge JP, y cols. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2005; 237: 170-180.
44. Ba-Ssalamah A, Heinz-Peer G, Schima W, y cols. Detection of focal hepatic lesions: comparison of unenhanced and SHU 555 A-enhanced MR imaging versus biphasic helical CTAP. *J Magn Reson Imaging*. 2000; 11: 665-672.
45. Fretz CJ, Stark DD, Metz CE, y cols. Detection of hepatic metastases: comparison of contrast enhanced CT, unenhanced MR Imaging and iron-oxide enhanced MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1990; 155: 763-770.
46. Kim MY, Kim JH, Lim JS, Oh YT, Chung JJ, Coi JS, y cols. Detection and characterization of focal hepatic lesions: Mangafodipir vs. superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20: 612-621.
47. Pauleit D, Textor J, Bachmann R, Conrad R, Flacke S, Layer G, y cols. Hepatocellular carcinoma: detection with gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology*. 2002; 222: 73-80.
48. Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, Baba Y, Hatanaka Y, Murakami R, y cols. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995; 195: 106-112.
49. Kim YK, Lee JM, Kim CS, Chung GH, Kim CY, Kim IH. Detection of liver metastases: gadobenate dimeglumine-enhanced three-dimensional dynamic phases and one-hour delayed phase MR Imaging versus superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *Eur Radiol*. 2005; 15: 220-228.
50. Tang Y, Yamashita Y, Arakawa A, Mammoth T, Mitsuzaki K, Abe Y, y cols. Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers: comparison of gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1999; 172: 1547-1554.
51. McLamey JK, Rucker PT, Bender GN, y cols. Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1999; 19: 453-471.
52. Ward J, Guthrie J, Scott D, Wilson D, Davies M, Wyatt J, y cols. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: double-contrast MR Imaging for diagnosis. *Radiology*. 2000; 216: 154-162.
53. Aguirre DA, Behling CA. Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2006; 239: 309-310.
54. Sirlin CB, Chavez AD, y cols. Combined contrast-enhanced MR imaging permits accurate non-invasive staging of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Roentgenol*. 2006; 186: A6-A9.
55. Bahl G, Chávez A, y cols. Noninvasive scoring of liver fibrosis using a combined contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2006; 16: 21.

56. Harisinghani MG, Dixon WT, Saksena MA, Brachtel E, Blezezk DJ, Dhawale PF, y cols. MR lymphangiography: imaging strategies to optimize the imaging of lymph node with Ferumoxtran-10. *RadioGraphics*. 2004; 24: 867-878.
57. Anzai Y, Piccoli CW, Outwater EK, y cols. Evaluation of head and neck body metastases to nodes with Ferumoxtran 10-enhanced MR imaging: Phase III safety and efficacy study. *Radiology*. 2003; 228: 777-788.
58. Deserno WM, Harisinghani MG, Taupitz M, Jager GJ, Witjes JA, Mulders PF, y cols. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with Ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2004; 233: 449-456.
59. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, Babar SA, Singh N, Jeyarajah AR, y cols. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced MR imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2813-2821.
60. Michel SC, Keller TM, Fröhlich JM, Caduff R, Seifert B, Marincek B, y cols. Pre-operative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement. *Radiology*. 2002; 225: 527-536.
61. Koh D, Brown G, Temple L, Raja A, Toomey P, Bett N, y cols. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings. Initial observations. *Radiology*. 2004; 231: 91-99.
62. Memarsadeghi M, Riedl CC, Kaneider A, Galid A, Rudas M, Matzek W, y cols. Axillary lymph node metastases in patients with breast carcinomas: assessment with nonenhanced versus USPIO-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2006; 241: 367-377.
63. Sigal R, Vogl T, Casselman J, y cols. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR): results of a phase-III multicenter clinical trial. *Eur Radiol*. 2002; 12: 1104-1113.



8

Medios de contraste por ecografía

Jordí Puig Domingo, Tomás Ripollés González y Antonio Talegón Meléndez

INTRODUCCIÓN

Los medios de contraste ecográficos son sustancias de aparición relativamente reciente que, conjuntamente con las técnicas ecográficas específicas para su detección, han revolucionado la práctica ecográfica. Este capítulo esencialmente pretende revisar las propiedades de estos compuestos, los métodos de detección, la forma de preparación y su administración, indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos.

PROPIEDADES GENERALES Y FARMACOCINÉTICA

Los agentes de contraste ecográficos son sustancias exógenas que, administradas por vía endovenosa o endocavitaria, aumentan la señal ecográfica¹. Todos los contrastes ecográficos están basados en microburbujas de gas estabilizadas con distintas sustancias².

Estas microburbujas tienen un diámetro que oscila entre 1 y 10 μm ; la mayoría son menores de 7 μm , es decir, más pequeñas que un hematíe (Fig. 8.1). Ello implica que atraviesan el lecho capilar pulmonar pero se mantienen siempre en el espacio intravascular al carecer de capacidad para cru-

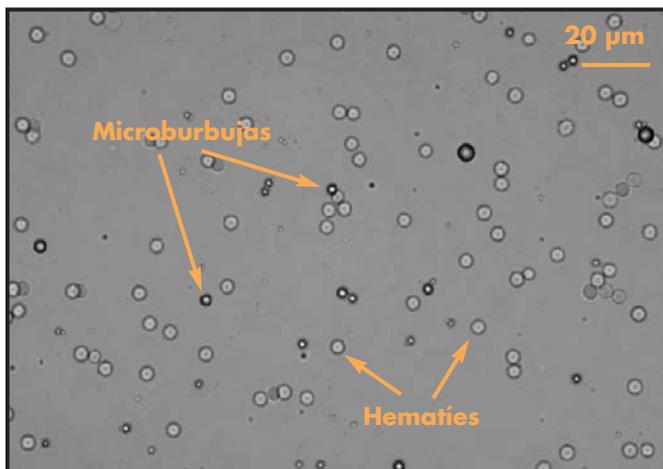


Figura 8.1. Fotografía de microburbujas de Sonovue® donde se demuestra que su diámetro es inferior al diámetro de un hematíe. Gracias a ello atraviesan el lecho capilar pulmonar pero carecen de capacidad para cruzar el endotelio.

zar el endotelio. A diferencia de los contrastes usados en la tomografía computarizada (TC) y en la resonancia magnética (RM), cuando se administran por vía endovenosa no tienen fase intersticial, con la excepción de algunos, que tienen una fase organoespecífica (p. ej., Levovist®) cuando son fagocitados por el sistema reticuloendotelial³.

Una burbuja de gas libre en la corriente sanguínea es muy inestable y rápidamente desaparece. Por ejemplo, una burbuja de 2 μm desaparece en 20 ms, tiempo muy insuficiente para realizar el estudio ecográfico. Por ello se han adoptado dos soluciones para aumentar la estabilidad de las microburbujas: la primera consiste en envolverla con una capa o membrana de un material estabilizante usando azúcares (galactosa) como matriz o surfactantes (fosfolípidos); la segunda solución es usar gases de bajo coeficiente de difusión y alto peso molecular del grupo de los perfluorocarbonos. Ambas soluciones se pueden emplear conjuntamente para aumentar la duración de su efecto a varios minutos¹⁻³.

Cuando una microburbuja de gas se somete a una onda ultrasónica se generan dos tipos de respuestas². En primer lugar, se produce una reflexión de la onda en la superficie de la burbuja debido a la gran diferencia entre la impedancia acústica de la burbuja y el plasma o la sustancia que la rodea. Sin embargo, la señal emitida *in vivo* es muy débil por su alta dilución (2,4 ml de contraste en 5 l de sangre, es decir 1:2000)³. Este efecto de la reflexión se puede observar sólo en grandes vasos o en las cavidades cardíacas y se usa para aumentar la señal Doppler en situaciones clínicas, como la valoración de la estenosis de la arteria renal, la permeabilidad de un TIPS y en el Doppler transcraneal⁴⁻⁶.

En segundo lugar, pero mucho más importante, la burbuja oscila cuando su tamaño es mucho menor que la longitud de onda de la onda ultrasónica. Así, disminuye de tamaño en la fase positiva del ciclo (cuando la presión es positiva) y aumenta de tamaño en la fase negativa (Fig. 8.2). Este movimiento oscilatorio de compresión y expansión es una importante fuente de emisión de sonido. A la frecuencia ultrasónica que genera la mayor expansión de la burbuja, y por ende la mayor emisión de sonido, se la llama «frecuencia de resonancia». La frecuencia de resonancia de un contraste ecográfico concreto viene determinada por el diámetro de la burbuja: a menor diámetro, mayor frecuencia^{2,3,7}. Es una coincidencia que las burbujas cuyos diámetros permiten atravesar la barrera capilar (1-10 μm) tienen unas frecuencias de resonancia en el rango de las usadas en el diagnóstico por la imagen^{2,7}.

Un hecho trascendental es que la respuesta de las burbujas al campo acústico depende del índice mecánico (IM), que es una medida estimada de la amplitud de la presión acústica. El IM no debe confundirse con la ganancia, que simplemente controla la amplificación de la recepción. El IM es la potencia transmitida, es decir, la energía aplicada a las microburbujas.

78 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

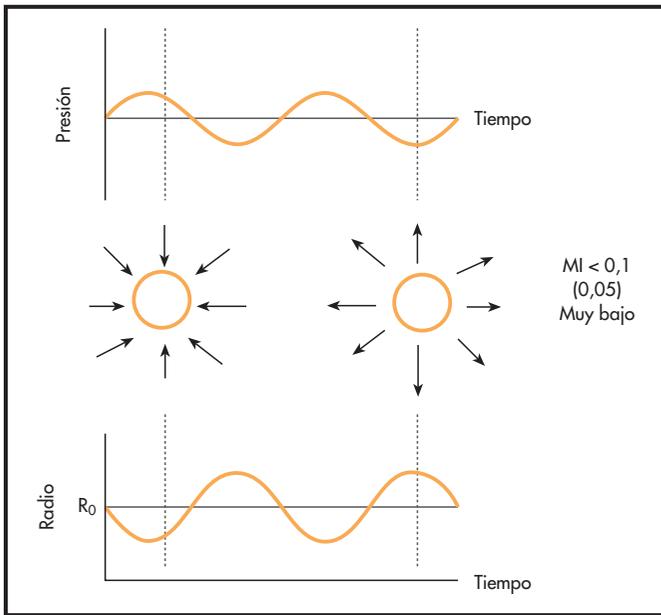


Figura 8.2. Propiedades de las burbujas: oscilación lineal. Una burbuja sometida a una onda ultrasónica con un índice mecánico muy bajo ($< 0,1$) tiene un movimiento oscilatorio: disminuye de tamaño en la fase de presión positiva del ciclo y aumenta de tamaño en la fase negativa de forma simétrica. Este movimiento oscilatorio de compresión y expansión es una importante fuente de emisión de sonido.

Se pueden contemplar tres situaciones distintas¹⁻³ para el IM según sea bajo, medio o alto. Cuando la amplitud de la presión acústica es baja ($IM < 0,1$), las fases de compresión y expansión de la burbuja son iguales, de manera que el tamaño de la burbuja está linealmente relacionado con la presión acústica que se aplica (Fig. 8.3) y oscila sincrónicamente con la onda ultrasónica incidente. La emisión de sonido resultante en esta situación se debe sólo a la gran diferencia existente entre la impedancia acústica de la burbuja y el plasma o la sustancia que la rodea. En este caso, y aunque la destrucción de burbujas es mínima, emiten una señal débil cuya frecuencia (frecuencia fundamental) es idéntica a la del haz incidente. Se usa para las aplicaciones Doppler, a las que ya nos hemos referido con anterioridad.

A IM intermedios (aproximadamente entre 0,1 y 0,5) la oscilación de la burbuja se vuelve asincrónica respecto a la onda acústica y asimétrica y se expande más fácilmente que se comprime. La fase de expansión es más larga y el diámetro alcanzado mayor que en la fase de compresión (Fig. 8.3). A este comportamiento se le denomina «respuesta no lineal» u «oscilación no lineal» y es muy rico en «armónicos» (sobretonos), que son frecuencias múltiplos de la frecuencia emitida o fundamental. Generalmente los armónicos de tercer y cuarto orden son indetectables por el transductor, pero el segundo armónico (frecuencia doble de la fundamental) de las burbujas es un hecho diferenciador de los tejidos circundantes, cuyos segundos armónicos son mucho menos marcados. Además, usando estos IM intermedios la destrucción de burbujas es relativamente baja, lo que permite la investigación efectiva durante varios minutos con la visualización continua del realce dinámico en tiempo real.

A IM altos ($> 0,5$) se produce una importante destrucción de las burbujas por la fuerte oscilación a la que están sometidas. Esta rotura produce la liberación y disolución del gas en el torrente sanguíneo con un eco fugaz y fuerte, muy rico en armónicos. Aunque es el método que produce mayor señal acústica, tiene el inconveniente de que es irreversible y su señal muy transitoria.

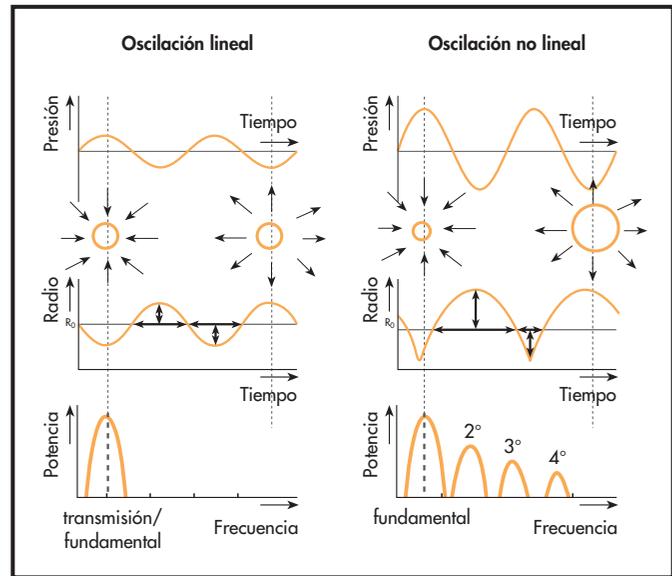


Figura 8.3. Propiedades de la burbuja en función del índice mecánico. Cuando la amplitud de la presión acústica es baja ($IM < 0,1$), las fases de compresión y expansión de la burbuja son iguales, de manera que el tamaño de la burbuja está linealmente relacionado con la presión acústica que se aplica y oscila sincrónicamente con la onda ultrasónica incidente. La frecuencia resultante es única (llamada «fundamental») e igual a la frecuencia de transmisión. Cuando el IM aumenta (aproximadamente entre 0,1 y 0,5), la oscilación de la burbuja se vuelve asincrónica respecto a la onda acústica y asimétrica. A este comportamiento se le denomina «oscilación no lineal» y es muy rico en «armónicos» (sobretonos), que son frecuencias múltiplos de la frecuencia fundamental.

Esta clasificación del comportamiento es esquemática, y el umbral del IM en el que cambia la respuesta de la burbuja depende del diámetro, la molécula de gas y el tipo del estabilizante (Fig. 8.4).

MÉTODOS DE DETECCIÓN

Convencionales

La imagen ecográfica convencional en modo B no permite discernir suficientemente la señal procedente de los contrastes ecográficos de

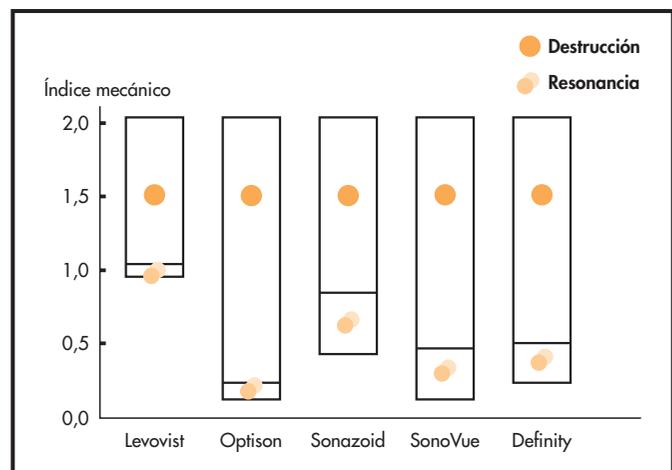


Figura 8.4. Relación de algunos contrastes ecográficos con el umbral del IM a partir del cual la burbuja cambia de respuesta no lineal a destrucción.

la del tejido sólido circundante. Con esta técnica se puede observar una leve opacificación de cavidades como la vejiga o el útero. Aunque las técnicas de Doppler son sensibles a estos contrastes, su señal es de corta duración (usan un IM alto) y tiene abundantes artefactos de sobresaturación.

Otra técnica convencional que usa un índice mecánico alto, como el SAE (*Stimulated Acoustic Emission*), se puede utilizar para la detección de metástasis hepáticas, pero es difícil de realizar por la heterogeneidad del realce del parénquima y su efecto demasiado transitorio⁸.

Específicos

Dada la baja eficacia de los métodos convencionales, se han desarrollado diversas técnicas ecográficas, denominadas «específicas o de imagen no lineal», para identificar la señal procedente de los medios de contraste aprovechando sus propiedades acústicas.

El primer método, conocido como «segundo armónico, armónico convencional o armónico de tejido», funciona como un filtro que separa la frecuencia del segundo armónico de la fundamental. El transductor emite a una frecuencia ν pero se sintoniza la recepción al doble de la frecuencia emitida (2ν). Esta técnica tiene un bajo rendimiento ya que el empleo de filtros disminuye la capacidad de resolución axial y existen también dificultades para estudiar las zonas más profundas porque la atenuación de la frecuencia armónica es mucho más alta que la fundamental. Además, el tiempo de estudio es muy corto porque se utilizan IM altos^{1, 2, 9}.

Las técnicas actualmente en uso se basan en la inversión de pulsos. Consisten en enviar dos pulsos consecutivos inversos, siendo el segundo idéntico al primero en amplitud pero con la fase invertida (Fig. 8.5). El transductor detecta el eco de estos dos pulsos sucesivos y los suma. En el tejido normal, que tiene un comportamiento lineal, esta suma es cero. Sin embargo, como el comportamiento de las microburbujas es no lineal (los ecos de las microburbujas son copias distorsionadas), la suma de ambos pulsos resultantes no es cero y provoca una señal acústica registrable (Fig. 8.5).

Una variante de la inversión de pulsos es la técnica de modulación de la amplitud. Consiste en enviar dos pulsos consecutivos de la misma fase pero el segundo con la mitad de amplitud que el primero (Fig. 8.6). El equipo calcula la sustracción del doble del segundo pulso respecto al primero.

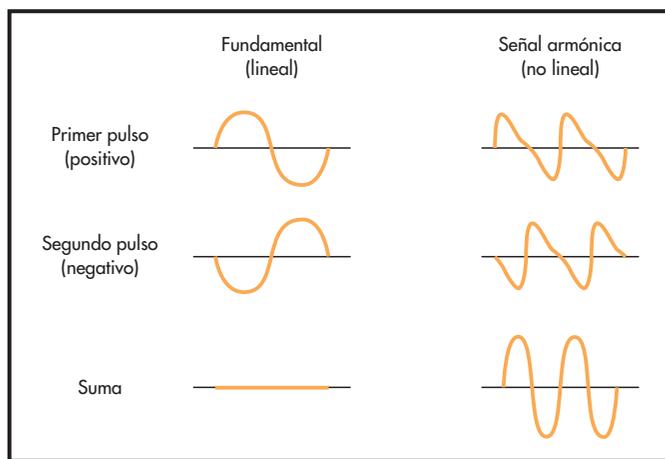


Figura 8.5. Técnica de inversión de pulso. Al enviar dos pulsos consecutivos inversos, siendo el segundo idéntico al primero en amplitud pero con la fase invertida, el equipo detecta el eco de estos dos pulsos sucesivos y los suma. En el tejido normal, que tiene un comportamiento lineal, esta suma da una cancelación de la señal. Sin embargo, como el comportamiento de las microburbujas es no lineal (los ecos de las microburbujas son copias distorsionadas), la suma de ambos pulsos resultantes no es cero y provoca una señal acústica realzada.

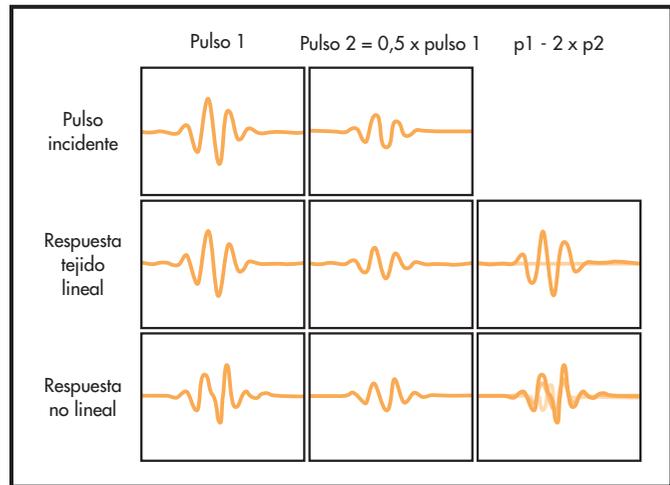


Figura 8.6. Técnica de modulación de la amplitud. Se envían dos pulsos consecutivos de la misma fase, pero el segundo con la mitad de amplitud que el primero. El equipo calcula la sustracción del doble del segundo pulso respecto al primero. La señal procedente del tejido con respuesta lineal se cancela. Por el contrario, el eco resultante de las microburbujas, cuyo comportamiento depende de la amplitud de la presión acústica y es no lineal, da una señal residual rica en armónicos.

La señal procedente del tejido con respuesta lineal se anula. Por el contrario, el eco resultante de las microburbujas, cuyo comportamiento depende de la amplitud de la presión acústica (no lineal), da una señal residual rica en armónicos (Fig. 8.6).

Ambas técnicas de inversión de pulso y modulación de amplitud pertenecen al grupo de las técnicas multipulso y pueden combinarse entre ellas para detectar mejor el contraste ecográfico preservando la máxima señal posible del tejido circundante¹⁰.

El principal inconveniente del uso de las técnicas multipulso consiste en la baja señal acústica proveniente del tejido; así la imagen inicial antes de la inyección de las microburbujas es casi negra, con lo que no se tiene control previo de la lesión que se debe analizar. Para obviarlo se han desarrollado otras técnicas, como el VRI (*Vascular Recognition Imaging*), que combina el análisis de una zona mediante Doppler con inversión de pulso mientras el resto del tejido se evalúa en modo B a bajo índice mecánico (Fig. 8.7)¹¹. Otra buena solución es el estudio dual: mientras en la mitad de la pantalla se controla la lesión en estudio en modo B, la otra mitad muestra el comportamiento de la lesión tras administrar el agente de contraste mediante técnicas multipulso.

MOLÉCULAS

Aunque existen diversas moléculas comercializadas (Tabla 8.1), en el momento de redactar este capítulo sólo cuatro están disponibles en Europa (y sólo tres de ellas en España)¹.

Levovist® (SHU 508 A, Bayer Schering)

Fue el primer medio de contraste ecográfico aprobado en Europa, y también en España, para Radiología. Está constituido por microcristales de galactosa en los que anidan las microburbujas de aire, estabilizadas con ácido palmítico. Cuando la galactosa se disuelve en el plasma libera las microburbujas envueltas en una fina capa de ácido palmítico que incrementa su estabilidad y permite múltiples recirculaciones. El diámetro medio de éstas es de 2 μm ; el 97% son menores de 6 μm . Se utiliza en concentraciones de 200, 300 y 400 mg en función de la indicación. Sus principales usos actuales se restringen al estudio del reflujo vesicoureteral en

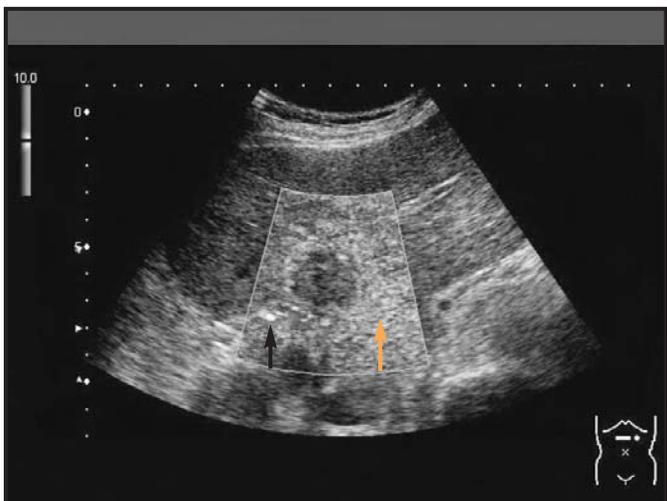


Figura 8.7. Hepatocarcinoma con ablación tumoral completa postradiofrecuencia analizada con técnica de VRI (Vascular Recognition Imaging). Es una técnica que combina el análisis de una zona mediante Doppler con inversión de pulso mientras el resto del tejido se examina en modo B a bajo índice mecánico. En la caja señalada, las burbujas estáticas o de muy baja velocidad las indica la flecha naranja, mientras que las burbujas localizadas en vasos de diámetro superior tienen mayor velocidad y se registran en otro color (flecha negra).

Pediatría¹² y la valoración de metástasis¹³, aunque también se ha utilizado para caracterizar tumores hepáticos^{14, 15}.

Optison® (FS069 GE Amersham Health)

Es un gas del grupo de los perfluorocarbonos (octafluoropropano) encapsulado en albúmina humana. El diámetro de las burbujas oscila entre 2 y 4,5 μm . No se han descrito reacciones inmunes a la albúmina. Se usa exclusivamente en la ecografía cardíaca.

Sonovue® (BRI, Bracco)

También pertenece al grupo de los perfluorocarbonos; concretamente es un hexafluoruro de azufre estabilizado con diversos surfactantes (fosfolípidos y ácido palmítico). El diámetro medio de las microburbujas es de 2,5 μm y el 90% son menores de 6 μm (Fig. 8.1). Se ha demostrado que, una vez reconstituido, la estabilidad física y química perdura durante 6 horas.

La dosis habitual es de 2,4 ml cuando se administra por vía endovenosa. Está disponible en España y es actualmente el más utilizado en Europa, tanto para Cardiología como para Radiología.

Definity® (DMP 115, Bristol-Myers Squibb)

Formado por octafluoropropano, otro gas de baja difusión del grupo de los perfluorocarbonos, estabilizado con fosfolípidos, recientemente ha obtenido su aprobación en Europa, pero sólo para uso en estudios cardíacos. Está pendiente su aprobación para otros usos radiológicos.

PREPARACIÓN, DOSIS Y RANGO DE ADMINISTRACIÓN

Sólo se detalla esta información respecto a Levovist® y Sonovue®, dado que son los únicos aprobados en nuestro país para aplicaciones abdominales.

Levovist®

Se prepara disolviendo el contenido del vial (de 2,5 o 4 g de galactosa en forma de polvo) en agua esterilizada. Hecha la mezcla, se debe agitar de forma enérgica durante 15 s y a continuación se deja reposar durante 2 minutos. Debe administrarse en los siguientes 6-8 minutos; resulta efectivo por vía endovenosa durante 4-6 minutos. En función del grado de dilución (2,5 g de galactosa en 10, 7 o 5 ml de agua para inyectables) se consiguen concentraciones de 200 mg/ml (recomendada en la ecografía transcraneal), 300 mg/ml (muy usada como potenciador de la señal Doppler y para técnicas multipulso) y 400 mg/ml (para técnicas multipulso). Se suele administrar en forma de bolo por vía endovenosa, seguido de 5 a 10 ml de suero fisiológico. En el estudio del reflujo vesicoureteral se administra por sonda, previa instilación de una pequeña cantidad de suero, y después de administrar el contraste se acaba de rellenar la vejiga con suero fisiológico hasta conseguir una repleción máxima de la vejiga, necesaria para valorar el reflujo.

Sonovue®

El fabricante proporciona una presentación formada por una jeringa rellena de suero salino, un vial con hexafluoruro de azufre y un conector o sistema de transferencia para preparar el producto. Se ensambla primero la jeringa al conector y luego se inserta el vial en el conector; a continuación se inyecta el suero en el vial. De esta manera se evita la introducción de aire en el vial. Se agita durante 20 s la mezcla. Dentro del vial la mez-

TABLA 8.1
Agentes de contraste ecográficos existentes en el mercado. En España sólo están disponibles Levovist® y Sonovue® para indicaciones abdominales

Composición	Estabilizante	Producto	Fabricante
Primera generación: S. salino agitado Aire galactosa	— —	— Echovist®	— Bayer Schering
Segunda generación: Aire galactosa Aire	A. palmítico Albúmina desnaturalizada	Levovist® Albunex®	Bayer Schering Mallinckrodt
Tercera generación: Octafluoropropano Dodecafluoropentato Hexafluoruro de azufre Octafluoropropano Aire Perfluorohexano	Albúmina desnaturalizada Fosfolípidos Fosfolípidos Albúmina desnaturalizada Gases fisiológicos	Optison® Echogen® Sonovue® Definity® Quantison® Imavist®	Mallinckrodt Sonus Pharmaceutical Bracco Bristol-Myers Squibb Andaris Alliance Pharmaceutical

cla es estable durante unas 6 horas. Una vez cargada en la jeringa, debe administrarse en los minutos siguientes. La dosis habitual es de 2,4 ml (medio vial) y se administra por vía endovenosa en forma de bolo seguido de 5-10 ml de suero fisiológico a través de un catéter que debe tener un diámetro mínimo de 20 G para evitar la destrucción de burbujas durante la administración. Si la dosis inicial se considera insuficiente por cualquier motivo, puede repetirse la administración. En algunos centros se usa una dosis completa (4,8 ml) de inicio en pacientes obesos, con esteatosis o con hepatopatía crónica.

EFFECTOS ADVERSOS

En general los agentes de contraste ecográficos de uso en Europa son muy bien tolerados y sus efectos adversos graves excepcionales^{3,16-18}. Los efectos colaterales suelen ser leves (cefalea, náuseas, vómitos, mareos, alteración del sentido gustativo, sensación de calor, parestesias, eritema cutáneo y escozor) y autolimitados. Aunque puede ocurrir intolerancia a alguno de los componentes, las reacciones de hipersensibilidad son mucho menos frecuentes que con los contrastes utilizados en la TC. En un estudio italiano en el que se incluyeron 23.188 estudios procedentes de 28 hospitales no hubo mortalidad y el índice de reacciones adversas graves fue del 0,0086% (tres pacientes), mientras que el índice de reacciones leves resultó del 0,125%¹⁷. Se han reportado tres muertes (todos pacientes con cardiopatía conocida) en un estudio observacional después de 150.000 exploraciones con Sonovue®.

La guía de la *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* (EFSUMB) afirma que según datos de estudios experimentales realizados en pequeños animales puede existir rotura microvascular cuando las burbujas se someten a la onda ultrasonográfica¹⁸. Ello puede ser trascendente en la ecografía ocular o en el estudio cerebral si el cráneo no está intacto, dado que en estas localizaciones la rotura microvascular puede tener consecuencias clínicas graves.

Esta misma guía advierte de la posibilidad de contracciones prematuras ventriculares con el uso de los contrastes ecográficos en ecocardiografía.

CONTRAINDICACIONES

No se acepta la utilización de los contrastes ecográficos en embarazadas ni, en algunos países (incluida España), durante el período de lactancia¹⁷. Tampoco se admite el uso de estos agentes administrados por vía endovenosa en Pediatría. Debe evitarse su utilización 24 horas antes de la litotricia extracorpórea¹⁸ porque se ha descrito una mayor tasa de hemorragias renales, pulmonares e intestinales en ratones a los que se les habían administrado estos contrastes antes de la litotricia.

El hexafluoruro de azufre está contraindicado en el síndrome coronario agudo reciente y en la miocardiopatía isquémica clínicamente inestable, la insuficiencia cardíaca aguda y los trastornos graves del ritmo cardíaco. También está contraindicado en derivaciones cardíacas derecha-izquierda, hipertensión pulmonar avanzada, hipertensión arterial sistémica no controlada y en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto. El Levovist® está contraindicado en la galactosemia¹⁸ por su contenido en galactosa. No se recomienda el uso de los contrastes ecográficos en la ecografía ocular ni en el estudio cerebral si el cráneo no está intacto por el riesgo de rotura microvascular ya comentado.

INDICACIONES ACTUALES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS EN EL HÍGADO

La principal indicación de los agentes de contraste es el estudio de la lesión focal hepática^{14, 15, 18-30}. Una lesión hepática se puede estudiar de forma continua si se utilizan técnicas de bajo IM e inversión de pulso

durante las fases arterial (10 a 35 s después de la inyección intravenosa del contraste), portal (entre 30 y 120 s) y tardía (> 120 s). El comportamiento tras la administración de estos contrastes se correlaciona estrechamente con los hallazgos en TC y RM dinámicas, lo que permite la caracterización de las lesiones sólidas en el hígado.

Caracterización de lesiones focales hepáticas

Cuando se detecta un nódulo hepático la primera pregunta que nos planteamos es si corresponde a una lesión benigna o maligna. En este sentido la ecografía convencional tiene una precisión diagnóstica de sólo un 49-65%, que aumenta al 85-92% cuando se utilizan contrastes ecográficos^{21, 22}. Se ha preconizado que la mayoría de las lesiones benignas son predominantemente hiper o isoecoicas en las fases tardías, mientras que las malignas son hipoeicoicas en esta fase^{18, 19, 22}. Otros autores, sin embargo, han demostrado que si se valoran las tres fases principales (arterial, portal y tardía) la sensibilidad de los agentes ecográficos para diferenciar entre lesiones benignas y malignas se incrementa hasta un 98% y su precisión diagnóstica hasta el 93%²³. Estos resultados mejoran especialmente en el subgrupo de enfermos con hepatopatía crónica²³.

La EFSUMB recomienda el uso de contrastes ecográficos para caracterizar los nódulos hepáticos en cuatro situaciones clínicas¹⁸:

1. Hallazgo incidental durante una ecografía convencional.
2. Nódulo en paciente con hepatopatía crónica.
3. Nódulo en paciente neoplásico.
4. TC, RM o citología/histología no concluyentes.

En todas estas situaciones la utilización de contrastes ecográficos puede aportar información útil si es capaz de identificar unos patrones de captación característicos. Pasemos a ver estas situaciones clínicas con mayor detalle.

Existen múltiples publicaciones sobre el comportamiento típico y atípico de las lesiones focales hepáticas estudiadas mediante ecografía con contraste^{14, 15, 18-26}. En la tabla 8.2 se resume el comportamiento característico de diversos nódulos; se iconografían como ejemplos el patrón típico de un hemangioma (Fig. 8.8) y una metástasis (Fig. 8.9).

La eficacia de la ecografía con contraste es difícil de establecer al no existir uniformidad en los contrastes, las tecnologías específicas ni los patrones de realce utilizados²⁰. En los estudios publicados sobre caracterización de lesiones focales hepáticas con contraste se ha descrito una sensibilidad global que oscila entre el 85 y el 92,8%, con una especificidad del 92-96%^{21, 22, 27, 28}. Estos resultados varían también en función del tipo de tumor. Por ejemplo, la ecografía con contraste tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100% en el diagnóstico del hemangioma, del 94 y 93% para hepatocarcinoma y del 77 y 93% para metástasis²⁹, respectivamente.

En un estudio no publicado de Solbiati (comunicación personal ECR 2002, libro de resúmenes, pág. 503) sobre casi 700 lesiones estudiadas en un período de cinco años, la concordancia en el diagnóstico entre la ecografía contrastada y la TC fue del 94,5%. De las lesiones discordantes, la citología confirmó el diagnóstico de sospecha de la ecografía en el 35% y el de la TC en el 65%. Por lo tanto, la precisión diagnóstica de la ecografía fue del 96,5% y la de la TC del 98%.

Con toda esta información se puede afirmar que ante una lesión detectada inicialmente por ecografía el primer paso diagnóstico puede ser completar el estudio tras administrar agentes de contraste en la misma sesión, llegando así al diagnóstico definitivo en un solo paso. Eso evitaría en una gran cantidad de casos procedimientos diagnósticos más caros o cruentos. Como se ha demostrado en la bibliografía, especialmente en las lesiones benignas, este manejo diagnóstico es costeeffectivo³⁰. Sin embargo, existen limitaciones en la caracterización de las lesiones hepáticas profundas y

TABLA 8.2
Patrones de realce con contraste ecográfico de las lesiones focales hepáticas

Tipo de tumor	Fase arterial	Fase portal	Fase tardía
Hemangioma: Hallazgos típicos Hallazgos atípicos	Realce nodular periférico Relleno rápido y completo Realce en anillo	Relleno progresivo centripeto	Relleno completo Realce incompleto tardío
HNF: Hallazgos típicos Hallazgos adicionales	Realce completo homogéneo Vasos en rueda de carro Relleno centrífugo Arteria nutricia	Hiper o isocaptación Cicatriz central hipoeicoica (45%)	Iso o hipercaptación Cicatriz central hipoeicoica
Área preservada en el hígado graso	Isocaptación	Isocaptación	Isocaptación
Esteatosis focal	Isocaptación	Isocaptación	Isocaptación
Adenoma: Hallazgos típicos Hallazgos adicionales	Realce completo homogéneo Heterogéneo por áreas de hemorragia	Isocaptación Heterogéneo por áreas de hemorragia	Isocaptación Heterogéneo por áreas de hemorragia
Nódulo de regeneración: Hallazgos típicos Hallazgos atípicos	Isocaptación Hipo o hipercaptación	Isocaptación	Isocaptación
Quiste	Ausencia de captación	Ausencia de captación	Ausencia de captación
Absceso: Hallazgos típicos Hallazgos adicionales	Captación en anillo Septos con realce	Anillo hiper/isocaptante Septos con realce Anillo hipocaptante	Anillo hipocaptante
Hepatocarcinoma: Hallazgos típicos Hallazgos adicionales	Hipercaptación homogénea Áreas no captantes (necrosis) Vasos nutricios y vasos dismórficos	Iso/hipocaptación Áreas no captantes	Hipocaptación
Metástasis hipovasculares: Hallazgos típicos	Captación en anillo	Hipocaptación	Hipocaptación
Metástasis hipervasculares: Hallazgos típicos	Hipercaptación homogénea	Hipocaptación	Hipocaptación
Colangiocarcinoma: Hallazgos típicos Hallazgos adicionales	Captación en anillo Ausencia de captación	Hipocaptación	Hipocaptación

en aquellas situadas en un hígado esteatótico o con gran atenuación del sonido. Como regla general, si la ecografía convencional es subóptima, también lo será la ecografía con contraste¹⁸.

Una segunda recomendación de la EFSUMB para el uso de los contrastes ecográficos es en el enfermo con hepatopatía crónica en el que se descubre un nódulo en el cribado ecográfico. Aunque hasta ahora sólo se aceptaba la TC o la RM para el diagnóstico definitivo del carcinoma hepatocelular (CHC), una revisión de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) acepta también la ecografía con contraste como técnica diagnóstica suficiente para el diagnóstico del CHC en los nódulos mayores de 2 cm con comportamiento típico³¹. En los nódulos entre 1 y 2 cm requiere dos técnicas diagnósticas (ecografía con contraste, TC o RM) para que se pueda considerar el diagnóstico de CHC. Esta decisión se basa en los resultados de eficacia diagnóstica de la ecografía contrastada al existir un patrón de comportamiento típico con el contraste (Tabla 8.2)^{14, 15, 19-29} consistente en un realce homogéneo del nódulo en fase arterial con lavado en la fase tardía (Fig. 8.10). Este comportamiento se ha observado en más del 95% de los CHC, con buena correlación con la TC³². La existencia de lavado en la fase portal con hipocogenidad en la fase tardía contribuye a mejorar la especificidad de la técnica, pues las lesiones benignas se realzan igual que el hígado subyacente en la fase tardía (Tabla 8.2). Sin embargo, algunos CHC se mantienen isoecoicos en la fase tardía y hay una correlación entre este tipo de comportamiento y un buen grado de diferenciación celular³². El diagnóstico diferencial del CHC se debe reali-

zar con los nódulos de regeneración y los nódulos displásicos, que suelen ser iso o hipoeicoicos en la fase arterial e isoecoicos en las fases portal y tardía, así como con la hiperplasia nodular focal del cirrótico o las derivaciones arterioportales, lesiones hipervasculares de pequeño tamaño exclusivamente identificadas en la fase arterial.

Detección de metástasis en el paciente oncológico

Es la tercera indicación de las guías de la EFSUMB. Se basa en la necesidad no sólo de realizar una técnica con alta sensibilidad en el estudio de extensión, sino también de caracterizar las pequeñas lesiones indeterminadas por TC y aquellas incidentales en la ecografía convencional, que incluso en este contexto son benignas en un 80% de los casos³³.

Como ya se indica en la tabla 8.2, las metástasis tienen un comportamiento característico durante las tres fases del estudio con medios de contraste. La mayoría, especialmente las que tienen un origen primario gastrointestinal, son hipovasculares en la fase arterial y con una típica captación en anillo (Fig. 8.9). Hay un 10-15% de metástasis (tumor renal, tiroides, neuroendocrino, páncreas, sarcoma, melanoma) que captan contraste ecográfico de forma intensa y homogénea en la fase arterial. Tanto las hipo como las hipervasculares lavan rápidamente en las fases portal y tardía^{13-15, 19, 20, 22-25, 27-29, 34} y se observan claramente como lesiones hipoeicoicas de bordes bien definidos sobre el fondo del parénquima hepático realzado.

La introducción de los agentes de contraste ha incrementado la capacidad de detectar metástasis (85-91%) respecto al estudio ecográfico convencional (40-81%)³⁴⁻³⁶. Esto es particularmente útil en las metástasis isoecoicas y en las lesiones menores de 1 cm de diámetro.

Con los medios de contraste ecográficos la ecografía se convierte en una técnica equivalente a la TC en la detección de metástasis (sensibilidad con agentes de contraste del 89-91% frente al 89% en la TC)^{35, 36}. Por ello la EFSUMB recomienda utilizar contraste en todos los estudios ecográficos para descartar metástasis, excepto cuando sean muy evidentes en el estudio basal¹⁸. También lo recomienda como complemento a la TC o la RM en casos seleccionados en los que valorar mejor el número y la localización de las metástasis sea relevante para planificar el tratamiento, pues la ecografía contrastada puede en ocasiones encontrar lesiones desapercibidas en la TC o la RM.

Existe una indicación adicional consistente en el uso de contraste en la ecografía intraoperatoria para la detección de metástasis. Un estudio reciente³⁷ demuestra un importante incremento en la sensibilidad respecto a la ecografía intraoperatoria sin contraste (96% frente al 82%), así como respecto a la TC/RM (77%). Algunas lesiones benignas pueden estar caracterizadas erróneamente como metástasis por la ecografía intraoperatoria sin contraste o la TC hasta en un 5,3% de casos³⁷; la ecografía contrastada intraoperatoria permite un diagnóstico de benignidad en nódulos previamente etiquetados de malignos. La ecografía intraoperatoria con contraste cambió el manejo quirúrgico en casi el 30% de los pacientes³⁷. Aunque estos resultados deben confirmarse en series más amplias, sugieren un importante papel de los contrastes ecográficos en el manejo terapéutico de estos pacientes.

Guía y monitorización de los tratamientos ablativos percutáneos

Es el cuarto grupo de indicaciones de los contrastes en el hígado y comprende la localización y guía de los tratamientos percutáneos, la evaluación inmediata después del procedimiento y la valoración y el seguimiento a largo plazo¹⁸.

En general no se precisan contrastes ecográficos para localizar las lesiones antes de su tratamiento ni para guiar las agujas durante el procedimiento. Sin embargo, existen tres situaciones en las que los agentes de contraste pueden ser de ayuda para localizar los tumores^{38, 39}:

1. Hepatocarcinomas detectados por TC o RM no identificables en la ecografía basal en el contexto de un hígado cirrótico muy heterogéneo (estas lesiones pueden ser visibles exclusivamente en la fase arterial).
2. Metástasis hipovasculares de muy pequeño tamaño, generalmente subcentimétricas, y escasamente visibles o invisibles en la ecografía basal.
3. Retratamiento de áreas de persistencia tumoral o recidiva local, en las que la ecografía convencional no puede distinguir entre el área de tumor necrosado y el área de tumor viable.

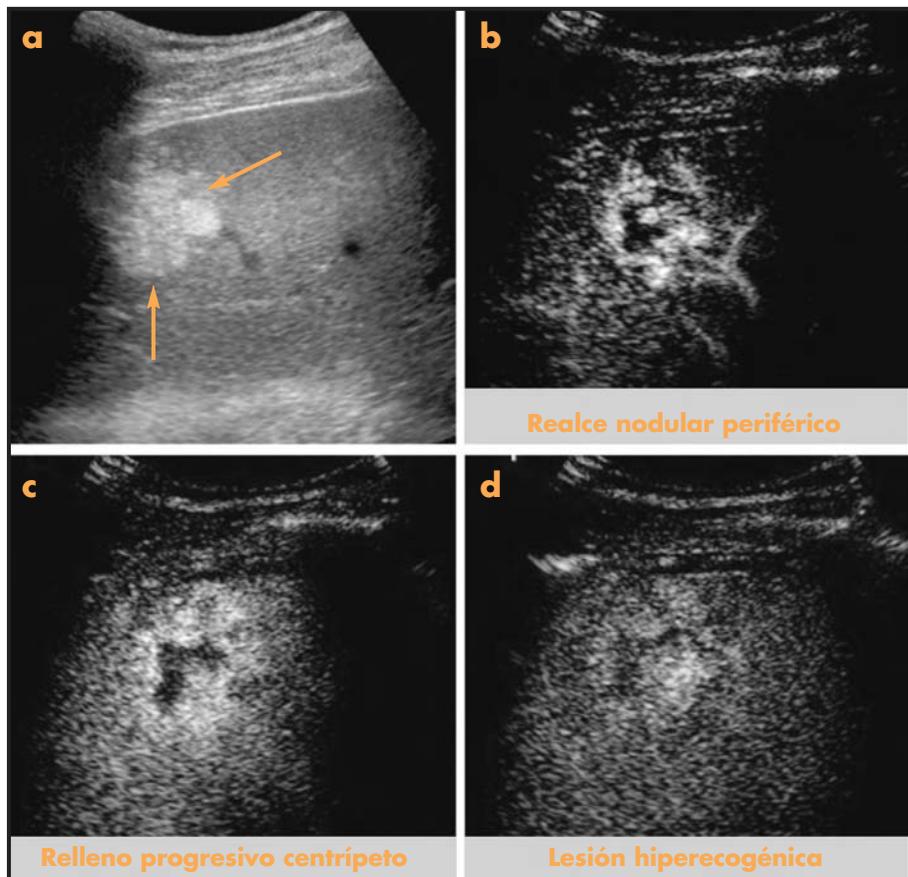


Figura 8.8. Comportamiento característico de un hemangioma con medios de contraste (a-d). Lesión hiperecoica (a) en el lóbulo hepático derecho (entre flechas) que después de administrar el contraste muestra en la fase arterial (b) un realce nodular periférico con progresivo relleno centrípeto en la fase portal (c) hasta que se convierte en totalmente hiperecoica en la fase tardía (d).

Existe la necesidad de valorar el grado de necrosis después del tratamiento pues se ha demostrado una relación directa entre la ablación tumoral completa y una supervivencia mayor. El hallazgo más importante que sugiere la necrosis total del tumor es la ausencia de captación de contraste, sobre todo en la fase arterial (Fig. 8.11). Aunque la técnica más extendida para valorar la eficacia de los tratamientos ablativos es la TC, se considera también muy útil a la RM³¹ y diversos grupos defienden la utilidad de realizar una ecografía contrastada inmediatamente después del tratamiento^{38, 39} para identificar restos de tumor viable y volver a tratar en la misma sesión. No existen estudios que demuestren la eficacia de esta práctica; tampoco hay estudios comparativos entre ecografía con contraste y TC o RM inmediatamente después de tratar que confirmen la equivalencia de estas técnicas. Recientemente se ha publicado un estudio donde se demuestra que la sensibilidad de la ecografía con contraste y de la TC a las 24 horas para detectar restos tumorales es del 27 y 20%, respectivamente, si se comparan con la TC al mes⁴⁰. Las razones de estos malos resultados podrían deberse a la presencia de gas en el interior de la lesión y al grado de inflamación peritumoral que existen inmediatamente después del tratamiento. En este mismo estudio se establece que la ecografía contrastada realizada al mes tiene una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica del 91, 96 y 95%, respectivamente, en la identificación de la persistencia tumoral. Estos resultados son equivalentes y en algunos casos superiores a los alcanzados por la TC y la RM, técnicas consideradas hoy en día de referencia^{31, 38-40}.

Las limitaciones de los agentes de contraste en la valoración de la respuesta al tratamiento percutáneo de los tumores hepáticos vienen

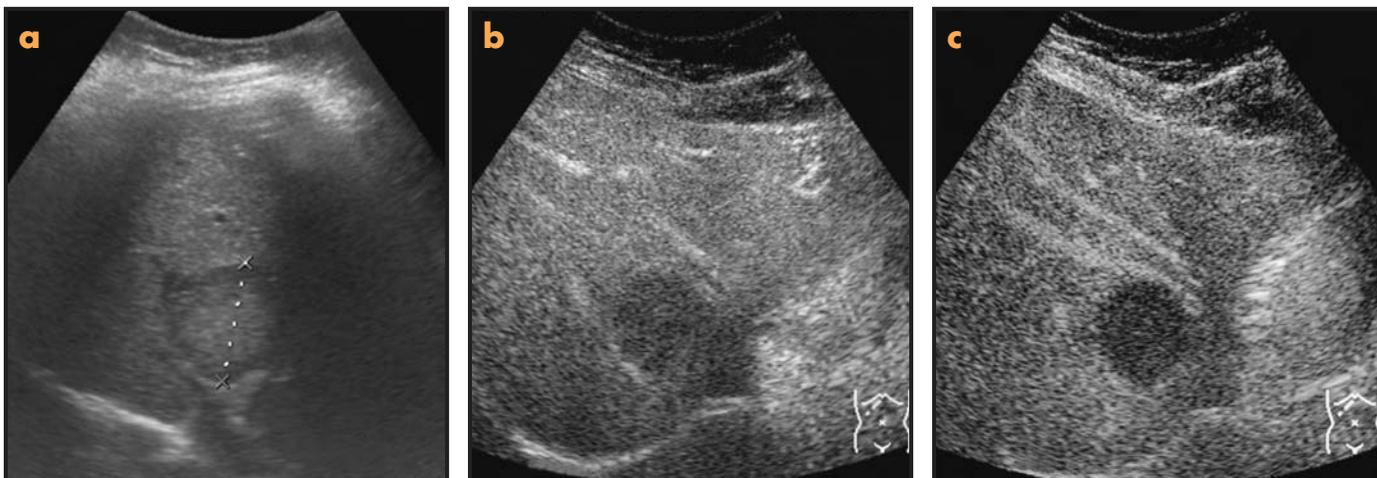


Figura 8.9. Metástasis hepática. Paciente de 44 años con antecedentes de neoplasia de mama a la que se detecta en el estudio de extensión hepático una lesión isoeoica con halo hipoeoico de 35 mm en el segmento VII (a). Después de administrar el contraste la lesión no se realza en la fase arterial (no mostrada) y se muestra hipoeoica en las fases portal (b) y tardía (c).

determinadas por la profundidad de la lesión y el grado de atenuación del hígado. Otro problema consiste en que sólo se puede valorar una lesión durante la administración de contraste, por lo que si existen tumores de nueva aparición que estén fuera del campo de estudio, suelen pasar desapercibidos. Es aconsejable, por tanto, hacer un rastreo de todo el hígado en la fase tardía en busca de nuevas lesiones y alternar la ecografía contrastada con otras técnicas (TC y RM) en los controles de estos pacientes.

Otras indicaciones hepáticas

Hay poca información sobre otras utilidades en el hígado. Una de ellas es la valoración de las complicaciones vasculares en el seguimiento del trasplante hepático. Se ha publicado que la ecografía contrastada es mejor que la ecografía Doppler convencional para visualizar la permeabilidad de la arteria hepática y de la vena porta en los enfermos trasplantados⁴¹. La ecografía con contraste también ha demostrado tener una mayor sensibilidad que la ecografía Doppler color en casos de tumores hepáticos para la detección de trombosis portal y de venas suprahepáticas y la caracterización del trombo tumoral debido a una mayor sensibilidad en la detección del flujo pulsátil en el interior del trombo⁴². Otra posible indicación de los contrastes ecográficos prácticamente inexplorada es la valoración de la permeabilidad de los TIPS.

INDICACIONES ACTUALES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS EN EL RIÑÓN

La detección y caracterización de las lesiones focales renales sólidas con medios de contraste ecográficos conlleva una mayor dificultad que en el hígado porque no existen diferencias fácilmente apreciables entre la cortical y un tumor vascularizado, como un angiomiolipoma o la mayoría de las neoplasias renales. No existen estudios que demuestren las ventajas de utilizar contrastes ecográficos respecto a la ecografía convencional en los tumores renales hipervasculares, que suelen ser levemente hipoeoicos en las fases tardías comparados con el parénquima renal. Sin embargo, es una muy buena técnica para identificar las lesiones poco vascularizadas, como quistes, abscesos, infartos, laceraciones renales o tumores tratados percutáneamente con radiofrecuencia^{43, 44}. Los medios de contraste pueden ser de gran valor en la caracterización de los quistes atípi-

cos, demostrando así una ausencia de realce en los septos intraquisticos y en los engrosamientos parietales de los quistes renales (Fig. 8.12).

En pacientes con pielonefritis en los que es preciso descartar absceso renal, la utilización de medios de contraste en el estudio ecográfico puede demostrarlos como áreas corticales de ecogenicidad disminuida durante todo el estudio⁴⁴.

La última indicación de los agentes ecográficos en el riñón, pero no la menos importante, es en el seguimiento del trasplante renal⁴⁵. La medición del IM mediante ecografía Doppler pulsado no es capaz de diferenciar entre rechazo agudo y necrosis tubular aguda, que tienen tratamientos distintos. En la ecografía contrastada no sólo se puede distinguir entre ambas entidades, sino que también se pueden diferenciar del hematoma perirrenal postquirúrgico gracias a que cada una de estas patologías tiene cambios característicos en las curvas de realce-tiempo⁴⁵. Asimismo, la utilización de los contrastes delimita mejor el volumen del hematoma perirrenal, que de forma muy frecuente es isoeoico respecto a la cortical en el estudio sin contraste. Aunque en la estenosis de la arteria renal y en la trombosis venosa, que son las complicaciones vasculares tardías más frecuentes del trasplante renal, el beneficio global de los agentes de contraste está en duda por los buenos resultados de la ecografía Doppler, estos agentes pueden ser de utilidad en los injertos situados a cierta profundidad y en pacientes obesos.

INDICACIONES ACTUALES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS EN EL PÁNCREAS

Hay poca experiencia sobre las aplicaciones de los agentes ecográficos en la patología pancreática; en la actualidad se limitan a dos situaciones: la pancreatitis⁴⁶ y los tumores pancreáticos⁴⁷.

El páncreas está muy vascularizado, motivo por el que después de administrar contrastes ecográficos se observa en la fase arterial una captación homogénea rápida e intensa que se lava inmediatamente, convirtiéndose en hipoeoico en la fase venosa respecto al eje esplenoportal y al hígado⁴³. El páncreas carece, como el riñón, de una fase parenquimatoso larga, por lo que el contraste es más útil en la valoración de las lesiones hipovasculares que en las lesiones hipervasculares. Ésta es la base para entender su utilidad en la pancreatitis aguda al ser capaz de detectar las zonas de necrosis (Fig. 8.13). En un estudio reciente en 31 pacientes la sensibilidad de la ecografía contrastada comparada con la TC para deter-

minar la gravedad de las pancreatitis graves fue del 82%, con una especificidad del 89%⁴⁶. Aunque la TC es superior en este campo, la ecografía con medios de contraste puede tener un papel tanto en la valoración de pacientes muy graves ingresados en la UCI, difíciles de desplazar y que son sometidos a frecuentes controles radiológicos, como en pacientes con insuficiencia renal o alergia al contraste yodado.

También se ha publicado su utilidad en el diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma y pancreatitis pseudotumoral. Así, mientras el adenocarcinoma se mantiene hipoeicoico en todas las fases, la «masa inflamatoria» capta igual que el resto del parénquima en la fase precoz⁴⁷. En cuanto a los tumores pancreáticos, el contraste ayuda a delimitar mejor la lesión y su relación con los vasos peritumorales y a detectar las metástasis hepáticas en la fase portal.

Por el contrario, los tumores neuroendocrinos tienen una captación intensa y rápida en la fase arterial, por lo que raramente se pueden distinguir del resto del páncreas en esta fase, excepto si captan aún más que el parénquima circundante, aunque hay tumores neuroendocrinos hipovascularizados⁴⁷. Por fin, en los tumores quísticos del páncreas la ecografía con contraste mejora su caracterización al demostrar realce de los septos intratumorales e identificar mejor los microquistes de los cistoadenomas serosos y los nódulos murales o vegetaciones papilares intraductales de los tumores productores de mucina⁴⁷.

INDICACIONES ACTUALES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS EN EL INTESTINO

La principal indicación de los medios de contraste ecográficos en el intestino es en la enfermedad inflamatoria intestinal, donde las técnicas de imagen, incluida la ecografía, son útiles en el diagnóstico y la valoración de la extensión de la enfermedad, así como en la detección de las complicaciones y en la monitorización del tratamiento. La ecografía se considera una buena técnica inicial en la sospecha de la enfermedad de Crohn, con una sensibilidad del 88-95% y una especificidad del 98-100%.

El uso de contrastes ecográficos como potenciadores de la señal Doppler incrementa la sensibilidad para diagnosticar la enfermedad de Crohn de un 71 a un 97%⁴⁸. En otro trabajo el uso del contraste como potenciador permitió diferenciar entre la estenosis inflamatoria hipervascular y la fibrótica hipovascular, que tienen distinto tratamiento (terapia antiinflamatoria en el primer caso y cirugía en el segundo)⁴⁹. En cuanto a la detección de complicaciones, los ACE ayudan a diferenciar el flemón de absceso, ya que los flemones como masas inflamatorias se realzan, mientras que

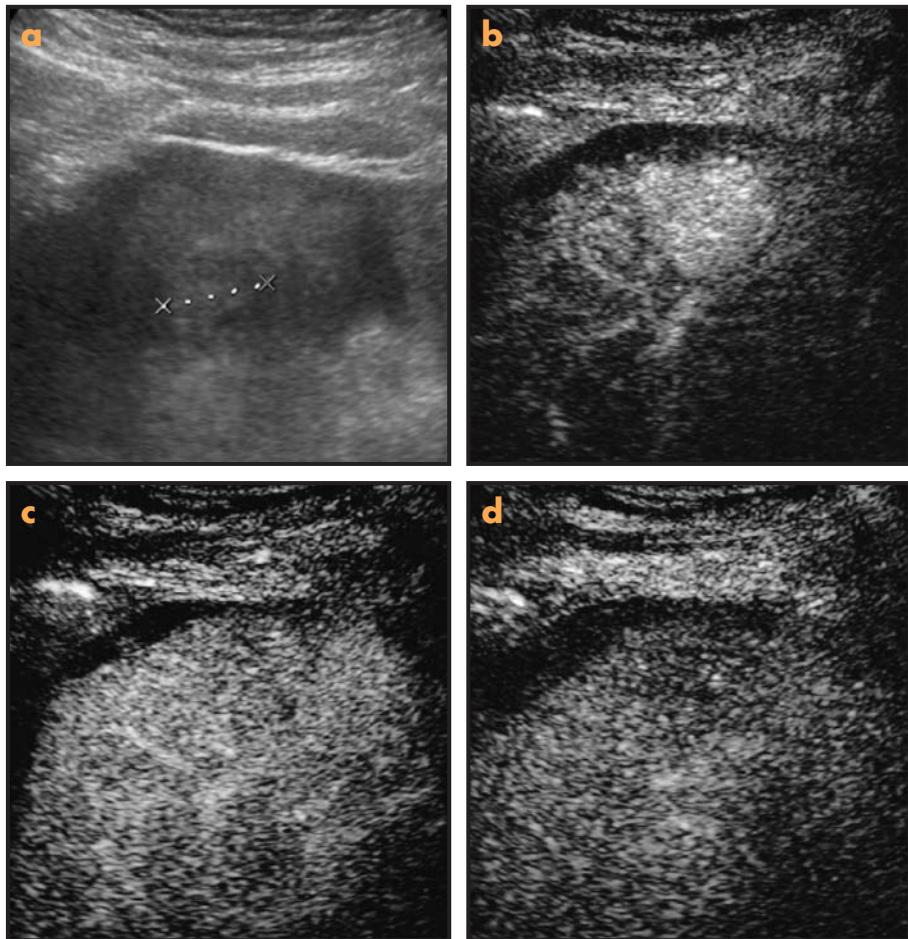


Figura 8.10. Hepatocarcinoma con comportamiento característico con el contraste. Nódulo ishipoicoico en el lóbulo hepático derecho (a) que capta contraste de forma homogénea en la fase arterial (b), es isoicoico en la fase portal (c) y acaba siendo hipoeicoico en la fase tardía (d).

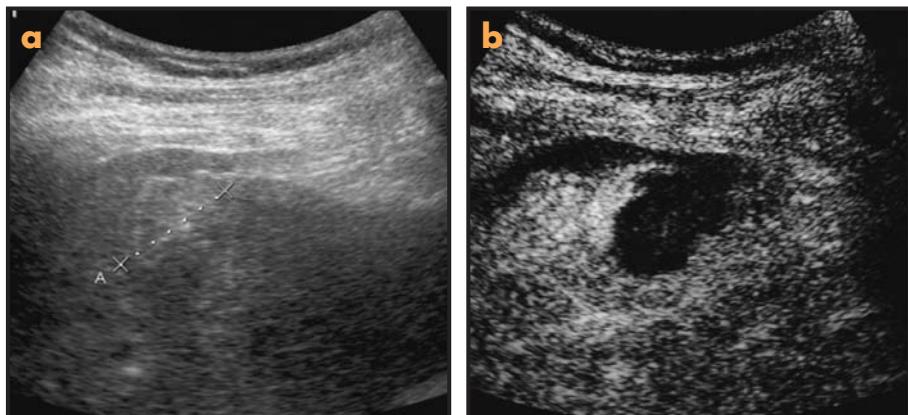


Figura 8.11. Hepatocarcinoma con ablación tumoral completa después de tratarlo con radiofrecuencia. El control ecográfico a las cuatro semanas después del tratamiento muestra una lesión nodular compleja subcapsular de 24 mm de diámetro (a). Después de la administración del contraste se puede observar ausencia de captación en la fase arterial (b) con un área necrótica que mide 32 mm.

los abscesos son avasculares, pero no incrementan la detección de fístulas.

Como última indicación en la enfermedad de Crohn, los contrastes ecográficos se pueden utilizar para evaluar la eficacia del tratamiento médico y como herramienta con valor pronóstico. Un trabajo mostró que la

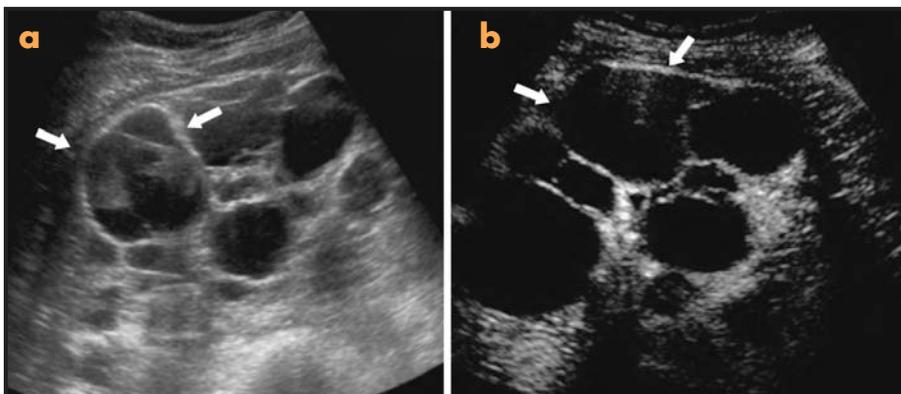


Figura 8.12. Caracterización de quistes atípicos. Quiste renal con múltiples septos e imágenes de proliferaciones parietales (a). Después de la administración del contraste ni los septos ni las imágenes ecogénicas intraquísticas muestran ningún tipo de realce (b).

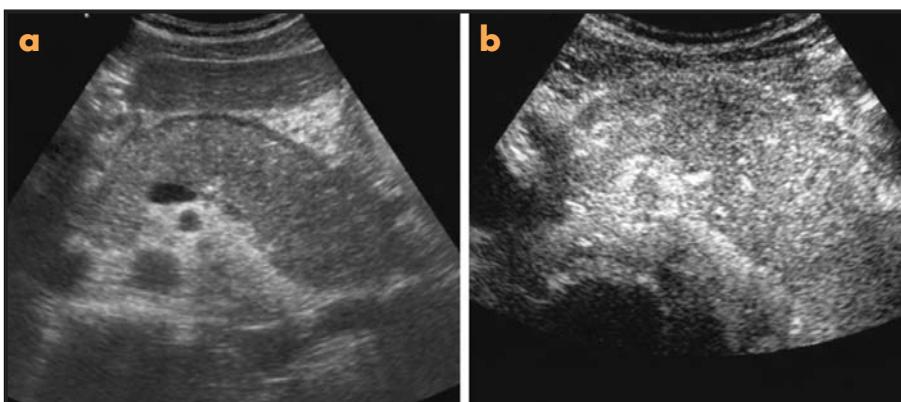


Figura 8.13. Pancreatitis. En el estudio ecográfico de base se demuestra un páncreas difusamente aumentado de tamaño (a). Después de administrar el contraste el páncreas capta homogéneamente (b), traduciéndose así la ausencia de necrosis.

utilización de estos agentes permite sugerir la evolución de la enfermedad después del tratamiento⁵⁰. Los pacientes con realce de la pared tuvieron mayor porcentaje de recidivas precoces (50%) que los que no realizaron (10%). En este mismo estudio se propone que en el grupo de enfermos sin clínica y con datos de laboratorio negativos la ausencia de captación en la pared intestinal refuerza la decisión de finalizar el tratamiento esteroideo. Sin embargo, se debe proseguir este tratamiento en los pacientes con realce de la pared, aunque la clínica o los datos de laboratorio sean negativos⁵⁰.

Otra indicación de la utilización de contrastes es la valoración de la isquemia intestinal. Existe un único estudio⁵¹ de 51 pacientes con obstrucción intestinal en el que se demuestra que la ecografía contrastada tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100% en el diagnóstico de isquemia intestinal. Es evidente que se requieren más trabajos que confirmen estos resultados.

INDICACIONES ACTUALES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS EN LA PRÓSTATA

La ecografía transrectal tiene una baja sensibilidad en la detección del cáncer de próstata, entre un 3 y un 50% (un 20% según nuestra experiencia). Desde hace años la biopsia prostática por sextantes bajo control ecográfico es la prueba de referencia para detectar neoplasia, pero hasta

un 35% de los cánceres clínicamente relevantes pasan desapercibidos en la biopsia⁵².

Los estudios realizados con contraste ecográfico muestran la neoplasia como un foco de hipercaptación respecto a la glándula. Con esta prueba se ha demostrado una sensibilidad del 53-85% y una especificidad del 72 al 80% para encontrar cáncer. Aunque estos resultados son mejores que los logrados por la ecografía transrectal, es más interesante el papel que los contrastes puedan tener para mejorar los resultados de la biopsia transrectal. Así, varios estudios han comparado las biopsias dirigidas después de la administración de contraste con la biopsia por sextantes clásica. En concreto, Frauscher⁵² publicó un estudio con 90 pacientes con sospecha de neoplasia de próstata a los que se les realizó biopsias prostáticas dirigidas con un máximo de cinco muestras por paciente después de la administración de contraste. A continuación adquirió 10 muestras de forma sistemática en cada paciente guiado por ecografía transrectal convencional. Aunque la tasa de detección de cáncer por paciente no mostró diferencias significativas, la tasa de detección por biopsia fue el doble en las biopsias dirigidas después de administrar contraste. Además, el coste total del proceso fue muy inferior al utilizar el contraste ecográfico y probablemente el riesgo de complicaciones también disminuye al realizar un número menor de muestras por paciente. De todas formas, para que se utilicen medios de contraste en la biopsia prostática transrectal, aún hacen falta, por una parte, mejoras técnicas en los transductores y, por otra, saber distinguir mejor entre lesiones benignas y malignas⁵².

Otro campo, aún en fase de experimentación, es la utilidad de los contrastes ecográficos

en la valoración de la respuesta a los tratamientos locales tumorales, como la crioterapia o la radiofrecuencia.

INDICACIONES ACTUALES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS EN LA PELVIS FEMENINA

En la pelvis femenina hay dos situaciones clínicas en las que se ha descrito la utilidad de los contrastes ecográficos administrados por vía endovenosa. Una indicación es la evaluación ecográfica previa a la embolización de los miomas uterinos⁵³. Los miomas pueden comportarse como hipovasculares o, por el contrario, captar de forma homogénea y rápida, pero todos se lavan aproximadamente a los 3 minutos después de administrar el contraste. Es esta fase tardía la que ayuda a identificarlos mejor, especialmente aquellos de menor tamaño, con una eficacia parecida a la de la RM pero con un coste inferior.

En segundo lugar, los contrastes permiten valorar la eficacia del tratamiento y las consecuencias de la embolización sobre el miometrio y los ovarios. Estos agentes detectan mejor que el Doppler la persistencia de vasos dentro del mioma después de la embolización, signo relacionado con la recurrencia y el posterior crecimiento del mioma⁵³.

En el ovario se puede valorar con los medios de contraste la diferenciación entre las lesiones benignas y las malignas. Trabajos publicados con SHU 508 (Levovist®) describen como diferentes las curvas de captación

tipo intensidad/tiempo, permitiendo así diferenciar estas lesiones con una sensibilidad del 96% (frente al 86% cuando se usa el IM como método diferenciador). Sin embargo, no existen trabajos publicados que valoren la eficacia de los contrastes de segunda generación en este campo en el momento de escribir este capítulo.

Por último, los contrastes también se han utilizado administrados por vía endocavitaria (histerosonografía) para valorar la permeabilidad tubárica y las malformaciones uterinas en mujeres con esterilidad o infertilidad.

INDICACIONES ACTUALES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS EN LA MAMA

El papel de los medios de contraste en la patología mamaria viene determinado, como en muchos otros órganos, por la necesidad de discriminar las lesiones benignas de las malignas. Dado que en estas últimas existen más vasos, los estudios de perfusión tumoral con los agentes de segunda generación pueden diferenciar entre lesiones benignas y malignas con una aceptable eficacia. Sin embargo, siempre hay que tener presente que la mama es una glándula superficial donde la ecografía con biopsia guiada es una técnica muy eficaz y a la vez segura, por lo que es muy difícil sustituirla. Tampoco parece que en el momento actual la ecografía con contraste pueda sustituir a la RM mamaria en el estudio de extensión local y tampoco en la valoración contralateral⁵⁴.

Un segundo campo de aplicación es la monitorización de los tumores mamaros tratados con radiofrecuencia y la valoración de la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante, donde la RM es en la actualidad la técnica más eficaz. Sin embargo, la disponibilidad de la RM es menor y, si se demuestra que la ecografía contrastada constituye una técnica equivalente, podría ser una alternativa en muchos centros. Además, la ecografía con contraste permitiría biopsiar las áreas de persistencia⁵⁴.

Como los contrastes ecográficos también se observan en los capilares del sistema linfático, pueden tener un rol en el procedimiento del «ganglio centinela». Hoy en día la mayoría de las pacientes con neoplasia de mama son tratadas con mastectomía o resección local y se añade la linfadenectomía si en la primera estación ganglionar (ganglio centinela) existe evidencia de malignidad. La técnica del ganglio centinela se realiza actualmente mediante medicina nuclear inyectando un radiotrazador en el interior o alrededor del tumor previo a la cirugía y midiendo aproximadamente a las 2 horas y luego en el acto quirúrgico la radiación axilar mediante una sonda gamma. La ecografía contrastada puede demostrar áreas de infiltración neoplásica ganglionar si son mayores de 3 mm como áreas de ausencia de captación o como ausencia de vascularización cuando la infiltración del ganglio es difusa. Si se demuestra esta indicación, los focos ganglionares sospechosos podrán biopsiarse en caso de que la exploración fuera positiva para, si son positivos, proceder a la linfadenectomía sin necesidad de los estudios de Medicina nuclear. Ahondando en este sentido, se están investigando en modelos animales otros contrastes ecográficos que sean captados específicamente por el sistema reticuloendotelial. De esta manera se podría efectuar la técnica del ganglio centinela de forma parecida a la realizada con el radiotrazador nuclear. Otras aplicaciones de la técnica del ganglio centinela en otras patologías (melanoma, cáncer de colon, neoplasia del tracto genital femenino, etc.) podrían ser también objeto de estudio mediante ecografía con medios de contraste.

INDICACIONES ACTUALES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS EN LOS TRAUMATISMOS

El estudio abdominal de un paciente politraumatizado hemodinámicamente estable se realiza mediante TC. La técnica ecográfica conocida

como «FAST» (*Focused Abdominal Sonography for Trauma*) realizada por médicos no radiólogos sirve para detectar líquido libre en el enfermo inestable con una sensibilidad del 63-90% y una especificidad del 97-100%, aunque la eficacia con la que identifica lesiones sólidas de origen traumático en los órganos sólidos es muy inferior, con una sensibilidad próxima al 40%⁵⁵.

Los estudios con medios de contraste permiten identificar las laceraciones y los hematomas intraparenquimatosos como áreas de ausencia de perfusión e hipoeoicas comparadas con el parénquima circundante. Cuando se complementa la ecografía de base con medios de contraste, aumenta la capacidad para detectar lesiones parenquimatosas hasta en un 80%⁵⁵. También los hematomas subcapsulares, que pueden ser isoeoicos respecto al órgano antes del contraste, se identifican mejor al quedar como imágenes hipoeoicas respecto al parénquima que se realiza homogéneamente. Aunque no parece que los contrastes ecográficos puedan competir con la eficacia de la TC para encontrar lesiones viscerales traumáticas, pueden ser útiles como complemento a la ecografía FAST en la Sala de Urgencias.

Otra posible aplicación es el traumatismo de «baja energía», donde la probabilidad de afectación de las vísceras abdominales es baja y son normales una gran cantidad de TC abdominales. Sus defensores aducen que de esta manera se evitaría irradiar a un grupo de población, en general muy joven, y descartar con fiabilidad lesiones parenquimatosas.

INDICACIONES ACTUALES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS EN LAS ARTICULACIONES

El papel de la ecografía contrastada en Reumatología se ciñe a la artritis reumatoide, donde se mejora la identificación del grado de vascularización sinovial como signo del grado de actividad de la enfermedad. En esta entidad contribuyen a una mejor valoración de la enfermedad erosiva, pues las erosiones vascularizadas son un signo de progresión de la artritis. También permite caracterizar la sinovitis peritendinosa con el fin de predecir el curso de la afectación tendinosa y el riesgo de una ruptura tendinosa posterior⁵⁶. Otra utilidad es la valoración de la respuesta al tratamiento médico y al seguimiento de la enfermedad, pues pueden diferenciar entre pannus vascularizado y fibrótico o necrótico avascular⁵⁶. Hay que reconocer que no existe un uso rutinario de la utilización de contrastes ecográficos por las limitaciones técnicas presentes en campos tan superficiales y presentar un tiempo de estudio relativamente corto, de donde se justifica la necesidad de investigar con burbujas específicamente diseñadas para partes muy superficiales. Hoy por hoy la RM sigue siendo la técnica de elección en la valoración de la sinovitis de la artritis reumatoide.

INDICACIONES ACTUALES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS EN EL ESTUDIO DE ADENOPATÍAS

Además de lo descrito con el ganglio centinela, los contrastes ecográficos también se han utilizado para diferenciar las adenopatías benignas de las tumorales. En un ganglio normal se observan vasos hiliares a los 11-15 s de administrar el contraste ecográfico y se demuestra captación periférica a los 15-25 s. El lavado empieza a los 40-45 s y se completa a los 60-90 s⁵⁷. Las adenopatías inflamatorias típicamente tienen una perfusión hilar y la periferia se queda homogéneamente avascular, mientras que en las adenopatías metastásicas predomina la perfusión periférica sobre la hilar. En los ganglios metastásicos ya se observan áreas hipoeoicas en una fase precoz (15-25 s) correspondientes a zonas de infiltración tumoral, que dejan de visualizarse al final de la fase de lavado.

El hecho de poder mejorar la caracterización de los ganglios como neoplásicos permite una mejor selección de aquellos que deben ser biop-

88 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

siados e incluso dirigir con mayor precisión el área del ganglio que hay que biopsiar⁵⁷. Los agentes de contraste ecográficos también pueden emplearse para valorar la eficacia de la quimio o la radioterapia, pues los ganglios neoplásicos pierden su vascularización cuando el tratamiento es efectivo.

FUTURO Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Como se decía en la introducción de este capítulo, los contrastes ecográficos son de aparición relativamente reciente y su utilidad y eficacia están aún por comprobar en la mayoría de las indicaciones a las que nos hemos referido. Aun así, existen a nuestro entender diversas líneas de investigación que se pueden desarrollar.

En primer lugar, en las indicaciones donde ya se han probado estos contrastes hay pocos estudios de eficacia frente a otras técnicas, como la TC o la RM. En segundo lugar, existen pocos contrastes ecográficos en el mercado y, además, no se han comparado los resultados entre ellos. En el momento actual en Europa sólo se dispone de dos productos para uso en el abdomen con características bastante distintas y muchos ecografistas consideran que uno de ellos (Levovist®) tiene sus aplicaciones más restringidas. En tercer lugar, se desconoce si existe una dosis ideal universal que sea eficaz para cualquier situación o si la dosis debe ser escogida en función de la localización de la lesión o del peso del paciente. Un cuarto punto que se ha de desarrollar se refiere a los estudios funcionales. Como ya se ha esbozado anteriormente, los agentes ecográficos actúan como sustancias intravasculares y se pueden usar de forma «parcialmente» análoga a los radiotrazadores de la Medicina nuclear. Después de la inyección del contraste ecográfico se pueden calcular las curvas de intensidad/tiempo, de máxima intensidad y de lavado que pueden ser útiles para caracterizar las lesiones, tal como se empieza a utilizar ya en las lesiones mamarias u ováricas.

Los contrastes se pueden utilizar también como vehiculizadores de agentes terapéuticos. Se pueden unir a otras sustancias, como los fibrinolíticos y los agentes quimioterápicos, que se pueden liberar localmente cuando se somete el fármaco unido a la microburbuja a un IM alto que rompa la burbuja. Además, parece que por un efecto de «sonoporación» (formación de poros temporales en la membrana celular inducida por los ultrasonidos de alta energía) aumenta la eficacia de algunos fármacos. Por último, parece que los contrastes ecográficos podrían tener un efecto vehiculizador similar en la terapia génica⁵⁸.

COMENTARIO Y CONCLUSIÓN

Los agentes de contraste ecográficos se usan desde hace poco, especialmente los de tercera generación. Están constituidos por microburbujas o gases con bajo coeficiente de difusión estabilizados por fosfolípidos que actúan como surfactantes.

Su uso ya está ampliamente aceptado en el hígado para caracterizar lesiones halladas de forma incidental, en el cribado de pacientes cirróticos y en los estudios de extensión o seguimiento de pacientes con neoplasia. Además, también son útiles en la valoración de la respuesta terapéutica, especialmente en los tratamientos percutáneos. Se han descrito muchas otras posibles indicaciones, la mayoría aún en fase de estudio y publicación.

El uso de los medios de contraste en nuestro país no está muy extendido por múltiples razones, como la necesidad de disponer de un software específico para agentes de contraste en los equipos de ecografía y la eficacia de otras técnicas, como la TC y la RM, que son menos dependientes del operador y están más implantadas. Parece necesario prestigiar esta técnica, difundirla y demostrar con equidad en qué situaciones

clínicas puede ser de ayuda en el diagnóstico por la imagen. Entre estas situaciones parece justificado su uso al descubrir una lesión incidental por ecografía, pues puede ser costeefectivo y rápidamente resolutorio, sin necesidad de acudir a otras técnicas para un diagnóstico definitivo. En otros casos puede tener un papel complementario, como en el diagnóstico del CHC.

Esperamos con este capítulo haber explicado las bases físicas y el funcionamiento de los contrastes ecográficos, descrito las moléculas existentes en el mercado y alertado sobre sus escasos efectos adversos exponiendo las indicaciones descritas hasta el momento para situar los contrastes ecográficos en el contexto moderno del diagnóstico por la imagen.

RESUMEN

Los agentes de contraste ecográficos son sustancias exógenas que, administradas por vía endovenosa o endocavitaria, aumentan la señal ecográfica. Todos los contrastes ecográficos están basados en microburbujas de gas estabilizadas con distintas sustancias. Estas microburbujas son más pequeñas que un hematíe y por ello atraviesan el lecho capilar pulmonar pero, a diferencia de los contrastes usados en la TC o en la RM, son intravasculares y no tienen fase intersticial. Para la detección de los contrastes ecográficos se debe disponer de un software específico basado en la inversión de pulso y en la utilización de un IM bajo.

El uso de estos contrastes es seguro, pues los efectos secundarios son muy raros y leves, aunque se han descrito excepcionalmente reacciones adversas graves. Las contraindicaciones básicas son embarazo, lactancia, edad inferior a 14 años y enfermedad coronaria aguda reciente.

Estos contrastes se usan preferentemente en el estudio de la lesión focal hepática en tres situaciones clínicas:

1. Caracterización de tumores.
2. Detección de metástasis en el paciente oncológico.
3. Guía y monitorización de los tratamientos ablativos percutáneos. También se usan en el grupo de patología vascular hepática.

Los contrastes ecográficos también están indicados en la patología renal (caracterización de lesiones quísticas, delimitación de lesiones hipovasculares y trasplante renal), pancreática (pancreatitis y tumores pancreáticos), intestinal (enfermedad de Crohn) o prostática (para mejorar el rendimiento de la biopsia). También existen otras indicaciones en: patología de la pelvis femenina, mama, Reumatología, valoración de adenopatías o traumatismos leves. En un futuro podrán ser utilizados como vehiculizadores terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Heléon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action tolerance and artefacts. *Eur Radiol.* 2001; 11: 1316-1328.
2. Frinking PJA, Bouakaz A, Kirkhorn J, Ten Cate FJ, De Jong N. Ultrasound contrast imaging: current and new potential methods. *Ultrasound in Med & Biol.* 2000; 26: 965-975.
3. Cosgrove D, Eckersley R. Contrast-enhanced ultrasound: basic physics and technology overview. En: Lencioni R. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents.* Milan: Springer; 2006. p. 3-14.
4. Claudon M, Plouin PP, Baxter GM, Rohban T, Devos DM. Renal arteries in patients at risk of renal artery stenosis: multicenter evaluation of the echo-enhancer SHU 508A at color and spectral Doppler US. *Levovist renal artery stenosis study group. Radiology.* 2000; 214: 739-746.

5. Furst G, Malons J, Heyer T, Saleh A, Cohnen M, Frieling T, y cols. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: improved evaluation with echo-enhanced color Doppler sonography, power Doppler sonography and spectral duplex sonography. *AJR*. 1998; 170: 1047-1054.
6. Postert T, Federlein J. Comparison of transcranial power Doppler and contrast-enhanced color-coded sonography in the identification of intracranial arteries. *J Ultrasound Med*. 1998; 17: 91-96.
7. Greis C. Technical review of contrast-enhanced ultrasonography. *IBISCUS*. 2004, Cracovia, p1-8.
8. Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, Patel N, Jayaram V, Butler-Barnes J, y cols. Improved imaging of liver metastases with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with the US contrast agent SH U 508A: early experience. *Radiology*. 1999; 210 (2): 409-416.
9. Burns PN, Wilson SR, Simpson DH. Pulse Inversion Imaging of liver blood flow. *Invest Radiol*. 2000; 35: 58-71.
10. Eckersley RJ, Chin CT, Burns PN. Optimising phase and amplitude modulation schemes for imaging microbubble contrast agents at low acoustic power. *Ultrasound in Med & Biol*. 2005; 31: 213-219.
11. Bleck JS, Gebel M. Application of vascular recognition imaging (VRI) in the clinical routine. *Visions*. 2003; 4: 55-58.
12. Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A, Lonergan GJ. Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology*. 2001; 221: 359-365.
13. Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, y cols. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: a multicenter study. *Radiology*. 2003; 227: 361-370.
14. Dill-Macky MJ, Burns PN, Khalili K, Wilson SR. Focal hepatic masses: enhancement patterns with SHU 508A and pulse-inversion US. *Radiology*. 2002; 22: 95-102.
15. Isozaki T, Numata K, Kiba T, Hara K, Morimoto M, Sakagushi T, y cols. Differential diagnosis of hepatic tumors using contrast enhancement patterns at US. *Radiology*. 2003; 229: 798-805.
16. Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS, Morcos SK. Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol*. 2005; 15: 941-945.
17. Piscaglia F, Bolondi L. SIUMB 2006. The safety of Sonovue® in abdominal applications: retrospective analysis of 23.188 investigations. *Ultrasound in Med & Biol*. 2006; 32: 1369-1375.
18. Albrecht T, Blomley MJ, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, y cols. EFSUMB Study group (2004). Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med*. 2004; 25: 249-256.
19. Nicolau C, Bru C. Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdominal Imaging*. 2004; 29: 348-359.
20. Catalano O, Nunziata A, Lobianco R, Siani A. Real-time harmonic contrast material-specific US of focal liver lesions. *Radiographics*. 2005; 25: 333-349.
21. Von Herbay A, Vogt C, Haussinger D. Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent Levovist: differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver. *AJR*. 2002; 179: 1273-1279.
22. Quiaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, y cols. 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.
23. Nicolau C, Vilana R, Catalá V, Bianchi L, Gilabert R, García A, y cols.. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR*. 2006; 186: 158-167.
24. Wilson SR, Burns PN, Muradali D, Wilson JA, Lai X. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of haemangioma, hepatocellular carcinoma and metastasis. *Radiology*. 2000; 215: 153-161.
25. Nicolau C, Catalá V, Brú C. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol*. 2003; 13 (suppl.): N70-N78.
26. Bartolotta TV, Midiri M, Quiaia E, Bertolotto M, Galia M, Cademartiri F, y cols.. Liver haemangiomas undetermined at grey-scale ultrasound: contrast-enhancement patterns with Sonovue and pulse-inversion US. *Eur Radiol*. 2005; 15: 685-693.
27. Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O, Hamada Y, Yoshioka F. Dynamic sonography of hepatic tumors. *AJR*. 2001; 177: 799-805.
28. Wen YL, Kudo M, Zheng RQ, Ding H, Zhou P, Minami Y, y cols. Characterization of hepatic tumors. Value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic angio. *AJR*. 2004; 182: 1019-1026.
29. Youk JH, Kim CS, Lee JM. Contrast-enhanced agent detection imaging: value in the characterization of focal hepatic lesions. *J Ultrasound Med*. 2003; 22: 897-910.
30. Kim SH, Lee JM, Lee JY, Han JK, An SK, Han CJ, y cols. Value of contrast-enhanced sonography for the characterization of focal hepatic lesions in patients with diffuse liver disease: receive operating characteristic analysis. *AJR*. 2005; 184: 1077-1084.
31. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42: 1208-1236.
32. Nicolau C, Catalá V, Vilana R, Gilabert R, Bianchi L, Sole M, y cols.. Evaluation of hepatocellular carcinoma using Sonovue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol*. 2004; 14: 1092-1099.
33. Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Paniceck DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology*. 1999; 210: 71-74.
34. Albrecht T. Detection and characterization of liver metastases. En: Lencioni R. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents*. Milan: Springer; 2006. p. 53-67.
35. Quiaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol*. 2006; 16: 1599-1609.
36. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D, y cols. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumours by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 1699-1705.
37. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Glen P, MacQuarrie J, Angerson WJ, y cols. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg*. 2006; 243: 236-240.
38. Solbiati L, Tonolini M, Lerace T. Guidance of percutaneous tumour ablation procedures. En: Lencioni R. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents*. Milan: Springer; 2006. p. 69-76.
39. Solbiati L, Lerace M, Tonolini M, Cova L. Guidance and control of percutaneous treatments with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol*. 2003; 13 (suppl.): N87-N90.
40. Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sánchez M, Ayuso C, y cols. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur Radiol*. 2006; 16: 2454-2462.
41. Hom BK, Shrestha R, Palmer SL, Katz MD, Selby RR, Asatryan Z, y cols. Prospective evaluation of vascular complications after liver transplantation: comparison of conventional and microbubble contrast-enhanced US. *Radiology*. 2006; 241: 267-274.
42. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, y cols. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR*. 2006; 186: 763-773.
43. Thorelius L. Contrast-enhanced ultrasound: beyond the liver. *Eur Radiol*. 2003; 13 (suppl. 3): N91-N108.
44. Nilsson A. Contrast-enhanced ultrasound of focal renal lesions. En: Lencioni R. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents*. Milan: Springer; 2006. p. 165-172.
45. Fisher T, Filimonow S, Dieckhofer J, Slowinski T, Muhler M, Lembcke A, y cols. Improved diagnosis of early kidney allograft dysfunction by ultrasound with echo enhancer- a new method for the diagnosis of renal perfusion. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2921-2929.
46. Rikes S, Uhle C, Kahl S, Kolfenbach S, Mönkemüller K, Effenberger O, y cols. Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis. *Gut*. 2006; 55 (1): 74-78.

90 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

47. D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, Capelli P, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdominal Imaging* 2006; published before print Jul 13 [E pub ahead of print] DOI 10.1007/s00261-006-9010-6.
48. Di Sabatino A, Fulle I, Ciccocioppo R, Ricevuti L, Tinozzi FP, Tinozzi S, y cols. Doppler enhancement after intravenous Levovist injection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002; 8: 251-257.
49. Kratzer W, Von Tirpitz CH, Mason R, Reinsgahen M, Adler G, Möller P, y cols. Contrast-enhanced power Doppler sonography of the intestinal wall in the differentiation of hypervascularized and hypovascularized intestinal obstructions in patients with Crohn's disease. *J Ultrasound Med.* 2002; 21: 149-157.
50. Robotti D, Cammarota T, Deboni P, Sarno A, Astegiano M. Activity of Crohn disease: value of color-power-Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging.* 2004; 29: 648.
51. Hata J, Kamada T, Haruma K, Kusunoki H. Evaluation of bowel ischemia with contrast-enhanced US: initial experience. *Radiology.* 2005; 236: 712-715.
52. Frauscher F. Prostate carcinoma. En: Lencioni R. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents.* Milan: Springer; 2006. p. 205-216.
53. Marret H, Sauget S, Brewer M, Tranquart F. Recent advances in contrast-enhanced ultrasound in woman pelvic lesions. En: Lencioni R. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents.* Milan: Springer; 2006. p. 215-224.
54. Rizzato G, Chersevani R. Role of contrast-enhanced ultrasound in breast lesions and sentinel lymph node. En: Lencioni R. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents.* Milan: Springer; 2006. p. 225-237.
55. McGahan JP, Horton S, Gerscovich EO, Gillen M, Richards JR, Cronan MS, y cols. Appearance of solid organ injury with contrast-enhanced sonography in blunt abdominal trauma: preliminary experience. *AJR.* 2006; 187: 658-666.
56. Klausner AS. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. En: Lencioni R. *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents.* Milan: Springer; 2006. p. 239-252.
57. Solbiati L, Cova L. Improved characterization of reactive and malignant lymph nodes using contrast-enhanced ultrasound. En: Albrecht T, Thorelius L, Solbiati L, Coca LF, Frauscher. *Contrast-enhanced ultrasound in clinical practice.* Milan: Springer; 2005. p. 39-50.
58. Unger EC, Hersh E, Vannan McCreery T. Gene delivery using ultrasound contrast agents. *Echocardiography.* 2001; 18:355-361.

9

Contrastes enterales

Luis H. Ros Mendoza, Teresa Marcuello Peña y Ramón Galbe Sada

INTRODUCCIÓN

Un medio de contraste es cualquier sustancia que introducida en el organismo posibilita que un órgano, la superficie del mismo o los materiales presentes dentro de su luz sean visibles mediante una u otra de las distintas modalidades de formación de imagen. Los utilizados en Radiología convencional (rayos X) habitualmente contienen átomos pesados (metales o yodo), lo que justifica la absorción de una cantidad de radiación significativamente diferente de la absorbida por las estructuras circundantes, posibilitando así la visualización en las radiografías de las estructuras estudiadas. En el caso de los contrastes enterales, irán destinados a delinear las estructuras del tubo digestivo y pueden administrarse por vía oral, rectal o directamente en el intestino mediante una sonda. Por lo general, estos medios de contraste son de mayor densidad radiológica que la estructura que delimitan, aun cuando a veces tienen una densidad menor, como en el caso del aire.

Desde la formulación inicial por Rieder de la papilla de bismuto en 1903, hecho que supone un acontecimiento histórico y marca el inicio de la utilización de contrastes en la evaluación radiológica del tracto digestivo, hasta el momento actual, el campo de los contrastes enterales ha evolucionado significativamente.

Durante mucho tiempo con la Radiología convencional el concepto de «medio de contraste gastrointestinal» ha hecho referencia, casi de modo exclusivo, al sulfato de bario y en menor grado a los medios de contraste hidrosolubles que se utilizaban cuando, ante sospecha de perforación, el bario estaba contraindicado.

El advenimiento de otras técnicas de imagen, como la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), y su utilización ulterior en el estudio del tracto digestivo, complementando inicialmente los hallazgos de la radiografía convencional y después como técnicas principales en la evaluación de esas estructuras, justifica una significativa ampliación del campo de los potenciales agentes de contraste enterales. No obstante, todavía persiste una clara interrelación de los mismos con los contrastes clásicos, perfilándose en un futuro inmediato, sobre todo en relación con la TC y la RM, el agua (por lo general, junto a otro elemento o aditivo que retarde su absorción) como un medio de contraste sumamente útil y con un gran potencial¹.

CONTRASTES ENTERALES EN LA RADIOGRAFÍA CONVENCIONAL

Sulfato de bario, metilcelulosa y contrastes hidrosolubles

El bario basa su acción como medio de contraste en su densidad electrónica, lo que viene reflejado de modo indirecto en su elevado número atómico (Z: 37,4), que justifica la absorción de fotones, permitiendo así la visualización del órgano donde se localiza.

Suele utilizarse una solución coloidal de partículas en suspensión; el promedio máximo de su tamaño es de 2 μ , junto con agentes suspensores que mantienen las partículas separadas. Otro detalle importante es el que hace referencia a la gravedad específica de la solución; la idónea para proporcionar un adecuado detalle mucoso oscila en torno a 1,52. El sulfato de bario es insoluble, químicamente inerte y no interfiere con las secreciones gástricas o intestinales ni produce artefactos significativos.

Las ventajas de este agente de contraste estriban en que, al ser una suspensión, no es un medio hipertónico, por lo que proporciona un contraste uniforme y un buen detalle mucoso. Este contraste es barato, bien tolerado, sin efectos tóxicos ni alérgicos, con baja o nula absorción y, en caso de que se produzca aspiración pulmonar, no suele producir reacciones significativas.

Como desventajas hay que considerar que está contraindicado si se sospecha perforación de víscera hueca, ya que puede irritar el peritoneo y el prolongado tiempo de tránsito por la lenta progresión, dadas sus características, a través de un intestino escasamente dinámico o con peristaltismo disminuido.

En conjunto, la utilización de este medio de contraste en el estudio del tracto gastrointestinal implica el uso de soluciones moderadamente densas (30-100%), con una buena estabilidad y viscosidad, que presenten un revestimiento óptimo de la mucosa^{1,2}.

Es importante no olvidar que el bario no puede considerarse un producto homogéneo, con diferencias únicamente de concentración, sabor o color. Variaciones en la viscosidad, así como otras diferencias vinculadas con el agregado de ingredientes no específicos, pueden afectar a la calidad del revestimiento de la mucosa.

Así, en el caso de los estudios convencionales de contraste simple del tracto gastrointestinal superior, las principales características del bario son una buena estabilidad de la suspensión y la resistencia a la floculación en el

92 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

intestino delgado. En el caso del bario utilizado en un enema de contraste simple, el primer requerimiento será que permanezca en suspensión durante un período de tiempo razonable a densidades tan bajas como un 15-25% peso/volumen, densidad que se considera la idónea para detectar los pequeños defectos polipoideos en la columna de bario y para valorar adecuadamente el marco cólico replecionado por el contraste.

El término «doble contraste» implica la delineación de la mucosa revestida de bario radiopaco mediante un agente de contraste radiolúcido que distiende la luz y hace posible el reconocimiento y el estudio de esa estructura. Para lograr esa distensión idónea, los agentes radiotransparentes más utilizados han sido el agua y el aire. Por ello, en el caso de los estudios de doble contraste del tracto gastrointestinal superior, el primer requisito que debe tener una suspensión de bario es que produzca un revestimiento denso y uniforme de la mucosa de esas estructuras, con la capacidad de delinear el detalle de la mucosa, posibilitando así la evaluación de las áreas gástricas (patrón reticular normal de la superficie gástrica) o de las pequeñas erosiones. Este efecto se logra con el bario de alta densidad (hasta 250% peso/volumen) y con baja viscosidad. En el caso del enema de doble contraste, ese revestimiento opaco y uniforme de la mucosa colónica debe lograrse con suspensiones de bario que tengan un ritmo de infusión razonablemente rápido y se emplea bario algo menos denso de una suspensión con resistencia a la desecación de la mucosa que mantiene sus propiedades, a pesar de la dilución por el agua residual de los enemas de limpieza.

En cuanto a la vía de administración, el bario puede utilizarse como contraste enteral a través de la vía oral, rectal o mediante sonda; en este último caso para depositarlo directamente en el intestino delgado.

Por todo ello es importante familiarizarse con las propiedades de estas suspensiones para escoger el producto más apropiado en función del estudio específico que se vaya a realizar²⁻⁴ (Figs. 9.1-9.3).

La metilcelulosa se utiliza en los estudios de doble contraste realizados mediante enteroclis. Este producto empuja al bario sin mezclarse con él provocando con un ritmo de infusión adecuado una distensión óptima de las asas intestinales durante el tiempo suficiente para valorar el patrón mucoso (Fig. 9.2). El aire, tan utilizado por la escuela japonesa, es poco útil para el doble contraste en esta localización, ya que incita el peristaltismo pero no empuja la columna de bario.

La metilcelulosa se utilizó inicialmente en 1963⁵. Los distintos investigadores buscaban un «flujo» que fuese capaz de impulsar el bario hacia el colon sin mezclarse con él y que, a la vez, provocase la distensión de la luz de las asas intestinales. Se utilizó también en el colon como agente de contraste junto al enema de bario, en cuanto que no interfería

con el mantenimiento de un adecuado revestimiento de bario de la pared intestinal. Sin embargo, su uso en esta localización no se ha popularizado⁶.

En el caso del intestino delgado, la metilcelulosa empleada con una solución compatible de bario impulsa eficientemente la columna baritada hacia el ciego, de modo que las asas de intestino distendidas por la metilcelulosa permanecen en estado de relajación manteniendo su diseño de doble contraste durante unos 15-20 minutos, tiempo suficiente para realizar el examen. El ritmo de infusión adecuado para lograr este propósito es de 100-150 ml/minuto.

Los medios de contraste hidrosolubles son compuestos orgánicos solubles que conjugan una alta opacidad con una baja viscosidad y carecen, por vía enteral, de efectos tóxicos significativos. Los utilizados en el tracto digestivo son monómeros iónicos, sales solubles de sodio y/o meglumina, completamente ionizadas, que en solución liberan dos partículas por cada conjunto de tres átomos de yodo. Su radiodensidad depende de la concentración en yodo. Debido a su elevada osmolaridad, son soluciones hipertónicas. Su uso está indicado ante la sospecha de perforación gástrica o intestinal, ya que se reabsorben en la cavidad peritoneal (en contraposición a lo que ocurre con el bario, que en estos casos resulta irritante para el peritoneo). Están contraindicados si se sospecha la posibilidad de aspiración al árbol traqueobronquial por el riesgo de producir edema pulmonar. Deben utilizarse también con precaución, dado su carácter hiperosmolar, en el paciente pediátrico. Los más conocidos de estos medios de contraste son el diatrizoato de meglumina y sodio (Gastrograffin[®], Schering) y el diatrizoato de sodio (Hypaque[®], Amersham Health Inc.).

Se comentan a continuación las pautas de administración y las dosis de bario en las distintas exploraciones del tracto digestivo considerando como criterios generales que los estudios de contraste simple están basados fundamentalmente en la plena repleción de las estructuras del tubo digestivo por la columna de bario, lo que permite el estudio de los contornos y la luz de estos órganos mediante fluoroscopia y compresión, posibilitando también una buena evaluación de las alteraciones de la motilidad. Por ello, en este tipo de estudios se usa un bario de baja densidad y se requiere alto kilovoltaje, pues se debe atravesar la opacidad de toda la columna de bario que repleciona la luz del tubo digestivo. En contraposición, los estudios de doble contraste están basados en el revestimiento mucoso y la distensión de las estructuras del tubo digestivo (generalmente mediante un agente productor de gas). Por ello, se utiliza bario de alta densidad y baja viscosidad y un menor kilovoltaje al no ser necesario penetrar a través de toda la columna opaca de bario⁷ (Tabla 9.1).

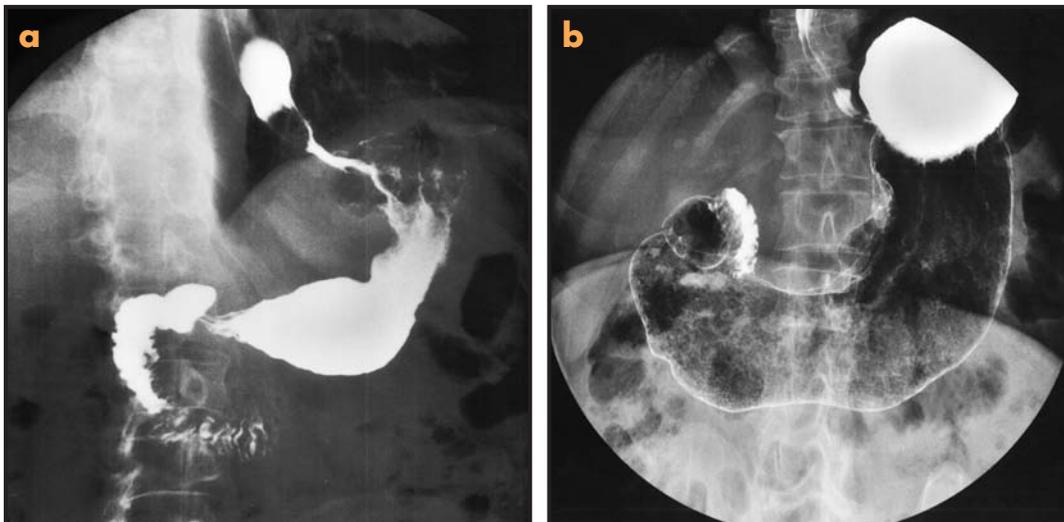
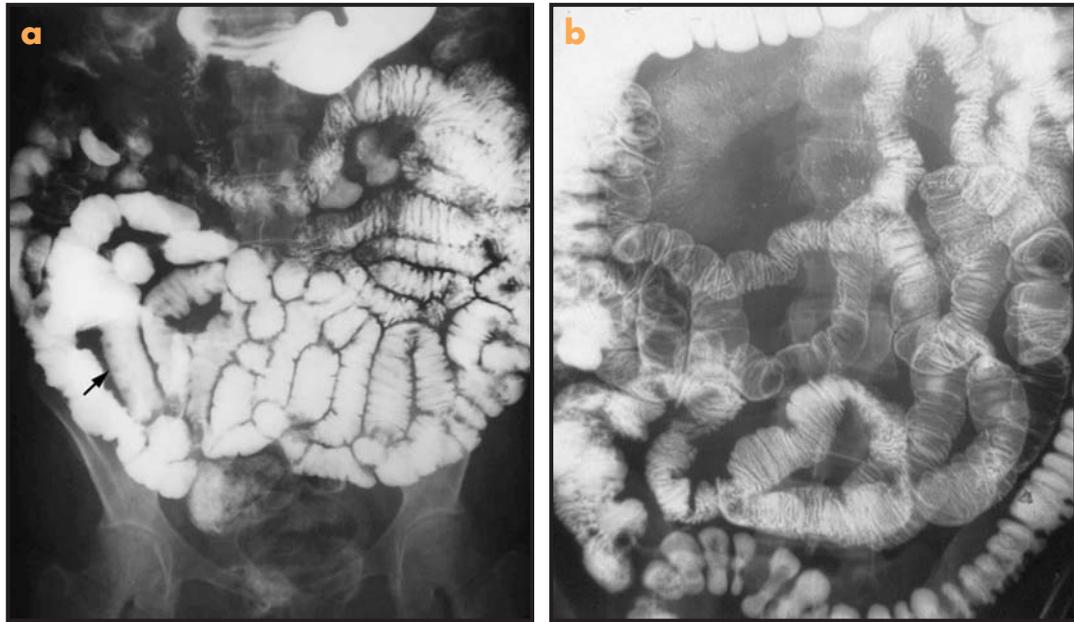


Figura 9.1. Tracto digestivo superior. Efecto de los distintos tipos de bario. a) Estudio de contraste simple utilizando bario de baja densidad basado en la repleción total del tubo digestivo por la columna de contraste. Carcinoma gástrico que provoca irregularidad de contornos del tercio proximal de curvatura menor. b) Estudio de doble contraste utilizando bario de alta densidad y baja viscosidad basado en el revestimiento mucoso y la distensión generada mediante un agente productor de gas. Menisco de Carman a la altura del tercio medio de la curvatura menor gástrica.

Figura 9.2. Intestino delgado. Efecto de los distintos tipos de bario. a) Tránsito convencional; este tipo de examen requiere compresión y fluoroscopia cuidadosas para estudiar individualizadamente las distintas asas intestinales. Úlceras aftoides en el ílio (flecha) en relación con enfermedad de Crohn. b) Enteroclisia utilizando bario y metilcelulosa; en este caso se logra un adecuado revestimiento de la mucosa con una distensión óptima en virtud de la atonía que se produce si el ritmo de infusión del contraste a través de la sonda es el adecuado.



Estudio del tracto superior

Técnica de contraste simple

Está ligada a las observaciones recogidas durante la fluoroscopia junto a la compresión de las regiones accesibles de estómago y duodeno. Aporta una buena evaluación de las alteraciones de la motilidad. Utiliza bario de baja densidad (50-15% peso/volumen); se administran en torno a los 250-300 ml.

Técnica de doble contraste

Su objetivo principal es dibujar la superficie mucosa con una fina capa de alta densidad de papilla de bario y distender la víscera mediante cierta cantidad de gas, habitualmente dióxido de carbono. La calidad del revestimiento mucoso depende de la suspensión de bario utilizada. Se utiliza una papilla de bario de alta densidad con una moderada o baja viscosidad (Barigraf AD 340®, Juste). Es importante lograr un grado óptimo de distensión con un borrado de los pliegues mucosos normales. El agente efervescente, bajo la forma de tabletas, gránulos (Justegas®, Juste) o polvos, desprende dióxido de carbono al contactar con el jugo gástrico. Generalmente se añade al compuesto efervescente un antiespumoso, como la simeticona (Mylicon®, Upjohn), para facilitar la eliminación de las burbujas. En la actualidad viene ya incorporado el antiespumoso y no se necesita agente adicional. Se requiere también cierta hipotonía digestiva, que se logra con la inyección intravenosa de glucagón (0,5 mg).

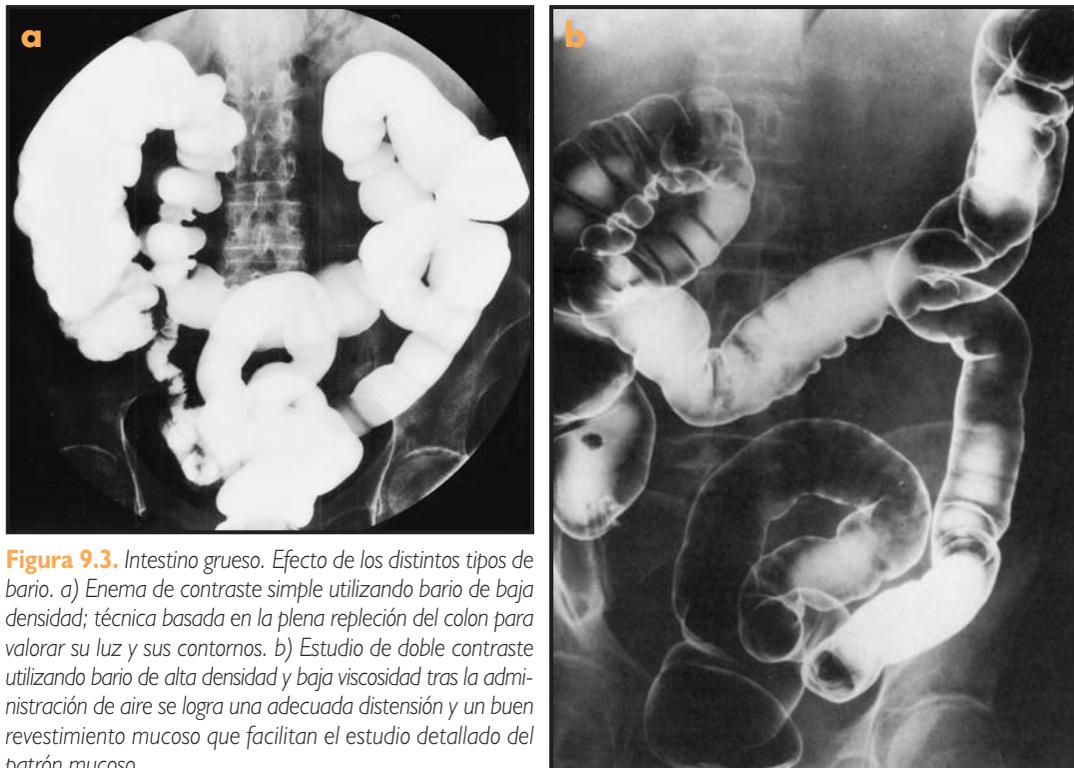


Figura 9.3. Intestino grueso. Efecto de los distintos tipos de bario. a) Enema de contraste simple utilizando bario de baja densidad; técnica basada en la plena repleción del colon para valorar su luz y sus contornos. b) Estudio de doble contraste utilizando bario de alta densidad y baja viscosidad tras la administración de aire se logra una adecuada distensión y un buen revestimiento mucoso que facilitan el estudio detallado del patrón mucoso.

El examen de rutina implica la ingesta del agente efervescente (el contenido de un sobre: 3,5 g de granulado efervescente) seguido de unos 10 ml de agua. A continuación el paciente bebe rápidamente unos 120 ml de bario de alta densidad (200% peso/volumen) y comienza la exploración con las radiografías de doble contraste del esófago (Fig. 9.1).

Técnica bifásica

En ella se combinan las ventajas de la exploración de contraste simple y doble. Con un método similar al comentado, se administran al final del examen en torno a 200 ml de un bario de baja densidad (50% peso/volumen, Barigraf®, Juste) y se valora el esófago y su motilidad según la

TABLA 9.1
Contrastes enterales. Radiología convencional

Contraste	Vía administración	Características
Bario	Oral o rectal A través de sonda	Baja densidad: contraste simple (repleción por columna de bario: alto Kv) Alta densidad, baja viscosidad: doble contraste (revestimiento mucoso y distensión: menor Kv) Enema de intestino delgado. Enteroclisís
Metilcelulosa	A través de sonda	Solución al 0,5%. Enteroclisís doble contraste
CO ₂	Oral	Tabletas, gránulos o polvos efervescentes Distensión del tracto digestivo. Doble contraste
Aire	Rectal	Doble contraste
Hidrosoluble	Oral o rectal	Sospecha de perforación. Soluciones al 25-50%

Kv: kilovoltaje.

técnica de repleción total con la columna de bario girando al paciente para mezclar las soluciones de bario de alta y baja densidad y realizando radiografías a repleción total y mediante la compresión de estómago y duodeno⁸.

Estudio del intestino delgado

Métodos de exploración oral

Serie de intestino delgado

Es un estudio específico del intestino delgado no precedido de examen del tracto digestivo superior. Suelen administrarse unos 500 ml de bario (42%, Barigraf[®], Juste), por lo general asociado a un agente acelerador del tránsito (Gastrografin[®]); se realizan fluoroscopia y compresión metódica de las asas intestinales para estudiarlas de forma individualizada evitando su superposición. La desventaja de esta técnica es que no valora la elasticidad de las asas intestinales.

Estudio del tracto superior y del tránsito intestinal

En este caso, tras el estudio del tracto superior (convencional o doble contraste), se administra una cantidad adicional de bario y se continúa el estudio del intestino delgado con compresión y fluoroscopia. Por lo general suelen requerirse otras exploraciones adicionales porque al mezclar distintos tipos de bario (más denso para el estudio de doble contraste del tracto superior) los resultados no son generalmente satisfactorios. La técnica de doble contraste, si se emplea, requiere además la utilización de un agente productor de gas.

Neumocolon peroral

Es una técnica muy útil para la evaluación del intestino delgado distal, con grandes posibilidades para el estudio de la enfermedad inflamatoria intestinal. Tras la administración endovenosa de glucagón como agente inductor de hipotonía y en el curso del tránsito intestinal, se introduce aire a través de una sonda rectal cuando el bario está en el íleon terminal. Mediante maniobras gravitacionales se logra el desplazamiento del aire al colon derecho para luego, con maniobras de compresión y fluoroscopia, lograr el reflujo al íleon terminal con una adecuada evaluación de doble contraste aire-bario de la región ileocecal.

Métodos de examen mediante intubación

En estos casos se realiza la infusión directa de contraste en el intestino mediante una sonda colocada en la tercera porción del duodeno o en el ángulo de Treitz, logrando así una repleción independiente de la función pilórica.

Enteroclisís de contraste simple

Esta técnica la popularizó Sellink⁹. Se utilizaba una mezcla de bario según el peso y tamaño del paciente (28, 34, 42%) y se obtenían mediante compresión y fluoroscopia imágenes en distintas fases de repleción de las asas intestinales. Hoy en día es una exploración que no se utiliza.

Enteroclisís de doble contraste con metilcelulosa

Consiste en la infusión secuencial de bario y metilcelulosa a través de la sonda de intubación duodenal. Popularizada por Herlinger¹⁰, en esta técnica se utilizan una pequeña cantidad de bario de alta densidad (160-240 ml de suspensión al 90%) y aproximadamente 2 l de metilcelulosa al 0,5%. Se ha descrito también la enteroclisís de doble contraste con aire, popularizada por la escuela japonesa, aunque el aire no se demuestra muy útil para el doble contraste.

Enteroclisís bifásica

Es la más utilizada en la actualidad. Implica utilizar una mayor cantidad de bario de una suspensión menos densa (500 ml de una suspensión al 50%. Entrobar[®], Lafayette Pharmaceuticals, Inc.) y hasta 2 l de metilcelulosa al 0,5%. Hay una fase de contraste simple que se corresponde con la progresión del bario y otra de doble contraste que se corresponde con la fase de distensión de las asas intestinales¹¹ (Fig. 9.2).

Estudio del intestino grueso

El examen radiológico del colon incluye más técnicas que el enema de bario convencional. Los estudios suelen realizarse por vía retrógrada utilizando sulfato de bario o contraste hidrosoluble (enema de contraste simple) o aire y sulfato de bario (enema de doble contraste, técnica popularizada por Fisher)¹². En ciertos casos, cuando el examen por vía retrógrada no puede llevarse a cabo o está contraindicado, el colon puede estudiarse mediante un medio de contraste administrado por vía oral. También se ha utilizado el agua como contraste para el estudio de los lipomas colónicos (enema de agua)¹³.

En general, en el colon son tan importantes las características del medio de contraste como la preparación previa del paciente con vistas a lograr una meticulosa y completa limpieza del intestino grueso.

Estudio de doble contraste

Se utiliza bario de alta densidad (85-95%), algo menos denso que el utilizado en el caso del tracto digestivo superior, y de baja viscosidad pero superior a la del bario utilizado en el caso del estómago (Barigraf 570 Enema[®], Juste). Cuando el bario alcanza el colon transversal distal, se introduce aire a través de la sonda rectal, de modo que la columna de bario se mantenga por delante del aire.

Estudio de contraste simple

Se utilizan bario de menor concentración (25-30%, Barigraf 454 Enema®, Juste) y una técnica de alto kilovoltaje con suficiente miliamperaje y tiempo de exposición para lograr una penetración satisfactoria a través de la columna de bario (Fig. 9.3).

Exploración con medio de contraste hidrosoluble

Está recomendada únicamente cuando se sospeche perforación de colon con comunicación a la cavidad peritoneal, enfermedad de Hirschsprung, impactación fecal en pacientes adultos o síndrome de impactación meconial en pacientes pediátricos. El medio de contraste hidrosoluble recomendado es el diatrizoato de sodio al 20-25% (Hypaque®). El diatrizoato de meglumina y sodio (Gastrografin®) puede producir irritación de la mucosa colónica, por lo que su uso es controvertido.

Enema de agua

Descrito por Margulis¹⁴, se ha utilizado para el diagnóstico de los lipomas submucosos. Con una técnica de bajo kilovoltaje el coeficiente de absorción de la grasa es lo suficientemente diferente del de las lesiones con densidad agua y por ello los lipomas se muestran como defectos de repleción negativos. Aun cuando es una técnica mucho más barata que la TC, tiende a ser sustituida por ésta.

Examen oral del intestino grueso

Únicamente se lleva a cabo cuando el examen retrógrado mediante enema está contraindicado. Las situaciones más comunes son la diverticulitis grave y el megacolon tóxico en pacientes en los que sea esencial demostrar el colon replecionado con el material de contraste. Antaño solía utilizarse un preparado de bario mezclado con sorbitol al que se añadían en torno a 40 ml de un medio de contraste hidrosoluble. En la actualidad se utilizan sólo medios de contraste hidrosolubles, 90-100 ml de diatrizoato de sodio (Hypaque®) al 40% o la misma cantidad de diatrizoato de sodio y meglumina (Gastrografin®) al 50%. Hoy en día el examen del colon por vía oral no suele llevarse a cabo, puesto que las posibilidades de la TC en las indicaciones antedichas superan ampliamente sus resultados.

CONTRASTES ENTERALES EN LA ECOGRAFÍA

No suele ser habitual el uso de contrastes orales en el curso de una exploración ecográfica abdominal. No obstante, en algunas ocasiones puede ser útil distender el estómago o las asas proximales del intestino delgado con objeto de evaluar una posible patología de vecindad o masas endoluminales. En estos casos el agua resulta un medio de contraste eficaz al distender las asas sin interferir en la exploración ecográfica ni artefactar las imágenes^{15, 16}. Se ha descrito también la utilización de una mezcla grasa, la «sopa grasa»¹⁷, para distender el estómago y utilizarlo como ventana acústica que proporcione acceso al páncreas, aunque su uso no se ha generalizado.

CONTRASTES ENTERALES EN LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

En la exploración de la TC abdominal resulta imprescindible distender adecuadamente las estructuras del tracto digestivo para evitar potenciales fuentes de error y evaluar las posibles alteraciones de las mismas (Figs. 9.4 y 9.5). Por esta razón todas las exploraciones de TC abdominales se llevan a cabo con la administración de un medio de contraste oral.

El agente idóneo para la intensificación del tracto digestivo en el curso de la exploración de la TC debe reunir una serie de cualidades: administración sencilla, sustancia inerte que haga a las estructuras del tracto digestivo fácilmente identificables de un modo específico, valor de atenuación que no origine artefactos y carente de efectos colaterales (Tabla 9.2).

A este respecto pueden utilizarse diversos agentes orales, como las soluciones diluidas de bario, las soluciones con yodo (Gastrografin®) y el agua. Por vía rectal para replecionar el marco cólico suele utilizarse una solución de diatrizoato de sodio (Hypaque®) al 2-4% administrada como enema; también puede recurrirse al agua.

Se han desarrollado específicamente para TC preparados de bario de baja densidad (suspensiones de bario al 1,5% peso/volumen) dotadas de un sabor agradable, comercialmente disponibles (E-Z CAT®, E-Z-EM Co.), efectivas y bien toleradas por el paciente. El tiempo de tránsito relativamente lento, no siendo el óptimo, constituye una desventaja menor^{18, 19}.

Otra opción es utilizar un agente hidrosoluble, tal como el diatrizoato de meglumina y sodio (Gastrografin®), en una solución diluida (10 ml en 300 ml de agua). Esta disolución proporciona una adecuada opacificación intestinal con un tiempo de tránsito rápido y sin absorción significativa en el tracto digestivo. Sin embargo, la estimulación peristáltica puede originar artefactos que requieren la utilización de un agente antiperistáltico (0,5 mg de glucagón intravenoso), aunque hoy en día con los modernos aparatos de TC y los tiempos extremadamente cortos de adquisición de las imágenes este efecto es mucho menos trascendente²⁰. Otras posibles desventajas del uso de diatrizoatos son los efectos colaterales, consistentes en diarreas y un sabor poco agradable incluso cuando se administran aromatizados con una mezcla de limonada. Están indicados ante la sospecha de perforación o cuando se requiere un tiempo de tránsito más rápido.

En general los detalles en cuanto a la administración del medio de contraste dependen del tipo de examen. Se obtiene una excelente opacificación del intestino proximal administrando 300 ml de material de contrastes



Figura 9.4. Contrastes enterales en la TC. a) Adecuada repleción de las estructuras del tracto digestivo utilizando una solución diluida de bario: delineación de las asas intestinales del flanco izquierdo que permite definir los implantes metastásicos adyacentes al borde cóncavo de las mismas y del «pastel omental» en el centro del abdomen. Carcinomatosis peritoneal. b) TC enteroclisia utilizando un medio de contraste neutro: buena distensión de las asas intestinales y adecuada definición de la pared y de los pliegues, discretamente engrosados. Linfangiectasia intestinal.

96 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

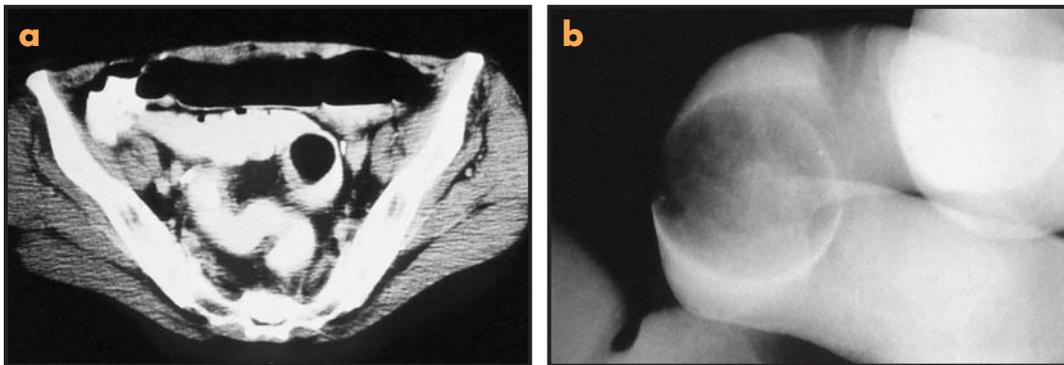


Figura 9.5. Contrastes enterales en la TC. a) Repleción de marco cólico mediante un enema de una solución diluida de bario que, como contraste positivo, pone de manifiesto una masa endoluminal de menor valor de atenuación correspondiente a un lipoma. b) Enema opaco que muestra la lesión con contornos netos y morfología redondeada.

TABLA 9.2
Requisitos del medio de contraste enteral ideal

Buena aceptación por el paciente. Fácil administración
Biológicamente inerte
Distribución uniforme en el tracto gastrointestinal
Características invariables del efecto de contraste
No absorción en la circulación sistémica
Excreción completa del tracto gastrointestinal
Sin artefactos
Identificación específica de estructuras del tracto digestivo
Alto margen de seguridad. Carencia de efectos colaterales
Coste aceptable

te unos 15 minutos antes del inicio del estudio del abdomen superior; se requiere una administración más precoz y con mayor volumen de medio de contraste si se necesita opacificar las estructuras intestinales del abdomen inferior o de la pelvis. En este caso se pueden administrar 500 ml de material de contraste 30 minutos antes del examen y otros 300 ml minutos antes del inicio de la exploración. El esófago puede evaluarse obteniendo las imágenes mientras el paciente traga el medio de contraste. En la pelvis puede utilizarse para definir el colon rectosigmoide, un enema de 300 ml de material de contraste.

Últimamente se ha utilizado el agua como medio de contraste enteral. Además de reunir los requisitos ya dichos (sustancia inerte, de fácil administración, carente de efectos colaterales y que permite la identificación específica de las estructuras del tracto digestivo), es un medio universalmente aceptado, barato y de comprobada inocuidad²¹⁻²³. El agua presenta ventajas respecto a los medios de contraste «positivos» al posibilitar la adecuada identificación de la pared intestinal normal y valorar su realce, por lo que resulta útil en la evaluación de la patología mural y en el estudio de la hemorragia digestiva, asociada en este caso a la administración de contraste endovenoso; reduce también algunos artefactos que conllevan la utilización de los agentes «positivos»²⁴.

Otras ventajas sobreañadidas están en relación con la adecuada hidratación del paciente y la reducción de posibles reacciones adversas al contraste yodado. La administración de un volumen de 800-1.000 ml de agua por vía oral posibilita un grado de distensión adecuado de las estructuras del tracto digestivo para llevar a cabo el estudio de la TC abdominal. Tal vez el inconveniente que pueda achacarse a este agente de contraste es su rápida absorción, lo que en algunos casos impide una distensión homogénea del tracto digestivo.

Algunos autores postulan la utilización combinada de contraste oral positivo y neutro para el estudio de la TC abdominopélvica utilizando primero un agente positivo (Gastrografín® diluido al 2%, 400 ml administrados 45-60 minutos antes del examen) y luego el agua (400 ml administrados inmediatamente antes del inicio del examen). Con el agua se consigue una adecuada distensión del estómago y del intestino proximal, evitando así los posibles artefactos originados por el medio

de contraste positivo en el *fundus* gástrico, consiguiendo con ello una adecuada definición de la pared de estas estructuras y opacificando el intestino distal mediante el agente de contraste positivo²⁵.

Otra categoría de agentes orales incluye a aquellos que tienen una densidad negativa. Estos medios de contraste de atenuación grasa suelen estar basados en preparados oleosos que, aunque posibilitan una buena distensión e identificación de la pared intestinal, no se utilizan de manera rutinaria²⁶.

Con vistas a distender adecuadamente el colon en el curso de la TC colonografía o colonoscopia virtual, se utilizan aire y en menor medida dióxido de carbono, insuflados a través de una sonda rectal, bien manualmente, bien mediante un dispositivo automático que regula la presión y la cantidad de gas administrado²⁷.

La enteroclisia mediante TC (TC enteroclisia) es una técnica que aúna las ventajas de la enteroclisia convencional (distensión de las asas intestinales, evaluando así su elasticidad) y de la detección de posibles complicaciones murales y extraintestinales (por la TC). En esta técnica pueden utilizarse distintos agentes de contraste, tanto neutros, como la metilcelulosa, como positivos: soluciones de bario de baja densidad (1%) o contrastes hidrosolubles (4-15%). Los contrastes positivos están indicados ante la sospecha de obstrucción y en el estudio de una posible fístula. El medio de contraste neutro, asociado a la administración de contraste intravenoso, presenta como indicaciones más precisas el estudio de la hemorragia digestiva, en un intento de filiar su origen y naturaleza, y la evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad de Crohn²⁸⁻³⁰ (Tabla 9.3).

Cuando se usa un contraste positivo en la TC, puede realizarse un control fluoroscópico de la progresión del contraste introducido a través de la sonda; cuando éste llega al colon ascendente, el paciente se transfiere a la Unidad de TC para realizar la exploración. También se puede, en aquellos casos en los que exista menor disponibilidad de la fluoroscopia o de la TC, realizar la infusión del contraste fuera de la sala y a los 15-20 minutos (tiempo medio estipulado para una progresión adecuada) trasladar al paciente para realizar la TC. Por lo general, se prefiere llevar a cabo el control fluoroscópico de la progresión del contraste, aunque el método no fluoroscópico puede ser útil en pacientes ambulatorios y cuando el ritmo de trabajo implica escasa disponibilidad del aparato³¹. En el caso de los contrastes neutros, cuya progresión no puede monitorizarse fluoroscópicamente, se requieren mayor ritmo de infusión y la utilización de un agente hipotónico para obtener una adecuada distensión de las asas³¹.

En cuanto a los parámetros técnicos, en el caso de una TC multidetector se suele utilizar una colimación igual o menor a 3 mm de espesor con reconstrucciones a intervalos iguales o inferiores a 1,5 mm (preferiblemente sin solapamientos). Estos parámetros permiten obtener reconstrucciones multiplanares casi isotrópicas que posibilitan un estudio detalla-

TABLA 9.3
Contrastes enterales para tomografía computarizada

Contraste	Vía de administración	Características
Bario	Oral o rectal Por sonda	Solución diluida al 1,5% Repleción del tracto digestivo TC enteroclisis (medio positivo de contraste: estudio de obstrucción y fístula)
Agua	Oral	Repleción del tracto digestivo
Hidrosoluble	Oral o rectal Por sonda	Solución diluida al 2-4% Repleción del tracto digestivo TC enteroclisis (contraste positivo)
Metilcelulosa	Por sonda	TC enteroclisis (medio neutro de contraste: estudio de hemorragia o EII con contraste intravenoso)
Aire y CO ₂	Rectal	TC colonoscopia Distensión del marco cólico

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

do de los segmentos intestinales que no se visualizan nítidamente en los planos axiales.

En el estudio de la obstrucción intestinal la ventana más adecuada es la que conjuga unos valores aproximados de amplitud y nivel de 1.200 y 200 UH, respectivamente, en cuanto que permite una adecuada valoración de los pliegues intestinales. Siempre se debe utilizar una ventana de partes blandas cuando se demuestre una masa sólida en la localización de la obstrucción²⁸.

CONTRASTE ENTERALES PARA LA RESONANCIA MAGNÉTICA

Un área de investigación en RM abdominal es el estudio de los potenciales agentes de contraste capaces de delinear el tracto gastrointestinal con objeto de diferenciar el intestino de los órganos adyacentes y de la patología existente, llegando incluso a definir la patología intrínseca del tracto digestivo. El aspecto del intestino en las imágenes de RM es poco consistente en virtud de su variabilidad en cuanto a distensión y contenido. El intestino colapsado puede tener en las imágenes de RM una intensidad de señal similar a la de los órganos abdominales, los ganglios linfáticos o las estructuras musculares.

Ya en una etapa inicial del desarrollo de la RM abdominal se postulaba como imprescindible el desarrollo del estudio abdominal completo y no sólo del hígado. Para ello era necesario solventar ciertos problemas técnicos, como el ruido o la resolución espacial, y contar con medios de contraste que posibilitasen una buena delineación de las asas intestinales y los órganos (páncreas) y estructuras (área paraórtica) adyacentes³². La evolución ulterior de la técnica justifica la necesidad de disponer de un medio de contraste enteral idóneo para valorar las vísceras sólidas abdominales y la patología de las estructuras del tubo digestivo.

Se han probado diversos agentes de contraste en ensayos humanos con objeto de opacificar el tracto gastrointestinal y proporcionar un contraste que mejore la visualización tanto de la anatomía como de la patología abdominal^{33,34}. Todos los medios de contraste orales que vayan a utilizarse en RM deben cumplir unos requis-

tos (Tabla 9.2). Se acepta además que el medio de contraste oral ideal debe no ser miscible con el agua y tener una baja viscosidad y tensión superficial.

Los medios de contraste en RM pueden brillar o no en las diversas secuencias. Los contrastes positivos se definen como aquellos que producen una señal brillante, mientras que los contrastes negativos son los que producen una pérdida o ausencia de señal y, por tanto, oscurecimiento de las imágenes de RM. Una desventaja de los contrastes positivos es la posible presencia de «artefactos fantasma», especialmente con altos campos magnéticos. Estos artefactos, producidos por las asas de intestino rellenas del contraste brillante, pueden llegar a degenerar la imagen.

Hoy en día debe considerarse el concepto de medios de contraste «bifásicos», cuya intensidad de señal varía en relación con la secuencia de pulso y el tipo de imagen utilizada, dependiendo de la concentración que alcanzan. Así, la mayoría pueden comportarse como positivos o negativos (Fig. 9.6). Una relación detallada de los posibles agentes de contraste se muestra en la tabla 9.4. La utilización de un medio de contraste determinado se basa por lo general en la disponibilidad, tolerancia del paciente y experiencia del radiólogo, sin que se hayan demostrado diferencias significativas en la eficacia diagnóstica entre los diferentes tipos de contrastes orales, aun cuando las últimas tendencias propugnan el uso de contrastes bifásicos³⁵.



Figura 9.6. Contrastes enterales en la RM. Medio de contraste «bifásico». Planos coronales en distintas secuencias de pulso en los que se comprueba la diferente intensidad de señal del medio de contraste en relación con la secuencia de imagen (a, b). Paciente con enfermedad inflamatoria intestinal y zona de estenosis claramente delimitada a la altura de la fosa ilíaca derecha.

TABLA 9.4 Medios de contraste orales para resonancia magnética	
<i>Positivos</i>	
Emulsiones oleosas: (aceite de maíz y lácteos)	Soluciones paramagnéticas: Gadolinio-DTPA Manganeso Citrato amonicoférrico
<i>Negativos</i>	
Partículas superparamagnéticas: Óxido de hierro superparamagnético (SPIO) Suspensiones de albúmina magnética	Sustancias inertes sin protones: CO ₂ Minerales arcillosos Sulfato de bario Perfluoroquímicos
<i>Bifásicos</i>	
Parafín-metil celulosa Agua con manitol Sulfato de bario (en dependencia de la concentración) Cloruro de manganeso	

Los contrastes positivos (quelatos de gadolinio, citrato férrico amónico o manganeso) reducen el tiempo de relajación T1 y aumentan la intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T1. Estos contrastes proporcionan imágenes con un elevado contraste entre la pared intestinal hipointensa y la alta señal del contenido endoluminal, por lo que son muy sensibles para detectar el engrosamiento mural de las asas patológicas (Fig. 9.7). Una posible desventaja es la posible pérdida o disminución de la señal al diluirse con las secreciones intestinales cuando sean miscibles

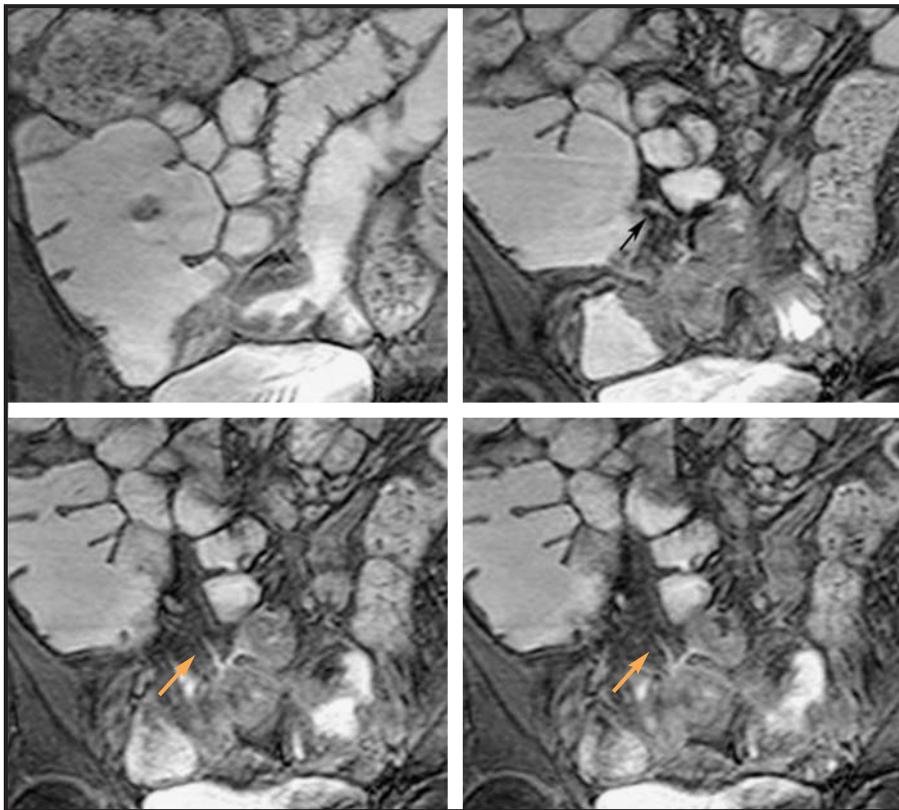


Figura 9.7. Contrastes enterales en la RM. Medio de contraste positivo. Delimitación de un trayecto fistuloso entre íleon distal y polo cecal (flecha) mediante la utilización de medio de contraste positivo y estudio dinámico con RM fluoroscopia.

con el agua. Además, el acúmulo de sustancias residuales en la luz intestinal puede simular masas de alta intensidad de señal.

Estos contrastes paramagnéticos producen un acortamiento tanto del T1 como del T2. A bajas concentraciones, como las utilizadas para la opacificación intestinal, predomina el acortamiento del T1, lo que da lugar a una intensidad de señal elevada tanto en las imágenes ponderadas en T1 como en T2. A elevadas concentraciones el acortamiento del T2 origina una disminución de la intensidad de señal, sobre todo en las secuencias eco de gradiente, con un efecto parecido al del óxido de hierro superparamagnético.

El citrato amonicoférrico es una sal compleja que contiene cantidades variables de hierro y que se obtiene en forma de un polvo amarillento-grisáceo o como pequeños cristales de color rojizo-verdoso. Se utilizó antaño en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. Utilizado como medio de contraste oral positivo se comporta como un compuesto seguro y efectivo, con discretos efectos colaterales.

Por lo que respecta a las emulsiones oleosas, su mecanismo de acción depende de que los protones contenidos en los grupos —CH₂ se relaján a un ritmo más rápido que los del agua, originando un acortamiento del T1. Tienen un sabor agradable y pueden producir una opacificación homogénea del estómago y el intestino delgado, pero se absorben en el intestino delgado distal y no suelen llegar a opacificar el colon.

Ciertos zumos, como los de piña y bayas, pueden ser útiles como agentes de contraste por su contenido en sustancias magnéticas, como el manganeso.

Los contrastes negativos (principalmente partículas de óxido de hierro) actúan mediante la inducción de heterogeneidades en el campo magnético local, lo que genera un acortamiento de los tiempos de relajación T1 y T2 y una disminución de la señal endoluminal. Permiten definir los

cambios inflamatorios o neoplásicos de la pared intestinal patológica, que se visualizan como lesiones de elevada intensidad de señal en las secuencias potenciadas en T1 con supresión grasa y poscontraste endovenoso y en las secuencias ponderadas en T2 con supresión grasa (Fig. 9.8). Contrariamente a lo que ocurre con los contrastes positivos, la posible dilución no es significativa en cuanto que la ausencia o pérdida de señal que provocan es independiente de su concentración.

Estos agentes de contraste superparamagnéticos contienen pequeños cristales de óxido de hierro (mezclas de óxido ferroso y férrico). Estos cristales están inmersos en un material inerte (matriz de albúmina en las microesferas de albúmina, polímero monodisperso en las partículas magnéticas orales y polímero de silicona inerte en el óxido de hierro superparamagnético). Este material inerte reduce la absorción y la toxicidad del hierro, ayudando así a suspender las partículas en solución^{36, 37}. Por lo general la ingesta de 600-900 ml de SPIO provoca una anulación significativa de la señal de la luz intestinal, lo que resulta muy útil para la evaluación del páncreas y de la vía biliar mediante colangiopancreatografía por RM. Conjuntamente con la administración de gadolinio intravenosa, posibilita una adecuada evaluación de la captación de los tejidos inflamatorios en el curso de la enfermedad de Crohn.

Una desventaja de los preparados de óxido de hierro superparamagnético es que pueden

generar artefactos de susceptibilidad en el colon o asas distales de intestino delgado en relación con la alta concentración de partículas, especialmente en las secuencias de eco de gradiente. Como efectos colaterales tras su administración oral, las ferritas pueden provocar náuseas, flatulencia y elevación transitoria del hierro sérico.

El sulfato de bario es una sustancia diamagnética que en una suspensión acuosa se comporta como un contraste intestinal negativo. Elimina la señal de la región que contiene la suspensión por dos procesos: remplazamiento de los protones de agua por el bario y efectos de susceptibilidad magnética. Las suspensiones de elevada concentración (170-220% peso/volumen) parecen originar mayor pérdida de señal que las suspensiones convencionales³⁸⁻⁴⁰.

Los minerales arcillosos (como el caolín y la bentonita) son agentes diamagnéticos que facilitan la relajación de los protones de las moléculas de agua. Éstas, cuando están próximas a la superficie de las arcillas, cambian continuamente su posición con otras moléculas de esa superficie originando una dispersión de fase que justifica la pérdida de señal. Aun cuando este tipo de compuestos originan una adecuada pérdida de señal en estómago y duodeno, su distribución en el intestino delgado no es uniforme.

La reducción de señal en el intestino puede alcanzarse también por ausencia de protones móviles, como ocurre con el dióxido de carbono y los compuestos perfluoroquímicos. El dióxido de carbono a partir de gránulos efervescentes se tolera moderadamente bien por los pacientes, pero presenta una distribución no homogénea en el intestino y requiere la utilización de glucagón para disminuir el peristaltismo.

Los perfluoroquímicos son compuestos orgánicos en los que los protones se han sustituido por flúor, lo que justifica la ausencia de señal en el intestino. Son productos de elevado coste cuyas ventajas son que presentan un tránsito rápido por el intestino, en relación a su baja tensión superficial, carecen de sabor y olor, por lo que son bien aceptados, y sus efectos colaterales no son significativos.

Por lo general los contrastes negativos tienen un coste elevado, una menor disponibilidad (excepto en el caso del bario) y unos efectos colaterales poco establecidos. Los contrastes positivos suelen ser más baratos (salvo las soluciones de gadolinio) y presentan un mayor margen de seguridad. Algunos autores propugnan combinar agentes de contraste orales para generar una supresión macroscópica de la susceptibilidad magnética positiva y negativa, eliminando así los artefactos de susceptibilidad. Así, se ha ensayado la combinación de sulfato de bario diamagnético con óxido de hierro superparamagnético como agente negativo y de citrato amonicoférrico con una emulsión de aceite de maíz como contraste positivo^{41,42}.

Otra posibilidad para contrastar la luz intestinal es utilizar agua o agua con metilcelulosa mediante secuencias fuertemente ponderadas en T2 o con secuencias ponderadas en T1 tras la administración de contraste endovenoso («doble contraste»). Dado que el agua se absorbe muy rápidamente, se suele requerir la adición de alguna sustancia que retarde su absorción, como los agentes hiperosmolares (manitol o sorbitol). Desafortunadamente estos aditivos producen discretos efectos colaterales molestos para el paciente.

Por lo general siempre hay que considerar la relación entre el comportamiento del medio de contraste y la secuencia de imagen utilizada, de lo que en ocasiones puede depender la utilidad del agente de contraste

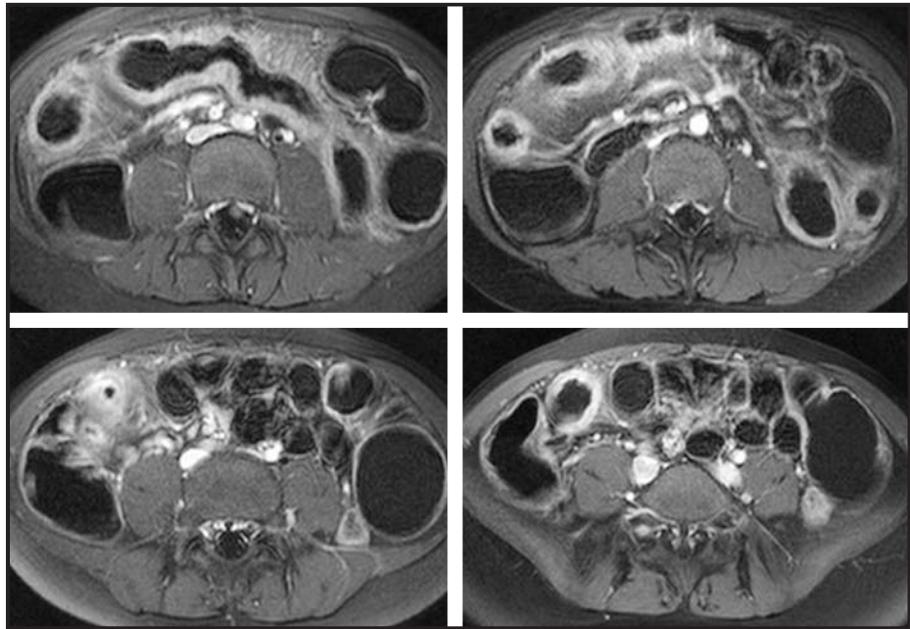


Figura 9.8. Contrastes enterales en la RM. Medio de contraste negativo. Enfermedad inflamatoria intestinal, planos axiales tras la administración de contraste oral de tipo negativo y gadolinio endovenoso. Las zonas de engrosamiento mural de las asas intestinales, en relación con el proceso inflamatorio, aparecen claramente definidas, con elevada intensidad de señal, contrastando con la baja señal del contenido endoluminal.

empleado. Las tablas 10.5 y 10.6 muestran, a modo de ejemplo, este hecho en el caso del agua y el óxido de hierro superparamagnético (Lumirem®, Guerbet S.A.).

Por lo que respecta a los contrastes bifásicos (soluciones de agua con polietilenglicol o de metilcelulosa, entre otros), los más útiles generalmente producen una señal elevada en las imágenes ponderadas en T2 y una señal baja en las ponderadas en T1. Son los que habitualmente se usan en la RM enteroclisia, utilizándose en este caso agua y metilcelulosa como alternativa. También se han comunicado buenos resultados utilizando una mezcla de suspensión de sulfato de bario con gadolinio (sulfato de bario al 20% + Gadolinio 15 ml/l)^{43,45}. Hay que consignar que la enteroclisia mediante RM tiene una pauta de realización específica: la colocación de la sonda suele hacerse bajo guía fluoroscópica convencional, iniciándose a continuación la infusión del medio de contraste al débito adecuado y contro-

TABLA 9.5
Relación contraste/secuencia de resonancia magnética detallando las características de comportamiento del agua como medio de contraste en las distintas secuencias

HASTE:

Buena delineación de pliegues
Artefactos interfase aire/agua
Baja resolución espacial

TRUE FISP:

Menos artefactos intraluminales
Excelente delineación de pliegues mucosos
Contraste óptimo entre luz y pared
Buena definición de la patología

T1 2D GE:

Buen contraste negativo intraluminal
Sin artefactos por interfase aire/líquido
Planos coronales y transversos

T1 3D GE (VIBE):

Contraste adecuado luz-pared (tras la intensificación postgadolinio)

TABLA 9.6 Relación contraste/secuencia en el caso del óxido de hierro superparamagnético	
HASTE:	Buena evaluación de la pared intestinal (hiperintensidad) Cambios tumorales e inflamatorios bien definidos Baja resolución espacial de pliegues mucosos Contraste de imagen híbrido (colon/delgado)
TRUE FISP:	Relación contraste pared-luz disminuida Buena delineación de los cambios grasos mesentéricos Cambios inflamatorios de la pared hiperintensos
T1 2D GE:	Adecuado contraste negativo endoluminal Sin artefactos por interfase aire/líquido Planos coronales y transversos Excelente delineación de la patología
T1 3D GE (VIBE):	Discreto efecto T1 (aumento de señal) por las partículas de hierro Rango dinámico de imagen inferior Buena delineación de la patología

lando su progresión, ya en la sala de RM con secuencias rápidas «fluoroscópicas». Cuando se alcanza una progresión del contraste adecuada se realiza el estudio convencional^{46, 47}. La figura 9.9 muestra el método de realización de esta exploración.

En la actualidad algunos autores llevan a cabo colonografía mediante RM utilizando para distender el marco cólico, al igual que en el caso de la TC colonoscopia virtual, aire o dióxido de carbono. La técnica puede realizarse también con una intensificación positiva de la luz intestinal, para lo que se añade al agua del enema cierta cantidad de alguno de los contrastes paramagnéticos utilizados por vía intravenosa. Por lo general es una técnica menos utilizada que la TC colonoscopia, pues es algo más compleja desde el punto de vista técnico y requiere la disponibilidad de los equipos de RM.

COMENTARIO Y CONCLUSIONES

En conjunto, en lo que compete a los estudios radiográficos convencionales, los contrastes enterales siguen siendo las clásicas suspensiones baritadas de distintas densidades, con unas indicaciones precisas y sancionadas por el uso. Los medios hidrosolubles se emplean ante la sos-

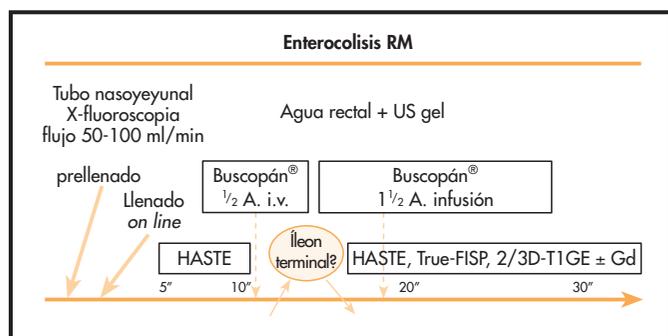


Figura 9.9. Secuencia de actuación para realizar enterocolis mediante RM. Colocación de la sonda con Radiología convencional, infusión del contraste a un débito adecuado, inyección de un agente inductor de hipotonía controlando la progresión del contraste por medio de fluoroscopia mediante RM y realización del protocolo de examen con las secuencias específicas en el momento en el que la progresión del contraste sea la idónea. 1/2 A. i.v.: media ampolla intravenosa; Gd: gadolinio).

pecha de perforación, situación en la que está contraindicado el uso del bario.

En los estudios ecográficos no suelen utilizarse contrastes enterales, salvo situaciones precisas en las que se requiera distender el estómago o las asas intestinales proximales en las que suele emplearse agua para esta finalidad.

En cuanto a las técnicas de TC y RM, el campo de los agentes de contraste enterales se amplía de manera significativa, tomando forma cada vez de un modo más preciso la utilidad del agua, sola o con algún aditivo que retarde su absorción, en cuanto que cumple con la mayor parte de requisitos que debe reunir el contraste idóneo, sobre todo en lo que hace referencia a margen de seguridad y aceptación por el paciente.

La TC del tubo digestivo ha tenido una evolución significativa. Inicialmente los contrastes enterales se utilizaban únicamente para identificar las asas intestinales y facilitar la evaluación de la patología del resto de estructuras viscerales del abdomen, retroperitoneo o pelvis sin que existiese margen de error con una estructura del tubo digestivo. Cuando esta técnica pasa a desempeñar un uso primario en la evaluación de la patología del tracto digestivo, requiere los medios de contraste enterales que identifiquen no sólo las estructuras digestivas, sino también su patología intrínseca mural y/o endoluminal y sus posibles repercusiones en las estructuras de vecindad. Por lo tanto, los requisitos de los agentes de contraste se hacen más evidentes. Se desarrollan estrategias para valorar mejor la pared y su respuesta a la administración del contraste endovenoso (ante la sospecha de patología inflamatoria o en el caso de una hemorragia digestiva de naturaleza no filiada: medios enterales neutros) o la luz del tubo digestivo (ante un posible trayecto fistuloso o en el estudio de la obstrucción intestinal; en estos casos se requiere un contraste enteral positivo).

La TC enteroclis se considera una extensión de la enteroclis convencional que combina las ventajas de la distensión intestinal con la opción de obtener imágenes axiales y reconstrucciones multiplanares para poder valorar las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad. Esta técnica presenta buenos resultados en la valoración de la patología intestinal, adaptando el medio de contraste enteral que hay que utilizar (neutro: metilcelulosa; positivo: soluciones diluidas de bario o de un medio hidrosoluble) a la sospecha clínica que justifica la exploración.

En la RM las pautas no están tan bien establecidas con numerosos agentes enterales, lo que demuestra que ninguno cumple totalmente con los requisitos idóneos. El potencial de esta modalidad de imagen en el estudio de la patología intrínseca de las estructuras del tubo digestivo es inmenso. El hecho de que no use radiación ionizante justifica que sea la indicación precisa en todos aquellos pacientes en los que haya que minimizar la exposición a la misma (niños, embarazadas y pacientes a los que deban practicarse exámenes repetidos de control). Los casos más evidentes son los de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y personas jóvenes con amplia esperanza de vida y con brotes repetidos que van a requerir evaluación. En este tipo de patología la RM, utilizando un agente de contraste idóneo, debe tener un papel primordial en un futuro inmediato. También hay centros con tradición en enteroclis que han incorporado la RM a este tipo de examen con buenos resultados. En conjunto, la RM se presenta como una técnica con gran potencial en la evaluación del tracto digestivo, por lo que es de esperar que se desarrolle un contraste enteral idóneo, sencillo, que supere las posibles desventajas de los considerados hasta el momento, con una pauta de administración simple, buena aceptación por el paciente y carente por completo de efectos colaterales.

En los últimos tiempos la colonoscopia virtual se ha añadido al conjunto de técnicas diagnósticas. Habitualmente realizada mediante TC pero también con RM, esta técnica requiere una minuciosa distensión del marco cólico, lo que se logra mediante la insuflación de aire o dióxido de carbono a través de una sonda rectal.

En conjunto, el campo de los contrastes enterales aúna modernidad y clasicismo, en constante evolución y desarrollo, que probablemente lleve a avances significativos en poco tiempo, con tendencia a utilizar agentes cada vez más simples, prácticos e inoocuos.

RESUMEN

En el presente capítulo se consideran los diversos medios de contraste orales y/o rectales utilizados en las distintas exploraciones de diagnóstico por imagen.

Estos medios de contraste se han clasificado en relación a la modalidad de formación de imagen en la que se utilizan: radiología convencional (bario, en distinta relación peso/volumen, aire, contrastes hidrosolubles), TC (agua, soluciones diluidas de bario o de contrastes hidrosolubles), ecografía y resonancia magnética (contrastos positivos, negativos, bifásicos).

Se consideran las características de las que depende su efecto de contraste, sus indicaciones, ventajas, desventajas, limitaciones y contraindicaciones, evaluando las distintas opciones que permiten optimizar su uso, según la modalidad de formación de imagen utilizada. Se precisan también las cualidades que debería reunir el medio de contraste enteral idóneo.

El conocimiento preciso de los mecanismos de acción de cada uno de estos medios de contraste, posibilita la utilización adecuada de los mismos, su indicación precisa en las distintas situaciones clínicas, la utilización de la dosis adecuada y del ritmo de infusión idóneo, lo que permite obtener el máximo rendimiento con la mínima molestia y riesgo para el paciente.

El campo de los contrastes enterales constituye una de las áreas de investigación más activa de nuestra especialidad. Prácticamente todas las exploraciones radiológicas abdominales, salvo la radiología simple y la ecografía, implican la utilización de uno u otro de estos agentes. Frente a los contrastes clásicos, los propios de la radiología convencional, ya sancionados por el uso, se dispone hoy en día de una amplia gama de contrastes enterales utilizados con las técnicas de formación de imagen más modernas, resultando imprescindible para obtener el máximo rendimiento de las distintas exploraciones el adecuado conocimiento de los mismos, de su mecanismo de acción y de sus posibles desventajas o limitaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Ros Mendoza LH, Abril E, Galbe R. Estudio radiológico del intestino delgado. *Radiología*. 2006; 48, 1: 1-7.
- Gelfand DW, Ott D. Barium sulfate suspension: An evaluation of available products. *AJR*. 1982; 138: 935-941.
- Miller RE. Barium sulfate suspensions. *Radiology*. 1965; 84: 241-251.
- Gelfand DW. High density, low viscosity barium for fine mucosal detail in the double contrast meal. *Gastrointest Radiol*. 1977; 2: 169-174.
- Pygott F, Street D, Shellshear MF. Radiological investigation of the small intestine by small bowel enema technique. *Gut*. 1961; 1: 366.
- Sinclair DJ, Buist TA. Water contrast barium enema technique using methylcellulose. *Br J Radiol*. 1966; 39: 228.
- Kressel H, Laufer I. Principios del diagnóstico por doble contraste. En: Laufer I. *Radiología gastrointestinal por doble contraste*. Madrid: Médica Panamericana; 1986. p. 23-65.
- Laufer I. Exploración mediante técnica de doble contraste de estómago y duodeno. En: Marshak, Linder, Marlansky. *Radiología del estómago*. Interamericana. 1984. p. 29-43.
- Sellink JL, Miller RE. *Radiology of the small bowel: modern enteroclysis technique and atlas*. Martinus Nijhoff: The Hague. 1982.
- Herlinger H, Maglinte DDT. The small bowel enema with methylcellulose. En: Herlinger H, Maglinte DDT, editores. *Clinical radiology of the small intestine*. Philadelphia: Saunders; 1989. p. 119-137.
- Maglinte DDT, Lappas JC, Kelvin FM, Rex D. Small bowel radiography: how, when and why? *Radiology*. 1987; 163: 297-305.
- Palmer W. Comienzos de la gastroenterología moderna. En: Bockus H. *Gastroenterología*. Tomo I. Salvat; 1980. p. 1-19.
- Margulis AR, Thoeni R. Examination of the colon. En: Marshak, Linder, Marlansky. *Radiology of the colon*. WB Saunders Co; 1980. p. 9-28.
- Margulis AR, Jovanovich A. Roentgen diagnosis of submucous lipomas of the colon. *Am J Roentgenol*. 1960; 84: 1114-1120.
- Simon C, Hoffman V, Ritcher GM, Seelos R, y cols. Hydrosonography of the pancreas. Initial results of a pilot study. *Radiology*. 1996; 36: 389-396.
- Muradali D, Burns PN, Pron G, Hope-Simpson D, y cols. Improved retroperitoneal and gastrointestinal sonography using oral contrast agents in a porcine model. *AJR*. 1998; 171: 475-481.
- Dardenne AN. Ultrasonographie pancréatique. Cours postuniversitaire d'ultrasonographie. Cannes, France; 1983. p. 17-26.
- Hatfield KD, Segal SD, Tait K. Barium sulfate for abdominal computer assisted tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 1980; 4: 570-574.
- Megibow AJ, Bosniak MA. Dilute barium as a contrast agent for abdominal CT. *AJR*. 1980; 134: 1273-1274.
- Mitchell DJ, Bjorgvinsson E, TerMeulen D, Lane P, y cols. Gastrografen versus diluted barium for colonic CT examination: A blind, randomized study. *J Comput Assist Tomogr*. 1985; 9: 451-453.
- Horton KM, Fishman EK. Helical CT of the stomach: Evaluation with water as an oral contrast agent. *AJR*. 1998; 171: 1373-1376.
- Winter TC. Upper gastrointestinal tract and abdomen: Water as an orally administered contrast agent for helical CT. *Radiology*. 1996; 201: 365-370.
- Higuera V, Espinós MA, Martí Bonmatí L, Ripollés T. El agua como medio de contraste oral en la tomografía computarizada helicoidal abdominopélvica. *Radiología*. 2000; 42: 397-401.
- Horton KM, Enh J, Fishman EK. Normal enhancement of the small bowel: Evaluation with spiral CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2000; 24: 67-71.
- Matsuoka Y, Masumoto M, Koga H, Suzuki K, y cols. Positive and negative oral contrast agents for combined abdominal and pelvic helical CT: First iodinated agent and second water. *Radiation Medicine*. 2000; 18, 3: 213-216.
- Horton KM, Fishman EK. The current status of multidetector row CT and three-dimensional imaging of the small bowel. *Radiol Clin N Am*. 2003; 41: 199-212.
- Dachman A, Yoshida H. Virtual colonoscopy: past, present and future. *Radiol Clin N Am*. 2003; 41: 377-399.
- Maglinte DDT, Bender G, Heitkamp D, Lappas JH, y cols. Multidetector row-helical CT enteroclysis. *Radiol Clin N Am*. 2003; 41: 249-262.
- Ros LH, Crespo AM, Jiménez F, Marcuello T, Galbe R. Diagnóstico por la imagen en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Radiología*. 2006; 48: 205-215.
- Mako E, Mester A, Tarzan Z, y cols. Enteroclysis and spiral CT examination in diagnosis and evaluation of small bowel Crohn's disease. *Eur J Radiol*. 2000; 35: 168-175.
- Maglinte DDT, Lappas JC, Heitkamp DE, Bender G. Technical refinements in enteroclysis. *Radiol Clin N Am*. 2003; 41: 213-229.
- Hahn P. Gastrointestinal contrast agents. *AJR*. 1991; 156: 252-254.
- Li KCP, Ho-Tai P. The search for an ideal enteric MR contrast agent. *Diagn Imaging*. 1989; 3: 110-114.
- Ros Riera P, Ros Mendoza LH, Torres Vanderbilt G. Medios de contraste gastrointestinal en resonancia magnética abdominopelvíana. *Radiología*. 1991; 33: 657-662.
- Ros Mendoza LH, Mayayo Sinues E. Tracto gastrointestinal y mesenterio. En: *Resonancia magnética de cuerpo*. Edika Médica; 2005. p. 97-111.
- Widder DJ, Edelman RR, Grief WL, Monda L. Magnetic albumin suspension: a superparamagnetic oral MR agent. *AJR*. 1987; 144: 839-843.
- Hahn P, Stark DD, Lewis J, Saini S. First clinical trial of a new superparamagnetic iron oxide for use as an oral gastrointestinal contrast agent in MR imaging. *Radiology*. 1990; 175: 695-700.
- Burton S, Ros PR, Torres GM. Barium-MRI of the pancreas: Initial experience. *Radiology*. 1989; 173: 517-519.

102 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

39. Storm BL, Li KCP, Tart RP. Barium sulfate suspensions as an oral contrast agent in MR imaging: Initial clinical results. *Radiology*. 1989; 173: 522-525.
40. Martí Bonmatí L, Vilar J, Paniagua JC, Talens A. High density barium sulphate as an MR contrast agent in MRI. *Magnetic Resonance Imaging*. 1991; 9: 259-261.
41. Brown JJ. Gastrointestinal contrast agents for MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1996; 4: 25-35.
42. Runge VM. A review of contrast media research in 1999-2000. *Invest Radiol*. 2001; 36: 123-130.
43. Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Maris T, Prassopoulos P. Magnetic resonance imaging of the small bowel using a true -FISP sequence after enteroclysis with water solution. *Invest Radiol*. 2000; 35: 707-711.
44. Umschadem HW, Szolar D, Gasser J, y cols. Small bowel disease: comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings. *Radiology*. 2000; 215: 717-725.
45. Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Maris T, Prassopoulos P. MR enteroclysis protocol optimization: comparison between 3D FLASH with fat saturation after intravenous gadolinium injection and true FISP sequences. *Eur Radiol*. 2001; 11: 908-913.
46. Maglinte DDT, Siegelman ES, Kelvin FM. MR enteroclysis: the future of small bowel imaging? *Radiology*. 2000; 215: 639-641.
47. Prassopoulos P, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Rousomoustakaki M, Maris T. MR enteroclysis imaging of Crohn's disease. *Radiographics*. 2001; 21: 161-172.

10

Cuantificación de la captación en la resonancia magnética

Luis Martí-Bonmatí, Roberto Sanz Requena y David Moratal Pérez

INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética (RM) con contraste permite obtener imágenes que ofrecen la oportunidad de estudiar la fisiología de un tejido y las lesiones que se asientan sobre él de forma incruenta. Desde un punto de vista cualitativo, las imágenes postcontraste proporcionan una información muy valiosa para evaluar los parénquimas y detectar y tipificar sus lesiones, que son a veces suficientes para que el radiólogo establezca un diagnóstico de manera visual y rápida. Un claro ejemplo de esta aproximación es la tipificación de los hemangiomas hepáticos (cuando se observa una lesión con captación precoz, intensa, nodular y periférica, que progresa centripetamente y se mantiene durante varios minutos) y de los meningiomas (lesiones extraaxiales con captación homogénea y cola dural).

Sin embargo, muchas lesiones y numerosas situaciones con afectación difusa de los parénquimas no presentan criterios específicos ni clásicos de captación en los análisis visuales y requieren, para una mejor aproximación diagnóstica, curvas de intensidad-tiempo para cada uno de los vóxeles o el conjunto de ellos que se seleccionen como representativos mediante regiones de interés. Esta valoración gráfica cualitativa es más fácil de describir con parámetros extraídos de las curvas de captación-tiempo. Estas variables, como el tiempo al máximo, la captación promedio o la pendiente, se han considerado tradicionalmente como una forma de análisis reproducible para estudios realizados en centros distintos y por personas diferentes. Desgraciadamente, aunque la aproximación basada en parámetros de curva es eficiente en numerosas situaciones, como los tumores de mama o las recidivas de los tumores musculoesqueléticos, sus valores dependen mucho de los parámetros de inyección del contraste y del equipamiento utilizado, lo que dificulta la extrapolación de los resultados.

Surgió así la necesidad de establecer unos criterios estandarizados que extraigan de una manera semicuantitativa una información útil para el radiólogo que permita además la reproducibilidad de los resultados. Para conseguir estos datos fue necesario independizar la estrategia de análisis del tipo de imágenes por RM, la inyección del contraste y el observador mediante diversas metodologías que homogeneizan al máximo las características de las imágenes.

Un análisis detallado de la perfusión de una lesión o un parénquima tras la administración intravenosa de un contraste en la RM debe permitir evaluar la microvasculatura y la angiogénesis, la permeabilidad de las membranas y las barreras y el volumen del espacio vascular y extracelular y de ciertos constituyentes, como la fibrosis. En la práctica clínica las principales características que permiten una evaluación de la dinámica de captación

son la velocidad de la difusión del contraste, su alcance y la capacidad de retención, que serán los principales factores que veremos a lo largo de este capítulo.

MÉTODOS PARA CUANTIFICAR LA CAPTACIÓN

El realce de la señal observada en una adquisición dinámica a partir de imágenes de RM se puede evaluar de dos formas: mediante el análisis semicuantitativo de los cambios en la intensidad de la señal (se conoce como «método heurístico») o mediante la cuantificación de las variaciones en la concentración local del medio de contraste a partir de técnicas de modelado farmacocinético.

Los parámetros semicuantitativos describen los cambios en la intensidad de señal del vóxel utilizando un determinado número de descriptores. Estos parámetros incluyen principalmente el tiempo a la llegada (tiempo que transcurre desde el inicio de la inyección hasta la llegada del medio de contraste al vóxel), el gradiente inicial y el medio de la zona de subida de las curvas de captación, la intensidad de señal máxima y el gradiente del lavado (entendiendo por gradiente la pendiente o tangente de las curvas de captación). Estos parámetros semicuantitativos tienen la ventaja de ser relativamente sencillos de calcular, pero presentan un número importante de limitaciones. Entre éstas destacan el hecho de que no reflejan con precisión los valores de concentración del medio de contraste en el vóxel ni en la zona vascular final que se pretende estudiar (perfusión tisular, volumen sanguíneo y permeabilidad capilar). Las estimaciones semicuantitativas están también sujetas a una amplia fuente de variaciones, entre las que podemos citar la influencia en la captación de la secuencia utilizada (parámetros de pulso, como el ángulo de inclinación, el TE o la anchura de banda influyen notablemente), la configuración de la adquisición (incluidos la ganancia y los factores de escalado), la administración del contraste (tipo, volumen, velocidad y concentración) y el sujeto al que se le administra (fracción de eyección, volumen sanguíneo e hidratación). Estas limitaciones hacen difícil una comparación precisa entre pacientes y equipos diferentes.

Las técnicas cuantitativas utilizan aproximaciones de modelado farmacocinético que se aplican al análisis de los cambios en la concentración del medio de contraste que se suceden en el tiempo en el interior de un vóxel. Los cambios observados en la intensidad de señal durante la adquisición dinámica tras la administración rápida de un medio de contraste se utilizan para estimar la concentración tisular de este contraste *in vivo*. Las curvas

104 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

concentración-tiempo se ajustan después matemáticamente utilizando cualquiera de los modelos farmacocinéticos conocidos¹.

Es este método cuantitativo el que ofrece unas medidas más independientes del tipo de secuencia, contraste y estudio concreto. Sin embargo, presenta también unas limitaciones considerables; actualmente su desarrollo es un campo abierto en la investigación en imágenes de RM.

Independientemente del método de análisis utilizado, los factores determinantes de la calidad del mismo corresponden en última instancia a las propiedades de la señal de RM, al medio de contraste y su forma de administración, a la secuencia de pulso y de potenciación y a la compartimentalización del contraste y el agua.

REQUERIMIENTOS DE LA ADQUISICIÓN DINÁMICA

Para que sea eficiente, la imagen de RM que evalúa la captación de contraste debe tener suficiente resolución espacial y temporal, con la potenciación T1 o T2 más adecuada y la suficiente cobertura anatómica.

Resolución espacial y temporal

Ambas resoluciones se contraponen. Así, en la mayoría de situaciones clínicas una resolución temporal elevada requiere una reducción de la resolución espacial en plano, una disminución de la cobertura anatómica o una combinación de ambas. Las técnicas que utilizan una resolución temporal elevada son esencialmente secuencias EPI potenciadas en T2* que parecen mejorar la especificidad de las adquisiciones T1 debido a su mejor caracterización de las variaciones de la intensidad de señal-tiempo². Las técnicas potenciadas en T1 de mayor resolución temporal se adquieren con secuencias sEG (*spoiled* eco de gradiente).

Dado que la mayor parte de la información importante está contenida en el tramo inicial de la curva señal-tiempo (tanto del componente vascular con subida inicial y pico a los pocos segundos de la inyección del contraste como del parenquimatoso y tumoral, generalmente muy variables), puede considerarse suficiente realizar un muestreo no lineal de los valores de intensidad de señal a lo largo del tiempo, siendo mayor la densidad de medidas al inicio de la captación (región temporal A de la figura 10.1) y menor en el tramo de estabilización de la curva (región temporal B de la figura 10.1). Sin embargo, en la mayoría de situaciones donde mantener una apnea no es crítico, se prefiere un muestreo lineal con medidas realizadas en el tiempo más corto entre las series dinámicas.

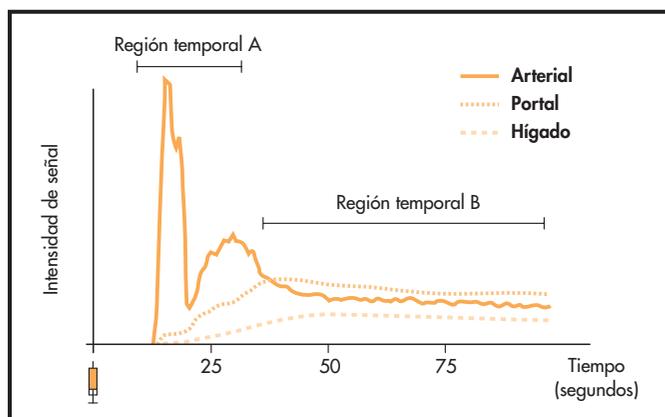


Figura 10.1. Curvas normalizadas de la variación temporal de la señal de la aorta, la vena porta y el hígado sano. La región temporal A es muy dependiente de la perfusión vascular, mientras que la B representa el estado hacia el equilibrio.

En la práctica se puede considerar un buen compromiso la adquisición de una serie de imágenes en las que cada corte tenga una matriz de al menos 256 codificaciones de fase, con un tamaño de vóxel no superior a $2 \times 2 \times 5$ mm y una resolución temporal de cada dinámico próxima a 1 s.

Secuencias y potenciaciones T1/T2

Para adquirir las imágenes dinámicas tras la administración de un medio de contraste se han utilizado diversos parámetros y secuencias. El efecto de la potenciación T1 en las imágenes, es la técnica más utilizada para observar la difusión del contraste en los vasos y los tejidos de interés. Aunque la señal en T1 presenta menor linealidad que en las imágenes potenciadas en T2, la potenciación T2 introduce un error mayor en la cuantificación cuando difunde fuera del vaso, por lo que para el análisis de la captación se utilizan en general las series dinámicas de imágenes potenciadas en T1.

La mayoría de los trabajos publicados en los que se evalúa la perfusión dinámica de un órgano del cuerpo fuera del sistema nervioso central, emplean una secuencia basada en eco de gradiente incoherente o con destrucción de la magnetización transversal (sEG) con un ángulo de excitación reducido para maximizar la potenciación T1. Entre estas secuencias tenemos la FLASH, la T1-FFE y la SPGR, según los principales constructores de equipos (Siemens, Philips y General Electric, respectivamente). También se han utilizado satisfactoriamente, aunque con menor profusión, las secuencias eco de gradiente con la magnetización en el estado estacionario con un muestreo de la FID (*SSFP-FID*, *Steady State gradient echo techniques with FID sampling*), tales como FISP, FFE y GRASS (según Siemens, Philips o General Electric). Para una evaluación cualitativa de la respuesta tisular al paso de contraste, la sensibilidad (definida como la pendiente de la curva intensidad de señal-concentración) es uno de los parámetros más importantes y en las secuencias SSFP-FID con un ángulo de excitación de 90° y un tiempo de inversión efectivo largo ($T_{1\text{eff}} > 650$ ms) son muy adecuadas.

Dado que la relación entre la capacidad de inducir una modificación de la señal y el número de moléculas no es lineal, se define el rango dinámico de un agente de contraste como la menor variación en la concentración de un medio de contraste que expresa una variación de la intensidad de la señal de RM medida en una secuencia determinada. Esta respuesta escalar es otro parámetro de la captación que se basa en la relajatividad T1 y presenta enorme relevancia para determinar las concentraciones que permiten un análisis cuantitativo. El máximo rango dinámico del contraste T1 se obtiene con una secuencia sEG utilizando un ángulo de excitación próximo a 90° y un TE lo más corto posible. Si se utiliza una preparación de la magnetización tisular, el TI se debe mantener tan corto como sea posible para reducir el tiempo de la adquisición. Cuando se adquieran tamaños de matriz reducidos con secuencias sEG, un pulso de $90-110^\circ$ minimiza los artefactos debidos a los altos tiempos de inversión necesarios (TI entre 840 y 2.800 ms).

Cobertura anatómica

Cuando se planifica la adquisición de una secuencia dinámica que permita el análisis posterior de un área, deben tenerse en cuenta el número de cortes (2D) o de particiones (3D) que garanticen la visualización de todo el órgano de interés. Dependiendo de las dimensiones en el sentido craneocaudal (si la adquisición se planifica transversal, como sucede en la mayoría de situaciones), la cobertura máxima debe alcanzarse equilibrando el número de cortes o particiones con su espesor.

Debe tenerse en cuenta que la información en la RM es multifactorial. Así, la secuencia dinámica debe ser compatible con el resto de secuencias para permitir un estudio completo del órgano o tejido explorado en una

única sesión. Mantener una coherencia espacial con el resto de secuencias del estudio garantiza la posibilidad de registrar e integrar adecuadamente las áreas de perfusión anómala en el resto de las imágenes obtenidas con otras potenciaciones y características.

MODELOS

Procesado previo

Existen unos pasos previos al análisis cuantitativo de las imágenes cuando se realiza mediante modelos heurísticos o farmacocinéticos, que mejoran el resultado final.

Aunque el desarrollo de gradientes muy potentes facilita la adquisición cada vez más rápida de imágenes de mayor calidad, la relativamente baja resolución espacial de las secuencias de perfusión suele ser inevitable para poder adquirirlas muy rápidamente. Este inconveniente origina que las imágenes presenten normalmente una baja señal con un nivel considerable de ruido de tipo granular. En un análisis del píxel este ruido puede introducir errores considerables, ya que píxeles cercanos y similares pueden tener unos valores de intensidad de señal muy dispares por el ruido sobrepuesto a su señal.

En estas secuencias dinámicas es aconsejable aplicar un filtro reductor de ruido antes de la aplicación de los métodos de análisis computacional. Los programas de ayuda al análisis de la perfusión deben contar con este tipo de herramientas. Algunas posibilidades que ofrecen unos buenos resultados son los filtros de media (la intensidad de cada vóxel de la imagen es el resultado de promediar la intensidad de los vóxeles vecinos, con lo que toda la imagen se suaviza) y de mediana (cada vóxel es el resultado de realizar la mediana de los vóxeles vecinos, con lo que la imagen se suaviza, se mantienen mejor los contornos y se aprecia un suavizado en la imagen pero con los bordes más definidos). Los filtros gaussianos presentan un efecto similar al filtro de media, aunque el cálculo de la intensidad del vóxel se realiza a partir de una función gaussiana.

Cuando hay que realizar una aproximación píxel a píxel es necesario que todas las adquisiciones de una serie dinámica sean coherentes en el espacio, es decir, que un píxel de una estructura dada se corresponda siempre con el mismo punto espacial en todas las adquisiciones adquiridas en tiempos distintos. Uno de los principales factores que impide que todas las adquisiciones estén en las mismas coordenadas con el paso del tiempo es el movimiento fisiológico, de especial importancia principalmente en el corazón y en los órganos del abdomen y la pelvis. Su efecto se aprecia en la distinta situación geométrica de los cortes a lo largo de las series dinámicas de una secuencia. Esta falta de coherencia espacial hace que las curvas de intensidad-tiempo presenten valles y crestas artefactuales y no se ajusten al comportamiento natural esperado. Para corregir este problema se deben registrar todas las adquisiciones dinámicas de manera que se asegure que la curva de intensidad obtenida de la propagación del píxel a lo largo del eje temporal de las adquisiciones dinámicas sea coherente. La corrección permite alinear dos o más series de imágenes en el mismo espacio geométrico con el fin de situar las adquisiciones temporales en el mismo marco anatómico³. Nos asegura, pues, que las variaciones que analizamos son reales y no espurias.

En aquellos casos donde el movimiento es mínimo o está localizado en unas pocas imágenes, puede ser suficiente la aplicación de un algoritmo de suavizado (p. ej., medias móviles) a las curvas generadas. Con ello se evita el coste computacional elevado de una corrección completa de un estudio dinámico, que puede llegar a durar varias horas. Actualmente se siguen dos estrategias de corrección: la rígida y la no rígida o elástica. La corrección rígida consiste en realizar traslaciones, rotaciones y cambios de escala a las imágenes respecto a las imágenes de la serie de referencia. Es más rápida que la elástica pero menos eficaz. La corrección

no rígida es un método más avanzado que deforma la imagen píxel a píxel para que las series se parezcan lo máximo posible a la de referencia. Esto se puede conseguir tanto teniendo en cuenta la información de contornos y puntos de referencia de las imágenes como la información de los niveles de intensidad. En cualquier caso, se aplican deformaciones locales para todos los píxeles de las imágenes.

Dado que la corrección rígida presenta la ventaja de su rapidez a expensas de su falta de efectividad, su uso se limita a aquellos casos en los que no se producen cambios significativos de la forma. Sin embargo, cuando se pretenden analizar órganos que presentan movimiento y deformación, como el abdomen, es necesario aplicar transformaciones elásticas para poder analizar adecuadamente las imágenes de las distintas series temporales. El principal problema que presentan las transformaciones elásticas es su elevado coste computacional y la variabilidad que presentan los resultados obtenidos según la estrategia empleada.

Para minimizar el tiempo de cálculo computacional, y dado que generalmente la lesión, el parénquima o la región de interés de donde se desea realizar el estudio ocupan una zona relativamente pequeña de la imagen, se pueden segmentar las imágenes antes de realizar el análisis. Con este truco se aplicará el postproceso sólo al área de estudio, despreciando el resto de la información. Existen varios grados de automatización en la segmentación de estructuras, dependiendo de la calidad de las imágenes fuente y de los resultados de la corrección si se ha aplicado previamente. La manera más sencilla de segmentar una región de interés consiste en dibujar manualmente su contorno mediante regiones de interés (ROI) sobre la imagen original y propagar este contorno dibujado para todos los dinámicos del mismo corte. Otros métodos más complejos y probablemente más eficientes permiten la detección automática de contornos a partir de una interacción mínima del observador basándose principalmente en cambios escalares de la intensidad de la señal en la imagen (conocidos como «gradientes de intensidad») que definen diferentes regiones anatómicas⁴. Estas estrategias de segmentación se basan en buscar diferencias de intensidad en la imagen agrupando aquellas regiones que presentan valores de intensidad similares, con lo cual se pueden definir los bordes que separan las regiones y, en consecuencia, éstas pueden ser identificadas. En aquellos casos en los que se tienen imágenes con bordes claramente definidos y buena resolución espacial, la segmentación automática por gradientes puede conseguir muy buenos resultados, ya que simplemente basta con que el observador indique un punto de inicio dentro del tejido que se quiere segmentar, realizándose el resto de segmentación de forma totalmente automática. Dado que la detección y segmentación automáticas de contornos en las imágenes de perfusión puede introducir errores debido a la baja resolución espacial de estas secuencias y a la presencia de ruido granular, sólo parece acertada la eliminación por segmentación automática de aquellos vóxeles que representan aire mediante una simple umbraización y la definición por el observador de la ROI que desee evaluar.

Modelo heurístico de captación

El modelo heurístico de cuantificación de la captación, denominado también «gráfico y semicuantitativo», se centra en el análisis de los cambios en la intensidad de la señal de las imágenes adquiridas con series dinámica, tanto T1 como T2. Esta aproximación se realiza mediante la obtención de gráficas de señal-tiempo de las que se extraen una serie de parámetros que permiten caracterizar un tejido o lesión. Las curvas principales son aquellas que muestrean la señal en el tiempo (señal-tiempo). También pueden generarse curvas de captación-tiempo si sustraemos a las imágenes con contraste la señal basal considerada el promedio de la intensidad de cada píxel en las imágenes obtenidas antes de que llegara el contraste. También se han descrito curvas de velocidad de captación-tiempo, obtenidas si a cada imagen le sustraemos la imagen inmediata anterior.

106 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

Las curvas se pueden obtener de una región definida mediante ROI obteniendo un solo valor para cada parámetro estudiado que representa el promedio de esa variable en esa región o sobre un píxel individual obteniendo un conjunto de valores para cada píxel del área que se desea estudiar. Cuando se realizan análisis sobre ROI se puede incurrir en errores considerables por el efecto del promediado. Este error es más llamativo en el caso de regiones muy heterogéneas, como sucede con muchos tumores, ya que un valor promedio puede ocultar una información correcta o discriminativa para conseguir un diagnóstico radiológico acertado. Por otro lado, cuando se parametrizan los píxeles se realiza un análisis más exacto y se puede diferenciar entre tejidos y patologías con una resolución espacial alta, aunque cabe mencionar que para poder realizar este tipo de análisis con garantías es necesario haber corregistrado correctamente las series dinámicas, especialmente si se estudian tejidos con un movimiento fisiológico considerable (como el corazón y el abdomen). De esta parametrización hay que resaltar que cuando se muestran datos dinámicos expresados como cantidades de captación se pueden reconstruir imágenes en las que cada píxel exprese ese valor. Los datos se visualizan como mapa de colores (escalas coloreadas) o paramétricos.

Se pueden complementar ambos análisis al utilizar las imágenes paramétricas generadas píxel a píxel para segmentar el área o la región de interés y promediar posteriormente los valores de esa región determinada. Cuanto menor sea esta zona de estudio basada en los mapas paramétricos coloreados, mejor definición podremos obtener de las características del tejido o de la lesión en sus zonas más alteradas.

Parámetros cualitativos

Las curvas de intensidad-tiempo obtenidas del estudio dinámico tras la administración del contraste se pueden dividir en dos fases principales⁵: una primera fase, llamada «de primer paso o entrada», determinada principalmente por la microvascularización del tejido y su perfusión sanguínea; y una segunda fase, llamada de «estabilización o meseta», determinada por la permeabilidad capilar y el volumen del espacio intersticial, donde se define el comportamiento de la curva tras el primer paso como un aumento progresivo de la intensidad, una estabilización o la disminución. En la figu-

ra 10.2 a) se muestra una imagen típica de captación con estas fases diferenciadas.

Estas curvas se pueden inspeccionar visualmente y clasificarse de acuerdo con el esquema de Daniel y cols.⁶, donde se proponen cinco tipos de curvas principales (Fig. 10.3):

1. Sin captación.
2. Con captación lenta y sostenida.
3. Con captación inicial rápida y tendencia final ascendente.
4. Con captación inicial rápida y estabilización.
5. Con captación inicial rápida y tendencia final descendente.

Esta aproximación gráfica es rápida de analizar y permite una aproximación inicial hacia la naturaleza de las lesiones. Así, con esta metodología se ha podido comprobar mediante estudios dinámicos de RM que la cicatriz central de la hiperplasia nodular focal presenta una captación tan precoz y rápida como la lesión, haciéndose posteriormente paralela o divergente respecto a la zona de hiperplasia⁷.

En la caracterización de los tumores, un cambio hacia un tipo de curva mayor (p. ej., de tipo 2 a tipo 3) se debe considerar como la transformación tumoral hacia un tipo más agresivo de lesión. Por el contrario, un cambio a un tipo de curva menor se considera una transformación hacia una menor agresividad⁸.

En estudios sobre tumores⁹ se han demostrado correlaciones entre el comportamiento de algunos parámetros extraídos de estas curvas de captación, como la pendiente de subida de la señal o el tiempo hasta el punto de máxima captación, y la gravedad o agresividad de las lesiones. Así, conocemos que la captación es más rápida, con mayor pendiente y alcanza una señal mayor en aquellas áreas que presentan mayor vascularización por neovascularización en los tejidos tumorales viables. En cambio, esta captación es más moderada y de menor intensidad en los tejidos sanos y muchas lesiones benignas y poco agresivas. Es importante recordar que la angiogénesis evaluada mediante curvas y mapas paramétricos expresa la agresividad tumoral pero no la malignidad. Hay lesiones benignas muy agresivas (como los abscesos y los osteomas osteoides en la fase inflamatoria) que presentarán unos valores de captación y pendiente de captación muy altos¹⁰.

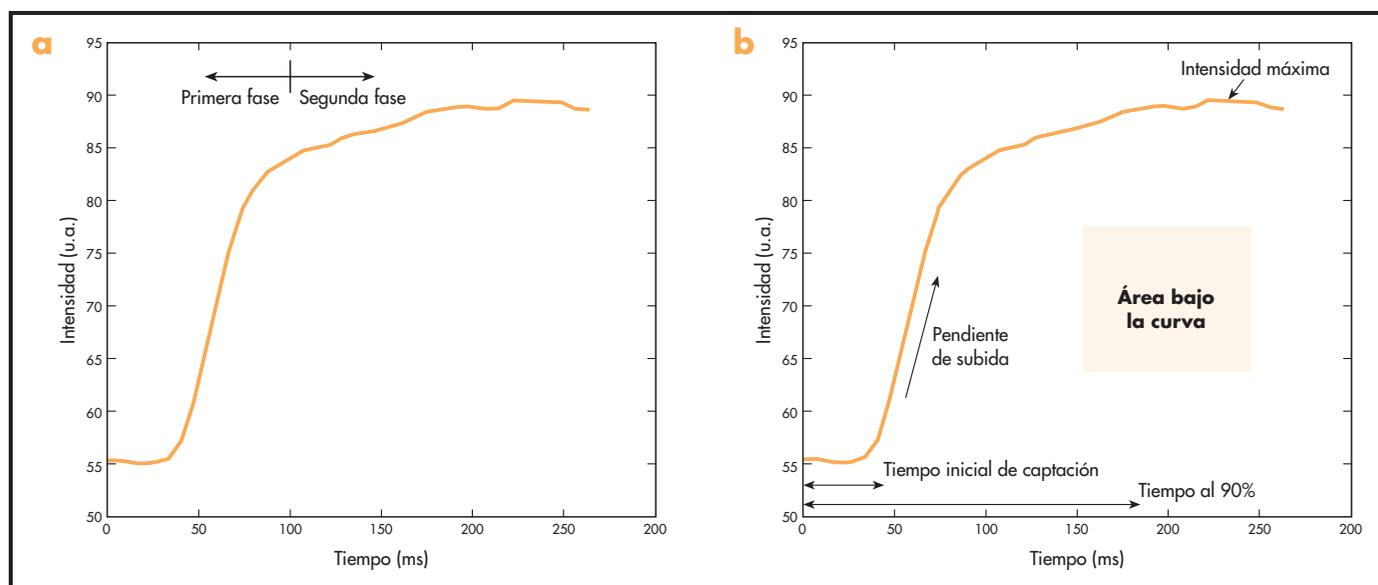


Figura 10.2. a) Curva de captación de contraste de una región muy perfundida y con un importante componente extravascular extracelular. La primera fase se corresponde con el primer paso. La segunda fase se corresponde con la estabilización o meseta, que puede presentar una ligera tendencia ascendente o descendente. b) Parámetros semicuantitativos obtenidos a partir de la curva de intensidad frente al tiempo.

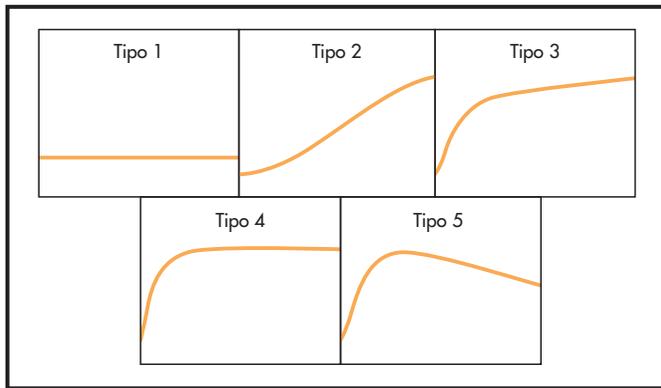


Figura 10.3. Curvas de captación que representan los distintos comportamientos de los tejidos. 1: Sin captación; 2: pendiente lenta; 3: pendiente rápida y tendencia ascendente; 4: pendiente rápida y estabilización; 5: pendiente rápida y tendencia descendente. Modelos según la referencia⁶.

Sobre una única imagen repetida en el tiempo puede definirse una línea de espesor variable que pase por la región de interés. Esta línea espacial puede representarse en el tiempo como una imagen que manifieste la captación de todos los vóxeles de línea sobre un eje temporal. Esta aproximación, conocida como «imágenes de reconstrucción temporal»¹¹, se ha aplicado con éxito al análisis de la perfusión de los tumores hepáticos con RM y a la tipificación de los hemangiomas atípicos hipervasculares y con lavado¹².

Parámetros cuantitativos

Se obtienen mediante una serie de cálculos matemáticos sobre la curva de intensidad-tiempo (o de captación-tiempo o de velocidad de captación-tiempo). Tal y como describe Taylor⁹, puede ser conveniente realizar un ajuste previo de la curva (p. ej., mediante mínimos cuadrados) para realizar los cálculos directamente sobre la curva ajustada y así evitar resultados no deseados derivados de comportamientos espurios localizados en la curva intensidad-tiempo original. Esto se debe a que la resolución espacial es baja y los parámetros dependen mucho de la corrección de puntos consecutivos de la curva, con lo cual es necesario asegurarse apropiadamente de que un par de puntos contiguos de una curva genera una información adecuada, especialmente en lo que se refiere al cálculo de las pendientes.

Entre los parámetros cuantitativos (ver figura 10.2 b) más utilizados tenemos:

- Tiempo inicial de captación: tiempo desde la inyección de contraste hasta el primer aumento de intensidad de señal en el tejido.
- Pendiente inicial y pendiente media de subida de las curvas de captación.
- Intensidad máxima de señal.
- Tiempo hasta el pico o máximo de la señal (en algunos casos se toma el 90% del máximo en lugar del máximo para minimizar errores).
- Pendiente de bajada de la curva de captación.
- Área inicial bajo la curva: este parámetro describe mediante una integral de área la cantidad de contraste que capta el tejido.
- Velocidad de captación: cambio en las variaciones de intensidad de cada imagen respecto a la imagen inmediatamente anterior¹³.

En un análisis píxel a píxel se pueden presentar los resultados cuantificados como mapas paramétricos coloreados superpuestos a las imágenes originales de RM.

Este análisis se ha demostrado útil en numerosas situaciones clínicas. Así, se ha puesto de manifiesto que los pacientes con cirrosis hepática tienen unos valores de captación promedio y máxima, obtenida con series temporales de 5 minutos de duración, estadísticamente superiores que los sujetos con hígados sin hepatopatía crónica¹⁴. Estos valores se correlacionan con la gravedad del daño tisular y funcional y pueden considerarse índices de función hepática¹⁵. En otra área los mapas paramétricos de captación y velocidad de captación máxima se han demostrado eficaces para predecir la respuesta de los osteosarcomas a la quimioterapia neoadyuvante¹⁶. También se ha demostrado la eficacia de esta aproximación en la valoración de la respuesta de las sinovitis inflamatorias al tratamiento intra-articular mediante la cuantificación de la velocidad máxima de captación en los mapas paramétricos obtenidos dinámicamente tras la administración de contraste¹⁷.

Limitaciones

A pesar de ser relativamente fáciles de medir e intuitivos de utilizar, los parámetros extraídos del modelo heurístico tienen la limitación de no ser absolutos ni reflejar con exactitud la concentración del contraste en el tejido de interés, con lo que la capacidad para extraer información fisiopatológica comparable en entornos diferentes está muy limitada. Estos parámetros gráficos están sujetos a la variabilidad introducida por los equipos de medida (parámetros de secuencia y factores de ganancia y de escala) y las pautas de administración del contraste (la velocidad, la dosis y el volumen del contraste modifican la forma de la curva)¹⁸. Este modelo tampoco tiene en cuenta la función arterial de entrada, pese a que se conoce que la forma de la curva de salida de un tejido o de una lesión está claramente condicionada por las características de su entrada vascular. Estas limitaciones hacen que estos modelos heurísticos, pese a su difusión, no sean plenamente reproducibles y comparables entre pacientes y centros.

Una estrategia para paliar, al menos en parte, las limitaciones mencionadas es la normalización de las curvas obtenidas relativizando los valores a escalas menos dependientes de la adquisición. Así, se puede sustraer a cada uno de los valores de la curva de intensidad-tiempo el valor de la señal basal para calcular los parámetros cuantitativos sobre la nueva curva de captación normalizada. Por otra parte, se pueden obtener primero los parámetros de la curva de intensidad-tiempo y después normalizar respecto a los valores máximos, principalmente al valor de la entrada arterial. Desgraciadamente estas estrategias ofrecen siempre valores relativos que, aunque permiten realizar estudios comparativos entre pacientes utilizando un mismo equipo y unos mismos parámetros de medida, son difícilmente reproducibles entre centros y diferentes equipamientos.

Modelo farmacocinético de la captación

Los modelos farmacocinéticos permiten obtener información de la función vascular de los órganos y tejidos mediante la cuantificación en las imágenes dinámicas de RM de los parámetros de permeabilidad vascular o coeficiente de transferencia entre plasma y espacio extravascular extracelular (EES) (K^{trans}), fracción de volumen de EES (v_e), tiempo medio de permanencia del contraste en el EES o coeficiente de transferencia entre el EES y el plasma (k_{ep}) y fracción de volumen del plasma en el compartimento intravascular (v_p)¹⁹.

La aplicación de estos modelos es compleja y presenta aún cierta variabilidad, tanto por lo que respecta a la mejor secuencia de adquisición como a la metodología seguida para administrar el contraste, establecer el modelo y calcular las variables. Aunque actualmente existen multitud de estudios y aplicaciones^{8, 9, 20-34}, la complejidad de los análisis computacionales que conlleva y su dependencia del tipo de modelo y la función de entrada impiden generalmente que los resultados publicados puedan reproducirse con precisión en otros centros con metodología diferente^{2, 8, 24}.

108 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

Dado que el análisis farmacocinético es básicamente independiente del paciente estudiado y del equipamiento empleado (en contraposición con los análisis semicuantitativos de los parámetros en los modelos heurísticos), los esfuerzos actuales están dirigidos principalmente a la estandarización de la técnica. El factor más crítico es la selección de la función arterial de entrada (y la función portal de entrada en el caso del hígado como modelo con dos entradas). La elección y medida de esta función constituye uno de los factores más limitantes de la reproducibilidad de los resultados³⁰.

Definición del modelo

Para establecer una formulación que permita obtener unas medidas correctas del análisis farmacocinético de un área es necesario conocer su comportamiento vascular. La actuación del contraste en el interior de un tejido o de una lesión durante los primeros minutos tras su inyección intravenosa viene determinada por cuatro factores principales: las características de la inyección del bolo de contraste, la perfusión sanguínea regional, el transporte del contraste a través de las paredes del vaso y su difusión en el EES²¹. Las moléculas de los medios de contraste empleados no penetran la membrana celular, con lo que su volumen de distribución es claramente plasmático y extracelular.

En este equilibrio dinámico, si la llegada del medio de contraste al tejido es insuficiente (como en las situaciones donde el flujo sanguíneo está limitado o la permeabilidad capilar es mayor que el flujo de llegada, tal y como ocurre en algunos tumores), la perfusión sanguínea será el factor dominante para determinar la cinética del contraste. En estas situaciones K^{trans} se aproximará al flujo de sangre en el tejido por unidad de volumen. En cambio, si la perfusión es la suficiente y la salida del contraste del vaso está limitada y no se reduce su concentración intravascular (como en áreas de tejido cerebral normal), será el transporte a través de la pared del vaso por permeabilidad el factor determinante de la cinética del contraste¹⁹.

En un período de tiempo variable, entre minutos y horas, el contraste administrado regresa desde el intersticio a los vasos, lo que puede expresarse como la relación k_{ep} , para ser finalmente excretado por los riñones. Cuando la permeabilidad capilar es alta, el retorno del contraste del intersticio al espacio vascular se produce también más rápidamente. Por el contrario, en casos de fibrosis o necrosis esta vuelta se produce de manera muy lenta. Hay que destacar que la fibrosis tiene un afinidad alta para fijar las moléculas de gadolinio, lo que ralentiza considerablemente su salida del espacio intersticial.

En el modelo de ecuaciones generalizado planteado por Tofts y cols.¹⁹, se parte del supuesto de que el área analizada no está limitada significativamente en su perfusión y de que la contribución del contraste intravascular al compartimento del EES es despreciable, es decir, no tiene en cuenta el parámetro v_p . Sin embargo, en algunas ocasiones se plantea la necesidad de considerar esta contribución para evitar una sobreestimación de los valores del coeficiente de permeabilidad (K^{trans})³⁵. Algunos autores consideran esto una ampliación del modelo, que recibe el nombre de «modelo de Tofts extendido»³².

El modelo generalizado de Tofts supone una situación de dos compartimentos: el plasma y el EES. Las ecuaciones que caracterizan este modelo y su resolución para la obtención de los parámetros de interés se pueden encontrar en el anexo a este capítulo. En la figura 10.4 se muestra una representación gráfica del modelo farmacocinético.

Función arterial de entrada y función de salida

Un paso muy importante para obtener valores adecuados y representativos en el cálculo farmacocinético es la elección de la función arterial de entrada (AIF, *Arterial Input Function*). Como hemos comentado, se necesita conocer las variaciones que sufre la concentración del contraste

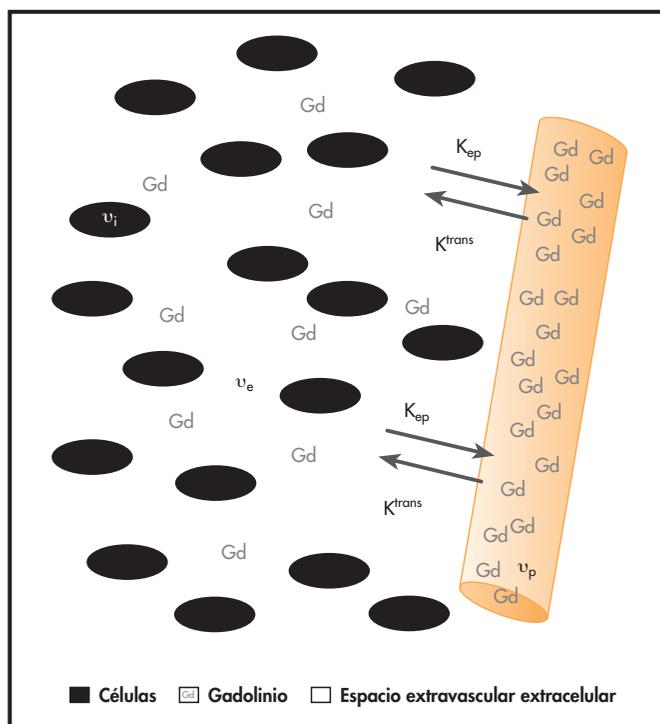


Figura 10.4. Modelo farmacocinético de dos compartimentos (vaso y EES).

en la sangre arterial que nutre el tejido para extraer los parámetros farmacocinéticos. Esta elección viene determinada por la selección de una arteria nutricia que cumpla criterios cualitativos de forma, es decir, se escogerá como función de entrada aquella que presente el comportamiento más habitual y reproducible en la llegada del contraste al tejido: pendiente ascendente inicial muy pronunciada, pico, ligero descenso y estabilización. En estudios con series de pacientes estudiados longitudinalmente se conoce la importancia especial que tiene seguir un mismo criterio para seleccionar la AIF que asegure la coherencia de los resultados obtenidos. Aunque algunos autores proponen usar como AIF la media estadística de todas las AIF de los pacientes asegurando que los resultados obtenidos no presentan diferencias significativas con los resultados de las AIF individuales³⁰, parece más lógico disponer de una AIF para cada paciente de la serie, lo que minimiza las variaciones en las medidas³⁴. También se ha propuesto trabajar sólo con la parte descendente de la AIF, es decir, aquella situada tras el pico del máximo y que comprende el descenso y la estabilización³⁰; con ello se pretende evitar la variabilidad originada principalmente con la subida inicial. Para evitar la inestabilidad en los cálculos, fruto de situaciones que pueden conducir a valores de los parámetros sin sentido fisiológico, como divisiones por cero o puntos consecutivos de la curva con valores muy dispares, se ha propuesto³⁶ usar funciones exponenciales para aproximar la AIF y utilizar directamente la aproximación para los pasos siguientes del modelo, con lo cual los factores de inestabilidad se corrigen antes de la resolución del modelo.

Sin embargo, la mayoría de autores miden la AIF seleccionando una ROI dentro de la arteria que da el flujo sanguíneo de entrada al tejido estudiado. Debido a las limitaciones de resolución espacial, los vasos pequeños que nutren áreas concretas pueden ser difíciles de visualizar adecuadamente o estas arterias pueden presentar alteraciones por patología vascular, por lo que es frecuente utilizar como «arteria referencia» una de las arterias de mayor calibre que esté cercana a la región de interés. Estas ramas principales pueden considerarse adecuadas ya que, debido a la resolución temporal de las series dinámicas de RM, se puede considerar despreciable el desfase entre la llegada de contraste para ambas arterias (prin-

cial y local) siempre que estén lo suficientemente cercanas. La ROI seleccionada se propaga a todas las imágenes dinámicas del corte y de la serie, se calcula la media de la intensidad de la región para cada imagen y se representa gráficamente el resultado, obteniendo así la curva AIF característica, en la que se cotejarán su pendiente ascendente inicial muy pronunciada, pico, ligero descenso y estabilización.

La función de salida tisular se selecciona del tejido que se está estudiando. Existen dos opciones diferentes para su análisis. La primera tiene en cuenta la media de toda la región estudiada, con lo cual se obtiene un valor de intensidad media para cada una de las imágenes dinámicas del corte y, por tanto, una sola curva de intensidad frente al tiempo como valor promedio tisular. La segunda opción, más precisa, consiste en realizar un análisis píxel a píxel, obteniendo así una curva de intensidad frente al tiempo para cada uno de los píxeles de la región objeto de estudio. La primera opción permite obtener una aproximación rápida del comportamiento tisular al dar una información general de la captación del contraste y unos valores orientativos de los parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, la segunda opción genera un análisis farmacocinético completo a partir del cual se derivarán los mapas paramétricos y se calcularán los valores medios, máximos y mínimos de los parámetros, permitiendo así ver diferencias regionales dentro de un mismo tejido o lesión. Esta opción es obviamente mucho más lenta y costosa, pero ofrece una información mucho más detallada.

Como paso previo a la cuantificación, siempre es conveniente realizar una interpolación de las curvas de intensidad-tiempo obtenidas, ya que por la baja resolución temporal o los pequeños movimientos se obtendrán unos resultados más exactos al aplicar las ecuaciones a las curvas interpoladas donde se han construido nuevos puntos partiendo del conocimiento del conjunto discreto de datos. En la figura 10.5 se muestra una gráfica con la función de entrada arterial y la función de salida tisular.

Otra cuestión que hay que tener en cuenta es la relatividad de los valores de la intensidad de señal. Conviene normalizar las funciones para evitar los efectos derivados de valores diferentes en la ganancia de los equipos. Esto se consigue simplemente dividiendo cada punto de la función por el máximo. En aquellos casos en los cuales se trabaje directamente con imágenes sustraídas o imágenes de velocidad de captación, también es conveniente realizar una normalización respecto al valor máximo antes de la aplicación del modelo.

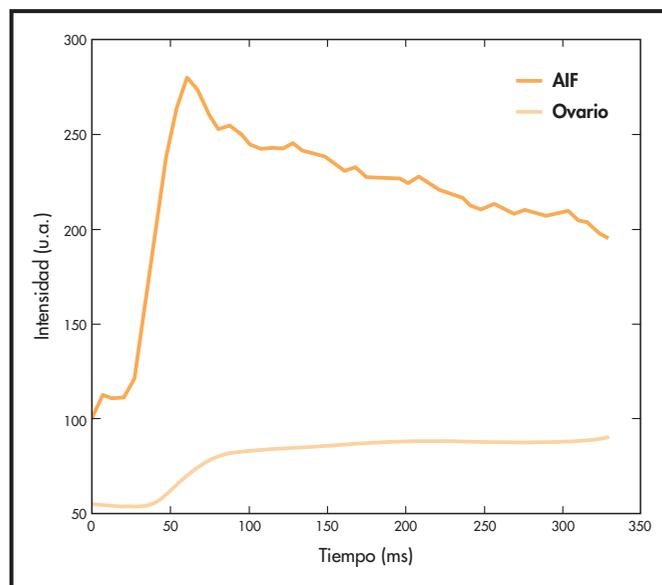


Figura 10.5. Curvas de intensidad frente al tiempo para la función de entrada arterial (medida en la arteria iliaca interna) y el ovario tras la inyección de contraste.

Paso de intensidad de señal a concentración de contraste

Las curvas de concentración de contraste frente al tiempo necesarias para la resolución de los modelos, se pueden obtener a partir de las curvas de intensidad de señal mediante las ecuaciones descritas en el anexo a este capítulo en función de la perfusión de la región analizada y de las secuencias de adquisición utilizadas.

Resolución del modelo farmacocinético

Una vez determinadas las curvas de concentración-tiempo a partir de las variaciones temporales de la señal inducidas por el contraste, se debe resolver el modelo, para lo cual es necesario aplicar un ajuste de mínimos cuadrados de Levenberg-Marquardt para cada una de las versiones del modelo descritas en las ecuaciones [1], [2], [3] y [4] del anexo. Se obtienen de esta forma los valores de los parámetros correspondientes a cada modelo para cada conjunto de curvas de entrada y de salida.

En el caso de realizar el análisis píxel a píxel, es decir, considerando una curva de salida diferente para cada punto de la imagen, se obtendrá un conjunto de valores de los parámetros para cada píxel de la imagen. Cada uno de estos valores del píxel permitirá dibujar después un mapa paramétrico de toda la imagen. En cambio, si aplicamos el modelo a la media de la captación de toda la región estudiada, es decir, a una única curva promedio, obtendremos un solo conjunto de valores para los parámetros.

Al tratarse de un método numérico bastante complejo, es necesario tener en cuenta que el ajuste por mínimos cuadrados requiere unos parámetros de inicialización y configuración adecuados para asegurar que los valores de los parámetros son correctos y se ajustan al significado fisiológico que deberían tener.

El primer criterio para filtrar los resultados hace referencia a la captación de contraste. Tras la inyección del contraste algunas zonas del área estudiada presentan una captación escasa o nula. Suelen ser zonas con poca irrigación sanguínea o claramente avasculares, por lo cual su estudio farmacocinético no es de interés y puede inducir a error si se calculan parámetros promedios de áreas con estos píxeles. Así, se puede establecer un criterio de captación mínima tal, que sólo se consideren aquellos puntos cuya señal tras el contraste sea mayor que la intensidad de la imagen basal sin captación más tres veces su desviación estándar²⁵. En la práctica se utiliza un promedio de las primeras imágenes sin contraste como valor basal para evitar errores de muestreo.

El segundo criterio para evitar errores en los valores calculados se basa en los límites a los intervalos de los parámetros farmacocinéticos. El ajuste por mínimos cuadrados permite especificar los valores obtenidos que se muevan en un rango previamente señalado. Para ello se definen los siguientes intervalos²⁴:

- K^{trans} : valores entre 0 y $120 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$.
- k_{ep} : valores entre 0 y $1.200 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$.
- v_p : valores entre 0 y 1 (0 y 100 si se trabaja en porcentaje).

Un tercer criterio que puede aplicarse tras la resolución del modelo hace referencia al cálculo de v_e . Recordemos que este parámetro se calcula como $K^{\text{trans}}/k_{\text{ep}}$ y que, de acuerdo con lo referido por Tofts PS y cols.¹⁹, debe estar en el rango de $0 < v_e < 1$ (en tanto por uno) para tener significado fisiológico. Por tanto también se discriminan aquellos píxeles donde no se cumpla que $K^{\text{trans}} < k_{\text{ep}}$.

Aunque aquí se presentan como criterios de aplicación independientes, es recomendable tener en cuenta y aplicar los tres criterios antes descritos para asegurar que los valores finales obtenidos son coherentes y reproducibles.

Los parámetros farmacocinéticos se expresan en unidades agrupadas de dos maneras:

110 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

- K^{trans} y k_{ep} se presentan como min^{-1} o como $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$. En el primer caso las unidades son las correspondientes a aquellas que deben tener en las ecuaciones del modelo (inversa del tiempo). En el segundo caso ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$) se aplica un factor de multiplicación para que queden representadas como magnitudes de perfusión²⁰.
- v_p y v_e se expresan en tanto por uno (0-1) o en tanto por cien (0-100).

Generación de mapas paramétricos

Tras realizar el análisis farmacocinético píxel a píxel se presentan los valores obtenidos como puntos coloreados sobre la imagen original de RM en escala de grises, generando así una imagen diferente para cada parámetro estudiado. Cada píxel presenta así un color en función del valor (paleta de colores) dentro de un rango de colores que se corresponde con el rango de valores obtenidos (Fig. 10.6).

Finalmente se pueden estudiar los valores promedios, máximos, mínimos y desviaciones estándar, de cada parámetro para el global del tejido estudiado o, más concretamente, para alguna de sus zonas.

Aunque estas herramientas diagnósticas son relativamente recientes, su aplicación se ha demostrado muy interesante en el estudio de patologías inflamatorias y tumorales. Sus principales áreas de aplicación son la detección y gradación de la agresividad de los tumores, tanto del sistema nervioso central como del resto del cuerpo, principalmente la próstata y la mama, aunque también hay experiencia en el control del tratamiento, principalmente en las metástasis hepáticas, y la selección del área de biopsia guiada. En general, puede afirmarse que su uso se extenderá, cuando esté más estandarizada la medida, a cualquier situación en la que la angiogénesis y las propiedades de permeabilidad de la pared capilar sean de interés clínico.

Limitaciones

La intensidad de señal que se obtiene durante la captación está influenciada por varios factores, entre los que cabe mencionar por su relevancia el tipo de secuencia y el equipo de RM utilizados, los tiempos de relajación T1 y T2 del tejido, la función de entrada arterial seleccionada y la versión del modelo farmacocinético elegida. En consecuencia, las comparaciones y la reproducibilidad de las medidas obtenidas pueden no ser fiables en los estudios multicentro o incluso en los estudios longitudinales para un mismo paciente en un mismo centro si no se tienen en cuenta los mismos criterios en todo el proceso de análisis, desde la adquisición hasta el post-procesado.

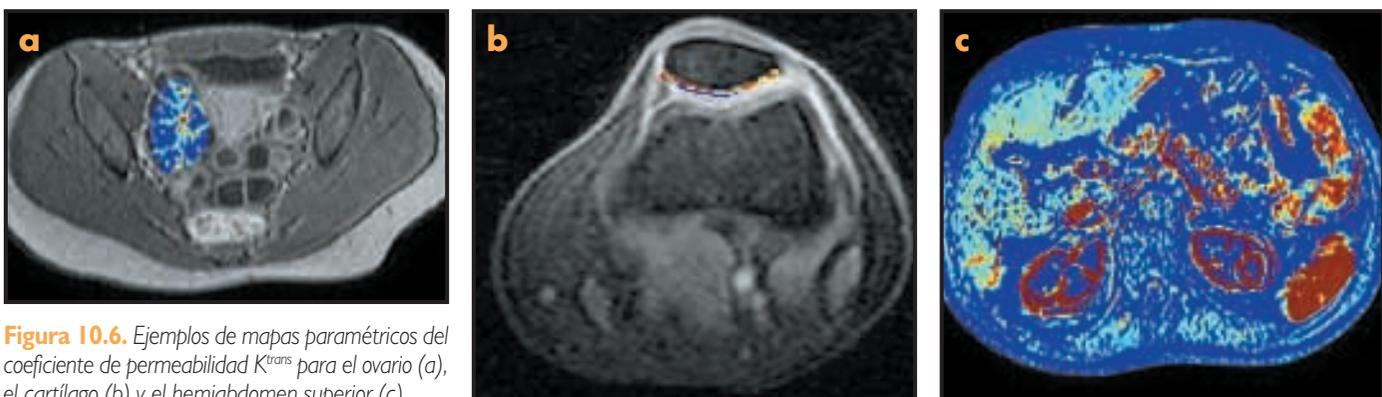
El ajuste computacional por mínimos cuadrados utilizado para obtener los parámetros farmacocinéticos en cada píxel es complejo y puede proporcionar valores muy dispares si no se cuidan las condiciones que ase-

guran la exactitud y reproducibilidad de las soluciones. Por ello se hace necesario establecer unos valores de inicialización en el rango de las posibles soluciones que permitan acotar los resultados a un intervalo de valores posible. De esta forma también se define un criterio que permite discriminar los puntos donde el análisis no ofrece valores significativos en fisiología.

Otro problema que presenta el ajuste por mínimos cuadrados es el tiempo requerido para analizar regiones grandes, como en el caso de los estudios completos de grandes coberturas, ya que hay que tener en cuenta que para cada píxel se debe realizar un ajuste, con lo cual el proceso completo puede resultar muy lento y costoso (p. ej., para una matriz de $128 \times 256 \times 24$ se tendrían 786.432 puntos para analizar). Una opción para facilitar el proceso es el uso de algoritmos de paralelización (estructuras GRID) entre varios ordenadores para realizar las tareas de cálculo más complejas³⁷. De esta manera se podrían realizar los análisis en mucho menos tiempo y de forma más eficiente, permitiendo así obtener en tiempo real una valiosa información estadística sobre los posibles resultados al variar las curvas de entrada AIF y otros parámetros que influyen en los resultados finales. En el artículo de Horsfield MA y cols.²³ se propone el uso de una modificación del algoritmo tradicional de ajuste de mínimos cuadrados que permite primero linealizar en el tiempo el problema de ajuste y realizar después los cálculos de forma recursiva, con lo cual el tiempo de análisis se reduce sensiblemente.

La reproducibilidad del análisis farmacocinético también se puede ver afectada por diferencias en la interpretación del modelo. Así, el modelo de Tofts asume que el paso de contraste al EES no disminuye la concentración de contraste intravascular, interpretándose con ello que se trata de una situación donde la permeabilidad capilar es relativamente baja, como suele ser el caso de los tejidos sanos. Sin embargo, esta suposición puede no ser válida en aquellos tejidos anormales con neoangiogénesis por tumores o inflamaciones donde la permeabilidad de la pared capilar y el número de capilares es mucho mayor.

Generalmente los modelos farmacocinéticos son más susceptibles a los efectos del ruido de la imagen y de los ajustes en las secuencias que los análisis heurísticos semicuantitativos, con lo que la robustez puede llegar a ser comparativamente menor. Teniendo en cuenta que la adquisición de los datos se realiza en grandes volúmenes mediante secuencias rápidas, con presencia de ruido y movimientos fisiológicos, es imprescindible comprobar las condiciones de aplicación del modelo para asegurar la fiabilidad de los resultados. Tal y como se ha comentado, estos pasos son la estandarización de la secuencia de RM de adquisición (parámetros técnicos) y el proceso de inyección del contraste (dosis y velocidad), el corregrado de las imágenes, la aplicación de filtros espaciales y temporales para reducir el ruido y el control de la calidad de las curvas de concentración frente al tiempo, tanto para la función arterial de entrada como para el análisis de salida tisular basado en el píxel. Aunque costosa en esfuerzo y difícil de



automatizar, la estrategia de evaluación intermedia de los resultados podría garantizar la reproducibilidad del modelo, ya que se podrían establecer varios puntos de control comunes para cada estudio. Sin ninguna duda, las herramientas GRID se hacen imprescindibles en la implantación de estos modelos si se pretende un uso clínico.

CONCLUSIONES

La cuantificación de la captación en las imágenes de RM ofrece una información adicional muy valiosa para completar numerosos diagnósticos clínicos. En ocasiones el análisis de la captación puede ser suficiente con la valoración visual por parte del radiólogo, aunque generalmente es necesario ofrecer unos datos cuantitativos que favorezcan la utilización en situaciones de reproducibilidad de los análisis realizados.

Las herramientas informáticas actuales permiten producir una gran cantidad de información de manera muy automatizada. Así, con una pequeña intervención del radiólogo se pueden obtener datos que a simple vista serían muy difíciles e incluso imposibles de calcular o que requerirían un costoso trabajo manual. Las tendencias actuales indican que este tipo de herramientas ofrecerán cada vez información más completa con un detalle mayor, especialmente en entornos de computación en paralelo y distribuida GRID.

En este capítulo se han presentado dos formas diferentes de cuantificar la captación de contraste. La primera, conocida como «semicuantitativa o heurística», es la forma más básica de cuantificar la captación, ya que trabaja directamente sobre las curvas de intensidad a lo largo del tiempo. Los parámetros así medidos caracterizan la forma de la curva mediante su pendiente, el tiempo hasta el valor máximo, el nivel de intensidad máximo o el área bajo la curva. Aunque esta manera de cuantificar es bastante sencilla y se puede implementar fácilmente en estaciones de trabajo, presenta el problema de la reproducibilidad, ya que las curvas de intensidad frente al tiempo dependen mucho del equipo de RM utilizado, de la configuración de la secuencia, de las diferencias en la administración del contraste y del paciente concreto. En algunos estudios este problema se corrige mediante la normalización respecto al valor máximo obtenido, situándolos en rangos que permitan una mejor comparación entre diferentes pacientes.

La segunda aproximación emplea modelos farmacocinéticos. Para cuantificar a partir de las curvas de concentración frente al tiempo, en vez de las habituales curvas de intensidad-tiempo, es necesario transformar éstas previamente a la aplicación del modelo. No es ésta la única dificultad que presentan, ya que para obtener los parámetros de paso del contraste a través de la pared de los capilares es necesario resolver mediante métodos numéricos complejas ecuaciones. En teoría, los modelos farmacocinéticos independizan las medidas obtenidas de las condiciones de la adquisición a las que están sujetos los modelos heurísticos. Sin embargo, en la actualidad es necesario normalizar los procesos de adquisición y análisis (especialmente la elección de la curva de función arterial de entrada) para obtener unos indicadores fiables de la variabilidad y poder asegurar así la reproducibilidad de la técnica.

ANEXO

El modelo generalizado de Tofts se plantea como la siguiente integral de convolución para dos compartimentos¹⁹:

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_a(\tau) e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau \quad [1]$$

donde C_t representa la concentración de contraste en el EES y C_a la concentración de contraste en la arteria.

Y en el caso en el que se considera la contribución intravascular (modelo de Tofts extendido):

$$C_t(t) = v_p C_a(t) + K^{trans} \int_0^t C_a(\tau) e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau \quad [2]$$

En el caso en el que se tengan dos funciones de entrada (arterial y venosa), como sucede en el hígado, se pueden definir las ecuaciones anteriores como²⁰:

$$C_t(t) = \int_0^t [K^{trans1} C_a(\tau) + K^{trans2} C_v(\tau)] e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau \quad [3]$$

donde C_v representa la concentración de contraste en la vena y $K^{trans} = K^{trans1} + K^{trans2}$. Y en forma integral.

Y en el modelo de Tofts extendido:

$$C_t(t) = v_{pa} C_a(t) + v_{pv} C_v(t) + \int_0^t [K^{trans1} C_a(\tau) + K^{trans2} C_v(\tau)] e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau \quad [4]$$

A partir de cada una de estas ecuaciones se pueden obtener los parámetros farmacocinéticos correspondientes mediante un ajuste de mínimos cuadrados entre la curva de entrada y la curva de salida del píxel. Este ajuste intenta minimizar la suma de los cuadrados de las diferencias ordenadas entre los puntos generados por la función y los correspondientes en los datos. El parámetro v_e se puede calcular como K^{trans}/k_{ep} ¹⁹.

La siguiente relación determina el valor de la concentración de contraste en función del tiempo³⁸:

$$C(t) = \frac{\frac{I}{TI(t)} - \frac{I}{TI_0}}{RI} \quad [5]$$

donde $I/TI(t)$ es el factor de relajación después de la aplicación del contraste, I/TI_0 es el factor de relajación tisular antes de administrar el contraste y RI es la relajatividad TI del contraste (depende del producto, $\sim 3,4 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ en agua a 37°C y $1,5T$ para el Gd-DTPA-BMA).

Para obtener los valores de TI_0 se pueden realizar distintas aproximaciones. Una aproximación píxel a píxel se basa en adquirir tres series de imágenes sin contraste con una correspondencia geométrica con las secuencias postcontraste, cada una de ellas obtenida con un ángulo α de magnetización diferente (por ejemplo, 5° , 15° y 60°). A continuación se aplica la siguiente expresión (fórmula de Ernst), un $TE < T2^{*9, 24, 31}$:

$$S(\alpha, x, y) = M_0(x, y) \sin \alpha \frac{1 - \exp[-TR/TI_0(x, y)]}{1 - \cos \alpha \exp[-TR/TI_0(x, y)]} \quad [6]$$

donde $S(\alpha, x, y)$ es el valor de la intensidad de la señal para las imágenes con el ángulo α en el punto (x, y) , $M_0(x, y)$ es el valor (desconocido a priori) del mapa de densidad protónica en (x, y) y α y TR son valores conocidos de la secuencia de RM. Finalmente, a partir de los valores de $S(\alpha_1)$, $S(\alpha_2)$ y $S(\alpha_3)$, se obtienen para cada punto (x, y) los valores de $M_0(x, y)$ y $TI_0(x, y)$ mediante un ajuste por mínimos cuadrados de Levenberg-Marquardt²⁰.

Conocidos estos valores se pueden obtener los tiempos de TI para las imágenes postcontraste a partir de la fórmula de Ernst en el tiempo:

$$\frac{I}{TI(t, x, y)} =$$

112 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

$$= -\frac{I}{TR} \ln \left[\frac{I - \frac{S(t, x, y) - S(0, x, y)}{M_0(x, y) \sin \alpha} + \frac{I - \exp[-TR/TI_0(x, y)]}{I - \cos \alpha \exp[-TR/TI_0(x, y)]}}{I - \cos \alpha \frac{S(t, x, y) - S(0, x, y)}{M_0(x, y) \sin \alpha} + \frac{I - \exp[-TR/TI_0(x, y)]}{I - \cos \alpha \exp[-TR/TI_0(x, y)]}} \right] \quad [7]$$

Las curvas de concentración-tiempo se obtienen finalmente sustituyendo los valores en la ecuación [5]. En el caso de que se calcule la concentración para un vaso, tanto arterial como venoso, queda normalizar el valor obtenido multiplicando los valores de la curva de concentración por (1-Hct), donde Hct es el hematocrito, ya que el medio de contraste utilizado no penetra las células rojas de la sangre.

En algunos estudios se emplean otras expresiones para obtener los valores de las curvas de concentración. Por ejemplo, en³⁰, asumiendo que $TR \cdot RI \cdot C_t \ll I$, $TE \cdot r_2 \cdot C_t \ll I$ y $TR \ll TI_0$, el aumento de señal en una secuencia sEG estará relacionado linealmente con la concentración de contraste:

$$\frac{S_{ROI}(t)}{S_0} - I \approx TI_{0(ROI)} \cdot RI_{(ROI)} \cdot C_{(ROI)}(t) \quad [8]$$

donde se asume que $TI_{0t} = 1s$ y $RI_t = 6,75 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$. Esta aproximación es aplicable en los estudios de tejidos sanos o que presentan una baja captación.

En²⁰ se obtiene la relación entre intensidad de señal y TI a partir de un patrón de referencia (fantoma) de tubos con diferentes concentraciones de contraste y un ajuste de la curva, obtenida mediante un polinomio de tercer grado:

$$\frac{I}{T_1} = 2 \cdot 10^{-8}s^3 - 2 \cdot 10^{-5}s^2 + 0,0143s - 0,4091 \quad [9]$$

La forma de esta curva es exponencial, aunque para valores de concentración bajos se puede aproximar por una relación lineal. Un factor que hay que considerar en esta aproximación es el uso de líquido estático en la elaboración del patrón de referencia y la extrapolación del compartimento del líquido estático al flujo sanguíneo.

En cualquier caso es recomendable la utilización de mapas TI pre-contraste para el cálculo de los valores de TI0 siempre que sea posible, ya que actualmente esta aproximación se presenta como el método más reproducible para el cálculo de las curvas de concentración.

RESUMEN

La cuantificación de parámetros desde las imágenes de RM adquiridas tras la administración en bolo de un medio de contraste de distribución inespecífica extracelular permite obtener una valiosa infor-

mación adicional a la valoración visual y cualitativa del radiólogo. En algunos casos esta información es esencial para determinar el tipo de lesión, sus parámetros de capilaridad y neovascularización y la gradación de su gravedad, parámetros que de otra manera son difíciles de contemplar.

Existen dos estrategias principales en la cuantificación de los estudios dinámicos: una aproximación heurística semicuantitativa y una cuantificación mediante modelos farmacocinéticos. Se trata de estrategias compatibles e independientes que generan información diferente y complementaria.

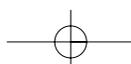
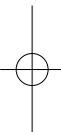
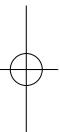
Los métodos semicuantitativos valoran la forma de las curvas de intensidad frente al tiempo obtenidas directamente de las imágenes. Generan parámetros tales como la pendiente de subida de la curva, el valor máximo, el tiempo al máximo o el área bajo la curva. Se trata de cálculos sencillos pero sujetos a cierta variabilidad al depender sus resultados de variables como la ganancia del equipo de RM, la velocidad de inyección del contraste y los criterios de normalización usados.

Los métodos farmacocinéticos evalúan la permeabilidad capilar y el volumen del intersticio dentro del parénquima. Se basan en la resolución de modelos matemáticos que simulan el comportamiento del medio de contraste dentro de un espacio bicompartimental (sangre e intersticio). Aunque la aplicación de estos métodos es relativamente compleja, se trata de una técnica más reproducible, con lo cual se pueden manejar valores reproducibles en estudios realizados con equipamiento diferente y en distintos entornos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Padhani AR. Functional MRI for anticancer therapy assessment. *Eur J Cancer*. 2002; 38: 2116-2127.
2. Padhani AR. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: current status and futures directions. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 16: 407-422.
3. Hajnal JV, Hill DLG, Hawkes DJ. *Medical Image Registration*. London: CRC Press; 2001.
4. Pratt WK. *Digital Image Processing: PIKS Inside*. John Wiley & Sons, Inc. 2001.
5. Hawighorst H, Libicher M, Knopp MV, y cols. Evaluation of angiogenesis and perfusion of bone marrow lesions: role of semiquantitative and quantitative dynamic MRI. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 10: 286-294.
6. Daniel BL, Yen YF, Glover GH, Ikeda DM, Birdwell RL, Sawyer-Glover AM, y cols. Breast disease: dynamic spiral MR imaging. *Radiology*. 1998; 209: 499-509.
7. Martí-Bonmatí L, Casillas C, Dosdá R. Enhancement characteristics of hepatic focal nodular hyperplasia and its scar by dynamic magnetic resonance imaging. *Magn Reson Mater Phy*. 2000; 10: 200-204.
8. Hayes C, Padhani R, Leach MO. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed*. 2002; 15: 154-163.
9. Taylor JS, Reddick WE. Evolution from empirical dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging to pharmacokinetic MRI. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000; 41: 91-110.
10. Martínez MJ, Martí-Bonmatí L, Ribes J, Masiá L. Resonancia magnética con contraste en las lesiones óseas agresivas. *Radiología*. 1998; 40: 433-438.
11. Martí-Bonmatí L, Masia L, Torrijo C, Casillas C, Ferrer MD. Dynamic MR imaging of liver tumors: analysis with Temporal Reconstruction images. *Radiology*. 1994; 193: 677-682.
12. Martí-Bonmatí L, Casillas C, Graells M, Masiá L. Atypical hepatic hemangiomas with intense arterial enhancement and early fading. *Abdom imaging*. 1999; 24: 147-152.
13. Martí-Bonmatí L, Montaner D, Sanfeliu M. Análisis de la perfusión del cartilago rotuliano mediante resonancia magnética dinámica: aplicación en sujetos con dolor anterior de origen rotuliano. *Rev Clin Esp*. 1999; 199: 641-646.
14. Martí-Bonmatí L, Masiá L, Casillas C, Ronchera-Oms C, Torrijo C. Differentiation of healthy from cirrhotic livers: evaluation of parametric images after contrast administration in magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 1996; 31: 768-773.

15. Martí-Bonmatí L. MR Contrast agents in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2002; 23: 101-113.
16. Ribes J, Martí-Bonmatí L, Valverde C, Martínez MJ, García J, Fenollosa J. Métodos de valoración pronóstica del osteosarcoma mediante talio-201 y RM dinámica. Estudio comparativo. *Rev Ortop Traumatol*. 1998; 42: 76-85.
17. Chismol J, Martí-Bonmatí L, Vega M, Ureña M. Utilidad pronóstica de la RM con contraste en el tratamiento de las sinovitis inflamatorias. Estudio preliminar. *Radiología*. 2001; 43: 381-386.
18. Han JK, Choi BI, Kim AY, Kim SJ. Contrast media in abdominal computed tomography: optimization of delivery methods. *Korean J Radiol*. 2001; 2: 28-36.
19. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, y cols. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 10: 223-232.
20. Materne R, Smith AM, Peeters F y cols. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med*. 2002; 47: 135-142.
21. D'Arcy JA, Collins DJ, Padhani AR, y cols. Magnetic resonance imaging workbench: analysis and visualization of dynamic contrast-enhanced MR imaging data. *Radiographics*. 2006; 26: 621-632.
22. Michoux N, Vallée JP, Pechère-Bertschi A, y cols. Analysis of contrast-enhanced MR images to assess renal function. *Magn Reson Mater Phy*. 2006; 19: 167-179.
23. Horsfield MA, Morgan B. Algorithms for calculation of kinetic parameters from T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20: 723-729.
24. Jackson A, Jayson GC, Li KL, y cols. Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma. *Br J Radiol*. 2003; 76: 153-162.
25. Roberts C, Issa B, Stone A, y cols. Comparative study into the robustness of compartmental modeling and model-free analysis in DCE-MRI studies. *J Magn Reson Imaging*. 2006; 23: 554-563.
26. Van Beers B, Leconte I, Materne R, y cols. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176: 667-673.
27. Padhani AR, Hayes C, Landau S, y cols. Reproducibility of quantitative dynamic MRI of normal human tissues. *NMR Biomed*. 2002; 15: 143-153.
28. Li KL, Zhu XP, Waterton J, y cols. Improved 3D quantitative mapping of blood volume and endothelial permeability in brain tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2000; 12: 347-357.
29. Materne R, Van Beers BE, Smith AM, y cols. Non-invasive quantification of liver perfusion with dynamic computed tomography and a dual-input one-compartmental model. *Clin Sci (Lond)*. 2000; 99: 517-525.
30. Workie DW, Dardzinski BJ. Quantifying dynamic contrast-enhanced MRI of the knee in children with juvenile rheumatoid arthritis using an arterial input function (AIF) extracted from popliteal artery enhancement and the effect of the choice of the AIF on the kinetic parameters. *Magn Reson Med*. 2005; 54: 560-568.
31. Armitage P, Behrenbruch C, Brady M, y cols. Extracting and visualizing physiological parameters using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Med Image Anal*. 2005; 9: 315-329.
32. Harrer JU, Parker GJM, Haroon HA, y cols. Comparative study of methods for determining vascular permeability and blood volume in human gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20: 748-757.
33. Haroon HA, Buckley DL, Patankar TA, y cols. A comparison of Ktrans measurements obtained with conventional and first pass pharmacokinetic models in human gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 19: 527-536.
34. Rijpkema M, Kaanders JH, Joosten FB, van der Kogel AJ, Heerschap A. Method for quantitative mapping of dynamic MRI contrast agent uptake in human tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2001; 14: 457-463.
35. Buckley DL. Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI. *Magn Reson Med*. 2002; 47: 601-606.
36. Michael HJ, Schoenberg SO, Oesingmann N, y cols. Renal artery stenosis: functional assessment with dynamic MR perfusion measurements - feasibility study. *Radiology*. 2006; 238: 586-596.
37. Blanquer I, Hernández V, Monleón D, Carbonell-Caballero J, Moratal D, Celda B, y cols. Using the grid to analyze the pharmacokinetic modelling after contrast administration in dynamic MRI. *Stud Health Technol Inform*. 2006; 120: 82-92.
38. Donahue KM, Burstein D, Manning WJ, Gray WL. Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue. *Magn Reson Med*. 1994; 32: 66-76.



11

Reacciones adversas a los medios de contraste

Ramiro Méndez Fernández, Lucía Graña López y Ricardo Rodríguez González

REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDIOS DE CONTRASTE

Los medios de contraste radiológicos son unos medicamentos cuyo único efecto deseado es conseguir un cambio en el aspecto de determinados tejidos, cavidades o lesiones para ayudar al diagnóstico mediante diferentes pruebas radiológicas. Entre las técnicas radiológicas que en la actualidad se usan, los contrastes modifican la atenuación de los rayos X en las radiografías y la tomografía computarizada (TC), la intensidad de la señal en la resonancia magnética (RM) y la ecogenicidad en la ecografía. Por lo tanto, cualquier otro efecto que produzcan en el paciente debe considerarse una reacción adversa o efecto secundario del fármaco.

Aunque estos efectos indeseados son la mayor parte de las veces muy leves (mal sabor de boca y sensación distérmica), en ocasiones pueden ser de intensidad moderada, grave e incluso mortales.

Algunos de los efectos secundarios de los medios de contraste que se administran por vía intravascular tienen una relación directa con su naturaleza hiperosmolar en relación con el plasma sanguíneo, por lo que son mucho menos frecuentes cuando se utilizan preparaciones de baja osmolaridad. Otros efectos adversos se producen por una toxicidad directa del contraste sobre determinados órganos, como el riñón; en estos casos el efecto suele estar en relación con la dosis total administrada. Finalmente, se pueden producir reacciones de tipo anafilactoide (o pseudoalérgicas, similares a los cuadros alérgicos) por mecanismos poco conocidos y que no tienen una clara relación con la dosis del fármaco.

La mayor parte de las reacciones adversas ocurren a los pocos minutos tras la administración del producto (precoces o agudas), pero en ocasiones se manifiestan horas o días después (tardías o retardadas).

La Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) creó en 1994 el Comité de Seguridad para los Medios de Contraste, que desde entonces ha publicado numerosos artículos científicos y revisiones sobre distintos aspectos de la seguridad de los contrastes radiológicos, así como varias ediciones de una *Guía de medios de contraste*¹. Estas publicaciones han tenido una gran difusión en la Radiología europea y fueron asumidas, con pequeñas modificaciones, por la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen del Abdomen (SEDIA). En este capítulo se revisan los principales efectos secundarios que pueden producir los fármacos de contraste radiológico, con especial atención a los contrastes más utilizados, que son los yodados administrados por vía intravascular, sin duda la vía de uso más frecuente. No vamos a tratar los efectos secundarios de los contrastes de administración exclusivamente entérica ni la administración directa

de medios de contraste en conductos o cavidades distintos del tubo digestivo, aunque en ocasiones el contraste pueda pasar al torrente sanguíneo y causar reacciones similares a un uso intravascular. Se describen también las situaciones particulares en las que el paciente tiene un riesgo aumentado de sufrir efectos adversos y las medidas aconsejables para prevenir o tratar las reacciones a los medios de contraste. Finalmente, se mencionan las interacciones de los medios de contraste con otros fármacos y las alteraciones que pueden producir en algunas determinaciones analíticas. También se comentan brevemente los efectos adversos de otros medios de contraste utilizados en RM y en ecografía.

REACCIONES GENERALES AGUDAS A LOS MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS DE USO INTRAVASCULAR

Una reacción adversa se clasifica como aguda cuando ocurre durante los 60 minutos siguientes a la administración de un medio de contraste. Se pueden clasificar por su intensidad en leves, moderadas o graves. Las reacciones leves normalmente son autolimitadas, duran poco tiempo y no requieren tratamiento. Son ejemplos de estas reacciones las cutáneas, como el enrojecimiento, el prurito y la urticaria, las náuseas y los vómitos, el dolor en el lugar donde se inyecta el agente y la cefalea leve^{1, 2}.

Las reacciones moderadas incluyen grados mayores de los síntomas y signos leves mencionados y grados moderados de hipotensión arterial y broncoespasmo. Suelen responder rápidamente al tratamiento adecuado.

Las reacciones graves se caracterizan por manifestaciones exacerbadas de los signos y síntomas descritos anteriormente o por la aparición de convulsiones, pérdida de consciencia, edema laríngeo o pulmonar, arritmias cardíacas o parada cardiorrespiratoria.

La incidencia de alguna reacción leve tras la inyección intravenosa de un contraste yodado en un paciente oscila entre el 15%, si el contraste administrado es iónico e hiperosmolar*, y el 3% cuando el agente es no iónico e hiposmolar. Los efectos secundarios graves o muy graves son mucho menos frecuentes. En la serie de Katayama con 330.000 pacien-

* Se utiliza la nomenclatura clásica: contraste hiperosmolar para los monómeros iónicos (> 1.000 mOsm/kg), contraste de baja osmolaridad o hiposmolar para los monómeros no iónicos o el dímero iónico (600-800 mOsm/kg) y contraste isoosmolar (≈ 300 mOsm/kg) para dímeros no iónicos.

116 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

tes se describen reacciones graves tras la inyección de un contraste iónico en un 0,22% de los pacientes y muy graves en un 0,04%³. Ahora bien, estas cifras disminuyen hasta el 0,04 y el 0,004%, respectivamente, si los pacientes reciben un agente de contraste no iónico. Sin embargo, la mortalidad achacable a los contrastes yodados, de 2-4 casos/1.000.000 de exploraciones, no parece ser muy diferente entre los distintos tipos de contrastes en esta serie ni en otros registros^{3,4}.

La mayoría de las reacciones adversas no renales descritas hasta aquí son idiosincrásicas o pseudoalérgicas. Las primeras están determinadas genéticamente y se relacionan con deficiencias metabólicas o enzimáticas. Las llamadas «pseudoalérgicas o anafilactoides» son reacciones alérgicas en un sentido general, pero sin una especificidad inmunológica demostrada por ahora y se cree que son secundarias a la activación inespecífica del sistema de complemento o a la liberación no específica de histamina y de productos afines. Su frecuencia e intensidad no dependen de la dosis de contraste administrada y no son predecibles, aunque hay factores que se asocian a una mayor incidencia de estas reacciones, como se describe en el apartado sobre la prevención de reacciones anafilactoides. Se describe una incidencia entre 35 y 70 reacciones de este tipo por cada 100.000 procedimientos con contraste yodado; globalmente constituye uno de los grupos de fármacos más asociados a este efecto adverso⁵.

La mayoría de los pacientes que presentan una reacción grave se recuperan rápidamente si se tratan de forma adecuada. La mayor parte de los síntomas comienzan cuando el individuo se encuentra aún en el Servicio de Radiodiagnóstico, ya que más del 94% de las reacciones descritas aparecen durante los primeros 20 minutos tras la inyección del contraste². Por tanto, el personal sanitario debe vigilar al paciente durante los primeros minutos tras la administración del contraste y estar formado y preparado para tratar estas complicaciones. En la sala de la exploración radiológica o directamente accesibles deben estar disponibles los instrumentos mínimos para el diagnóstico y el tratamiento inicial de estas reacciones al contraste. Entre este material debe haber un esfigmomanómetro, un respirador con mascarilla (tipo Ambu®), oxígeno, adrenalina inyectable al 1:1.000 (preparada para inyección), un antihistamínico H1 (preparado para inyección), atropina inyectable, un agonista β_2 inhalable con dosificador, líquidos para administración intravenosa (suero salino fisiológico o solución de Ringer) y fármacos anticonvulsivos (diazepam).

El oxígeno administrado mediante una mascarilla a 6-10 l/minuto es fundamental en el tratamiento inicial de todas las reacciones graves para corregir la hipoxia asociada. Para que surta efecto es necesario que las vías respiratorias estén permeables, por lo que, si el paciente lleva prótesis dentales fácilmente extraíbles, es mejor retirarlas antes de iniciar el estudio radiográfico. La administración de líquidos por vía intravenosa es la terapia inicial más efectiva para corregir la hipotensión; por ello no conviene quitar el catéter venoso utilizado para la inyección del contraste hasta que se haya decidido que el paciente puede abandonar la sala. La adrenalina es también útil para reestablecer la tensión arterial y además reduce la broncoconstricción, el angioedema y la urticaria y tiene efecto inotrópico y cronotrópico positivo sobre el corazón. Se recomienda, al menos inicialmente, la administración intramuscular, ya que por vía intravenosa puede producir arritmias cardíacas, mientras que la absorción subcutánea es lenta y errática. Los antihistamínicos tienen un papel limitado, su actuación es lenta y se emplean sobre todo para reducir los síntomas cutáneos, como la urticaria o el prurito. Los corticoides, aun a dosis elevadas, no son útiles en el tratamiento inicial de este tipo de reacciones, ya que tardan bastante tiempo en hacer efecto. Los agonistas β_2 adrenérgicos en inhaladores administran una dosis alta del fármaco broncodilatador directamente en las vías respiratorias, con escasa absorción sistémica y por tanto con efectos mínimos sobre el sistema cardiovascular, por lo que son útiles cuando la sintomatología principal es respiratoria. La atropina, a una dosis de 0,6 a 1 mg en inyección intravenosa lenta, revierte rápidamente las reacciones vagales.

Tratamiento específico de cada tipo de reacción

A continuación se expone el tratamiento en función de la sintomatología que presente el paciente^{1,6}.

Náuseas y vómitos

Aunque suelen ser autolimitados, pueden constituir el primer signo de una reacción más grave. Por lo tanto, el paciente debe permanecer en observación, han de facilitársele medidas de soporte (y mantener las vías aérea y venosa permeables) y hay que evitar la aspiración del vómito. Si los síntomas son graves y prolongados, debe considerarse la administración de un fármaco antiemético apropiado.

Urticaria

Normalmente no requiere tratamiento, pero siempre hay que observar durante un tiempo al paciente por si aparecen otros síntomas. Si es extensa y prolongada, puede plantearse administrar un fármaco antihistamínico H1 por vía intramuscular o intravenosa. Si es muy intensa, hay que considerar la posibilidad de administrar adrenalina al 1:1.000 por vía intramuscular; en adultos a una dosis de 0,1-0,3 ml (0,1-0,3 mg), que se puede repetir si hace falta (se deben usar dosis menores en pacientes con coronariopatía o ancianos), y en niños a una dosis de 0,01 mg/kg de peso, por vía intramuscular, hasta 0,3 mg como máximo.

Broncoespasmo

Si no se acompaña de alteraciones cardiovasculares, se trata con oxígeno y un agonista adrenérgico β_2 inhalado (2-3 inhalaciones profundas). Si esto no es suficiente se puede administrar adrenalina intramuscular al 1:1.000 (0,1-0,3 ml). En niños se darán de 0,01 mg/kg a 0,3 mg como máximo. Si se asocia a hipotensión se darán 0,5 ml de adrenalina al 1:1.000 por vía intramuscular; en pacientes pediátricos, 0,01 mg/kg de peso.

Edema laríngeo

Se administrarán oxígeno con mascarilla y adrenalina al 1:1.000 por vía intramuscular; se iniciará con 0,5 ml en adultos y se repetirá si fuese necesario.

Hipotensión aislada sin síntomas respiratorios

Inicialmente se elevan las piernas del paciente. El tratamiento más efectivo es la administración de líquidos por vía intravenosa a flujo rápido (suero salino fisiológico o solución de Ringer lactato). Si no hay respuesta se deben administrar 0,5 ml de adrenalina al 1:1.000 vía intramuscular y repetir si hace falta.

Hipotensión y bradicardia debidas a una reacción vagal

El tratamiento es el mismo que el de la hipotensión aislada, pero añadiendo atropina para tratar la bradicardia (0,6-1,0 mg i.v., que se puede repetir si es necesario después de 3-5 minutos hasta un máximo total de 3 mg en adultos; en pacientes pediátricos 0,02 mg/kg vía i.v. con un máximo de 0,6 mg/dosis y repetir si es necesario hasta un total de 2 mg).

Reacción anafiláctica generalizada

Es una reacción aguda, rápidamente progresiva y sistémica que requiere una actuación inmediata y se caracteriza por afectar a múltiples órganos con prurito, urticaria, angioedema, distrés respiratorio e hipotensión profunda. Ante esta situación es necesario comenzar el tratamiento de forma rápida a la vez que se llama al Equipo de Emergencias del centro. El tratamiento inicial consiste en mantener libres las vías respiratorias, administrar

oxígeno y realizar una infusión intravenosa de líquido junto con la administración de adrenalina intramuscular al 1:1.000 (0,5 ml en adultos y repetir si es necesario; en pacientes pediátricos, de 0,01 mg/kg hasta 0,3 mg).

REACCIONES ADVERSAS TARDÍAS A LOS MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS DE USO INTRAVASCULAR

Son los efectos adversos que se manifiestan después de 1 hora tras la administración del contraste. Habitualmente aparecen entre 1 hora y una semana después¹³⁻¹⁶.

En el caso de los contrastes yodados administrados por vía intravascular, los síntomas descritos con mayor frecuencia son cefalea, sarpullido cutáneo, púrpura, prurito, náuseas, vómitos, somnolencia, urticaria, fiebre, dolor en el lugar de la inyección, alteraciones gastrointestinales y dolores musculoesqueléticos. La mayoría de estas alteraciones se manifiestan sobre todo en los tres primeros días después de la inyección, son autolimitadas y se resuelven en unos siete días^{7,8}. En la mayoría de los casos su intensidad es leve o moderada^{7,9-11}. La frecuencia descrita de las reacciones adversas tardías a los contrastes no iónicos es muy variable; según la metodología utilizada para detectarlas, oscila entre el 0,52 y el 23%^{7-10,12}. Hay varias publicaciones que indican que algunos efectos adversos tardíos son más frecuentes tras la inyección de dímeros no iónicos que con monómeros¹¹, sin embargo los datos no son corroborados en todos los estudios¹⁷.

Cuando se comparan las reacciones tardías en grupos de pacientes sometidos a una TC con y sin contraste yodado, sólo las reacciones cutáneas ocurren con mayor frecuencia en el grupo que recibe contraste, por lo que parecen representar las verdaderas reacciones tardías a los medios de contraste^{11,13}. Si existen dudas acerca de si el responsable de las lesiones cutáneas es el contraste u otra medicación, pueden ser útiles las pruebas cutáneas de provocación¹⁰, aunque no siempre son positivas.

La historia de reacción previa a los medios de contraste es un factor predisponente para la aparición de reacciones tardías, aunque no existe una clara relación entre el desarrollo de efectos secundarios inmediatos y retardados^{7-9,15}. También los antecedentes de alergia en general duplican la probabilidad de reacción tardía al contraste^{7,9,15}. Estas reacciones tardías a los contrastes yodados son más frecuentes en las mujeres que en los hombres^{7,9,11}, en pacientes con enfermedades concomitantes, sobre todo renales pero también cardíacas, hepáticas y con diabetes y en pacientes sometidos a tratamiento con interleuquina-2^{7,12,16}.

PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES GENERALIZADAS A LOS MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS

La prevención de las reacciones anafilactoides tardías cuando se administra un medio de contraste yodado a un paciente tiene una enorme relevancia para los radiólogos^{1,18}.

Los factores de riesgo más importantes para la aparición de este tipo de efectos adversos son los antecedentes de una reacción moderada o grave tras una inyección previa de un medio de contraste yodado y padecer asma o cualquier otra alergia que requiera tratamiento médico. La alergia al marisco o al pescado no tiene mayor valor que cualquier otro antecedente alérgico. Frecuentemente existe hipersensibilidad cruzada entre distintas moléculas de contrastes, pero no se describe reacción cruzada

entre los contrastes yodados y la povidona yodada, la amiodarona u otros compuestos con yodo¹⁹.

Cuando sea necesario realizar un procedimiento con contraste yodado intravascular a un paciente que presenta un alto riesgo de desarrollar una reacción generalizada, es preferible emplear un agente no iónico. En este caso la utilidad de la premedicación es discutida y la pauta sería igual a la empleada para los contrastes iónicos. Si se decide administrar un contraste iónico es recomendable premedicar al paciente con corticoides (prednisona 30 mg v.o. o metilprednisona 32 mg v.o. en dos dosis: 12 y 2 horas antes de la inyección del medio de contraste). Los corticoides administrados sólo en las últimas 6 horas antes de la prueba no serán efectivos. Los efectos secundarios de los corticoides a estas dosis son infrecuentes, salvo en pacientes diabéticos o con procesos infecciosos. Se pueden administrar, además de los esteroides, fármacos antihistamínicos, aunque no existe unanimidad sobre su utilidad. En cualquier caso, el personal que atiende al paciente debe estar preparado para reconocer y tratar cualquier reacción al fármaco y la sala debe disponer de los medios adecuados para ello²⁰.

No se recomiendan las pruebas de hipersensibilidad cutánea o la inyección previamente al estudio radiológico de pequeñas cantidades de contraste, ya que no están exentas de riesgo y no predicen bien el peligro, puesto que, aun siendo negativas, puede haber luego reacciones graves al realizar el estudio con la dosis completa del contraste. Asimismo, el hecho de que el paciente haya sido sometido a exploraciones previas con contraste yodado intravenoso sin sufrir efectos adversos no excluye que se produzca una reacción generalizada grave en la siguiente inyección. Puede haber también reacciones graves en la primera administración de un medio de contraste, sin necesidad de un contacto previo con el mismo.

Aunque hay casos descritos, son excepcionales las reacciones graves cuando un contraste yodado se administra por vía oral. Cabe destacar que en las exploraciones en las que el contraste yodado usado puede pasar al torrente sanguíneo deben tenerse las mismas precauciones que cuando se inyecta por vía intravenosa (como la dacriocistografía y la histerosalpingografía).

NEFROTOXICIDAD

El deterioro de la función renal es el efecto adverso más común y uno de los más importantes asociado a la inyección de un contraste yodado. Los medios de contraste yodados administrados por vía intravascular se eliminan casi por completo por filtración glomerular renal; es en este órgano donde pueden tener el efecto tóxico más importante.

Aunque no hay una coincidencia total en la bibliografía científica, la nefropatía inducida, producida o causada por los medios de contraste, suele definirse como una reducción de la función renal que provoca un aumento de la cifra de creatinina en el plasma de más del 25% sobre el valor previo o un incremento mayor de 44 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) en los dos o tres días siguientes a la administración del contraste y sin que se identifique ninguna otra causa²¹⁻²⁴. La mayoría de los episodios de disminución de la función renal son autolimitados y transitorios; la creatinina plasmática normalmente alcanza los niveles máximos entre el tercer y el quinto día y recupera sus valores normales en una o dos semanas. El daño renal permanente ocurre en muy pocos casos y sólo entre el 0,4 y el 2% de los pacientes con esta afectación necesitan diálisis en el momento agudo²¹⁻²³.

En los trabajos publicados la incidencia de nefropatía inducida por la administración de contrastes yodados es muy variable. En esta gran variabilidad influyen el tipo de prueba radiológica, la vía de administración, la dosis usada y el tipo de contraste empleado; también influyen la existencia de algunos factores de riesgo previos en los pacientes estudiados, la definición de nefropatía utilizada y la forma en la que se haga el seguimiento de los pacientes.

118 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

En las personas con función renal normal, la creatinina plasmática se eleva en menos de un 2% de los casos^{21, 22, 25}, mientras que un 50-90% de los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica sometidos a un procedimiento con contraste yodado intravascular desarrollarán algún grado de nefropatía secundaria²⁵. La nefrotoxicidad secundaria a la administración de contraste yodado representa la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados después de la cirugía y de la hipotensión arterial (10-12%)²²⁻²⁵. La mortalidad asociada a la insuficiencia renal aguda tóxica es de aproximadamente el 30%²²⁻²⁵. La nefropatía por contraste no sólo aumenta el riesgo de muerte por fallo renal, sino que también se ha asociado a una mayor morbilidad e incluso a una mayor mortalidad por sepsis, hemorragia, coma o insuficiencia respiratoria^{21, 25}.

Los principales mecanismos implicados en la fisiopatología de esta nefropatía por contrastes son de tipo vascular y estructural. Las causas vasculares son sobre todo debidas a los efectos directos del contraste sobre el riñón, que modula la síntesis y la liberación de determinadas sustancias vasoactivas, como la adenosina y la endotelina²¹. El óxido nítrico y las prostaglandinas también parecen estar relacionados con el daño renal²⁴. Por otro lado, los agentes hiperosmolares dan lugar a un aumento de la diuresis y la natriuresis, lo que activa el *feedback* tubuloglomerular²¹. El contraste induce una dilatación vascular renal seguida rápidamente de una vasoconstricción, con un aumento de las resistencias vasculares intrarrenales y una reducción del flujo sanguíneo renal total y de la tasa de filtración glomerular. El efecto en los vasos extrarrenales es el de una vasoconstricción transitoria y el resultado final es una isquemia renal, que repercute sobre todo en la zona medular, cuya perfusión es menor que la de la corteza renal. En concreto, la zona más afectada es la rama ascendente del asa de Henle, que tiene una elevada actividad metabólica y una gran demanda de oxígeno por el transporte activo de iones a través de las membranas de sus células²⁴.

Los efectos estructurales en los túbulos renales son secundarios a la citotoxicidad directa del contraste y a la isquemia renal e incluyen la vacuolización de las células epiteliales de los túbulos proximales, la fragmentación del ADN y la necrosis de las células del asa gruesa ascendente de Henle^{21, 24, 25}.

Factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía debida a los contrastes yodados

Se han identificado factores que contribuyen a aumentar la probabilidad de desarrollar esta nefropatía, así como la gravedad de la misma.

Insuficiencia renal

El factor de riesgo más importante es la existencia de una alteración previa de la función renal (niveles de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl o filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² de superficie corporal), sobre todo si la disminución del filtrado es secundaria a una diabetes. El grado de insuficiencia renal preexistente determina la frecuencia y gravedad de la nefropatía inducida por el contraste, sobre todo cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min/1,73 m²^{21-23, 25}.

Diabetes

Algunos estudios sugieren que puede ser un factor de riesgo independiente de la presencia de insuficiencia renal^{22, 23, 25}.

Tipo de contraste

Los agentes hiperosmolares son más nefrotóxicos, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal previa^{21, 25, 26}. Dentro de los contrastes no iónicos de baja osmolaridad parece que son menos lesivos los dímeros que los monómeros, puesto que inducen menos diuresis y se asocian a

una menor vasodilatación^{11, 21}. En pacientes con alteración previa de la función renal se ha publicado una menor incidencia de nefropatía por contraste usando agentes isoosmolares en comparación con los de baja osmolaridad^{27, 28}. Al comparar la nefrotoxicidad de las distintas moléculas de contraste deben tenerse en cuenta las dosis administradas (no sólo el volumen, sino también la cantidad de gramos de yodo), la vía de administración (arterial o venosa) y la situación previa de los pacientes. Todos estos factores intervienen y condicionan los resultados que se obtengan.

Dosis de contraste

Dosis grandes e inyecciones repetidas antes de las 72 horas aumentan el riesgo de nefrotoxicidad^{21, 22, 25}.

Vía de administración

La administración endovenosa es menos nefrotóxica que la intraarterial, ya que la concentración de contraste intrarrenal aguda en las arterias renales es mucho mayor tras la inyección en una arteria^{21, 25}. Por ello los resultados de las series de pacientes sometidos a estudios hemodinámicos cardíacos no son directamente comparables con aquellos en los que se realiza una administración intravenosa.

Reducción del volumen intravascular efectivo

La deshidratación²¹⁻²³, la insuficiencia cardíaca^{21, 23, 25}, la cirrosis^{23, 25} o una hipotensión prolongada pueden reducir el volumen plasmático total y contribuir a la reducción de la perfusión renal.

Edad avanzada (mayores de 60-70 años)

Predispone a la eliminación de agua y sodio debido a la disminución de la masa corporal o muscular y a la reducción de la función y la perfusión renal^{21-23, 25}.

Uso simultáneo de fármacos nefrotóxicos

Entre estos medicamentos, que hacen al riñón más vulnerable a los contrastes, están los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos aminoglucósicos, las penicilinas, las sulfamidas y la ciclosporina A^{21, 23, 25}.

Mieloma múltiple

Puede condicionar deshidratación e hipercalcemia^{22, 29}. Según una revisión, la incidencia de nefropatía por contraste en pacientes con mieloma múltiple fue solamente del 0,6-1,25%. Además la insuficiencia renal aguda ocurre con poca frecuencia tras la administración de contraste si se evita la deshidratación, por lo que parece poco probable que el mieloma, en ausencia de otros factores de riesgo, aumente por sí mismo el riesgo de nefropatía por contraste²⁵.

Otros factores

El trasplante renal, la hipertensión arterial, la hiperuricemia y la proteinuria no son claros factores de riesgo independientes para la nefropatía asociada a los medios de contraste²¹⁻²³.

Prevención de la nefropatía inducida por contrastes yodados

Cuando se plantea realizar un procedimiento radiológico con contraste yodado intravascular, el médico directamente responsable del paciente debe identificar a los pacientes que presenten factores de riesgo para desarrollar una nefropatía por contraste antes de solicitar la prueba. El factor más importante que debe indagar es la presencia de una insuficiencia renal moderada. En muchos casos para detectar esta afección se emplea la cifra de creatinina en el suero, aunque no se eleva significativamente hasta que la tasa

de filtración glomerular renal desciende a menos del 50% del valor normal y, además, también está muy influida por factores como el peso, la edad y el sexo del paciente. Hay fórmulas sencillas que permiten calcular con bastante aproximación el volumen de filtración glomerular a partir de la cifra de creatinina plasmática conociendo la edad, el peso y el sexo del paciente. Las fórmulas más utilizadas son las de Cockcroft-Gaut y las de MDRD, recomendadas por la Sociedad Española de Nefrología³⁰ y disponibles en su página web <http://www.senefro.org>.

Desgraciadamente, las personas que acuden a realizarse un estudio radiológico con contraste desconocen la mayoría de las veces su cifra de creatinina plasmática y este dato no suele escribirse en el volante de petición o, si se indica, puede no ser una medición reciente. Aunque este hábito debería cambiarse, para paliar esa carencia se puede identificar a la mayoría de los pacientes con creatinina elevada mediante un sencillo cuestionario de cribado de los factores de riesgo de nefropatía (diabetes mellitus, enfermedad o cirugía renal, edad avanzada, fármacos nefrotóxicos e insuficiencia cardíaca), tal y como muestran algunos estudios publicados^{1, 31, 32}. Esto puede ser especialmente útil en los casos urgentes, cuando no se puede esperar a disponer de una determinación de creatinina.

Se ha comprobado que algunas medidas profilácticas reducen la incidencia y la gravedad del daño renal y pueden permitir la administración de contrastes yodados a pacientes con cifras de creatinina plasmática moderadamente elevadas. Cabe destacar:

Hidratación

Parece la medida más efectiva²¹⁻²³. Se consigue con la administración intravenosa de líquidos; lo mejor es el suero salino fisiológico (NaCl al 0,9%) a 1 ml/kg/h comenzando 4-12 horas antes de la administración del contraste y continuando durante 12-24 horas después si el paciente está en dieta absoluta^{21, 25}. Si el sujeto puede comer, ha de beber al menos 500 ml de líquidos antes y más de 2.000 ml en las 24 horas siguientes a la inyección del contraste. Un estudio muestra que la hidratación intravenosa de los pacientes con suero salino se asocia a menor incidencia de nefropatía comparándola con una hidratación oral³³. El bicarbonato sódico podría ser más beneficioso que el suero salino^{23, 34}.

Empleo de contrastes de baja osmolaridad o isoosmolares^{1, 23, 25, 28}

Reducción de la dosis de contraste

Debe ajustarse, tanto en volumen como en gramos de yodo, al mínimo imprescindible para conseguir un estudio diagnóstico^{22, 23}.

Evitación de la administración de fármacos nefrotóxicos

Deben retirarse al menos 24 horas antes de la realización del estudio con contraste^{21, 23, 24}.

N-acetilcisteína

Su beneficio real es controvertido. Un metaanálisis³⁵ publicado en el año 2003 mostró una reducción del 56% de riesgo de nefropatía en pacientes a los que se les administró este fármaco previamente a la prueba radiológica. Existen estudios con resultados positivos en ese mismo sentido^{36, 37} y otros con resultados negativos^{38, 39}, aunque por su diseño no son totalmente comparables. Aunque el beneficio sea dudoso, su inocuidad y bajo precio hacen que se use con relativa frecuencia²¹⁻²⁵.

Hemodiálisis y diálisis peritoneal

Con ambos tipos de diálisis se consigue eliminar más rápidamente el contraste del organismo de los pacientes con función renal previamente dañada.

Sin embargo, no son útiles para proteger de la nefrotoxicidad inducida por el contraste debido a la rápida instauración de la lesión renal^{21, 24, 25, 40}. La diálisis puede ser recomendable en pacientes con insuficiencia renal avanzada, en los que la concentración de contraste en el plasma permanece elevada durante un largo período de tiempo, para limitar los efectos en el sistema nervioso central y las reacciones adversas tardías⁴⁰.

Empleo de gadolinio como medio de contraste

Se ha sugerido el empleo de contrastes basados en el gadolinio (Gd) en lugar de los contrastes yodados para realizar exploraciones con rayos X (urográficas, angiografías y TC) en pacientes con alteración de la función renal o alergia al yodo. Estos contrastes son bastante seguros y no son nefrotóxicos a las dosis normalmente empleadas en los estudios de RM (de 0,1 a 0,3 mmol/kg de peso, con volúmenes de inyección aproximados de 10 a 30 ml)^{41, 42}. Sin embargo, la atenuación de los rayos X por los contrastes de Gd a la concentración habitual de 0,5 molar equivale a un contraste yodado con 60-120 mg/ml, dependiendo del kVp utilizado. Por lo tanto, para obtener en exploraciones con rayos X una atenuación igual que con los contrastes yodados, es necesario administrar dosis mucho mayores que las utilizadas en la RM, pues de otra forma las imágenes no tendrán calidad diagnóstica suficiente²⁴. Aunque algunos estudios dicen que la incidencia de nefropatía es menor con el Gd⁴³ y otros no muestran diferencias entre ambos contrastes^{21, 22, 44}, se ha descrito que los contrastes de Gd presentan un riesgo de nefrotoxicidad incluso mayor que con contrastes yodados, tanto en humanos como en animales, cuando se emplean dosis por encima de 0,3 mmol/kg de peso. El uso de contrastes con Gd en exploraciones con rayos X como alternativa a los yodados sólo puede justificarse en personas con alto riesgo de reacción anafilactoide a los contrastes yodados o en los pacientes que van a ser tratados de forma inminente con yodo radiactivo, pero no para evitar la nefropatía inducida por contrastes⁴⁵. En angiografías con inyección arterial por debajo del diafragma se puede utilizar también dióxido de carbono como medio de contraste alternativo a los yodados.

Tratamiento

Para poder tratar la nefropatía secundaria a contrastes primero hay que diagnosticar o reconocer la afectación de la función renal. Los pacientes de alto riesgo deben monitorizarse midiendo los niveles de creatinina en el suero antes de la prueba y diariamente en los cinco días siguientes a la administración del contraste. Una vez que se identifica la enfermedad, se trata del mismo modo que una insuficiencia renal aguda por cualquier otra causa. Es necesaria la hospitalización del paciente y debe procurarse un cuidadoso control de los niveles de electrolitos, así como asegurar un aporte nutricional adecuado. Los casos graves pueden necesitar hemodiálisis temporal. En muy raras ocasiones se produce una insuficiencia renal crónica que condiciona una diálisis permanente o un trasplante renal²⁵.

EFFECTOS TÓXICOS DE LOS CONTRASTES YODADOS SOBRE OTROS ÓRGANOS

Efectos sobre el sistema nervioso central: neurotoxicidad

Aunque es muy infrecuente que aparezcan síntomas neurológicos cuando se administran por vía intravenosa, los contrastes yodados pueden tener efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central que pueden manifestarse con síntomas como cefalea, convulsiones y disminución del nivel de conciencia. Pueden ocurrir en pacientes con una lesión exten-

120 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

sa de la barrera hematoencefálica, son más frecuente en niños y cuando se administran por vía intraarterial en las angiografías cerebrales o medulares o en los estudios coronarios si se usan grandes dosis de contraste. Los síntomas neurológicos son frecuentes en la inyección intratecal. La toxicidad neurológica de los fármacos iónicos es mucho mayor que la de los no iónicos^{46, 47}.

Una advertencia importante es que no todos los preparados ni todas las concentraciones que son aptos para inyección intravenosa son también válidos para su uso intratecal en la mielografía o en la mielo-TC, lo que debe comprobarse en la ficha del producto concreto antes de proceder a la inyección en el espacio subaracnoideo o en el sistema ventricular para evitar que aparezcan gravísimos daños neurológicos de muy difícil tratamiento y con alta mortalidad.

Efectos sobre el sistema cardiovascular: cardiotoxicidad

Los contrastes yodados pueden reducir la contractilidad miocárdica y, más frecuentemente, pueden producir alteraciones en el sistema de conducción cardíaca y favorecer la aparición de arritmias. Estos efectos son más marcados con los fármacos iónicos y en la inyección directa en las arterias coronarias⁴⁸.

En el uso intravenoso el factor más importante sobre el corazón es el aumento de la precarga cardíaca asociado al rápido aumento del volumen circulante. Este efecto es mayor en los contrastes hiperosmolares y puede tener importancia en los pacientes cuya función cardíaca esté muy deprimida.

Efectos relacionados directamente con la hiperosmolaridad

La inyección rápida de contrastes hiperosmolares produce a veces dolor en el miembro o en la región de la inyección. Este efecto es más frecuente con la inyección intraarterial. También las náuseas y los vómitos son mucho más frecuentes cuando se administra por vía intravascular un monómero iónico que cuando se emplean preparados de menor osmolaridad.

EFFECTOS SECUNDARIOS LOCALES DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE

Extravasación de contraste

La extravasación del medio de contraste al tejido celular subcutáneo es la complicación local más frecuente cuando se administra por vía intravenosa⁴⁹⁻⁵¹.

La probabilidad de inyectar fuera del vaso una cantidad significativa de contraste es mayor en niños pequeños y en pacientes inconscientes, ya que no exteriorizan el dolor que les provoca la extravasación del contraste, y en pacientes con tratamientos quimioterápicos, pues los fármacos antimetabólicos provocan fragilidad de la pared de las venas. También hay que tener más precauciones en pacientes con venas constitucionalmente frágiles o que han sufrido múltiples punciones para accesos vasculares y en individuos con poca masa muscular y atrofia del tejido celular subcutáneo o con insuficiencia arterial o compromiso del drenaje venoso o linfático.

El tipo de acceso venoso influye en la frecuencia con la que ocurre la extravasación. Esta complicación se da con más frecuencia si se canaliza la vena con agujas metálicas (incluso con agujas con prolongadores tipo «palomilla o mariposa») que si se hace con una cánula de plástico⁵². El lugar de la inyección y el calibre de la vena canalizada también son importantes;

resulta más frecuente la extravasación en las venas pequeñas del dorso de la mano y en el pie⁵³. La inyección con bomba mecánica es la responsable de muchas lesiones por extravasación, ya que los flujos son mayores y no hay una observación directa continua del lugar de la venopunción que permita interrumpir la inyección inmediatamente si se observan anomalías. La frecuencia descrita de extravasación con inyección automática de contraste a un caudal de 1-2 ml/s varía entre el 0,2 y el 0,4% y es mayor si se aumenta el flujo^{50, 52, 54, 55}. Una colocación inadecuada de la cánula, hacer múltiples punciones en la misma vena y utilizar una presión elevada durante la inyección, que puede romper la pared del vaso, son factores que favorecen el desarrollo de esta complicación. Debe tenerse especial precaución cuando el paciente llega ya con un acceso venoso periférico a la sala y se utiliza para inyectar el contraste; esos accesos muchas veces están tapados por apósitos y pueden funcionar mal por llevar mucho tiempo o estar mal colocados.

La extravasación de contrastes de baja osmolaridad produce menos dolor, por lo que es más fácil que pase inadvertida una extravasación de volúmenes relativamente grandes al no quejarse mucho el paciente. Si es posible, es conveniente la presencia de personal cualificado cerca del paciente durante la inyección del contraste para la detección precoz de cualquier complicación local. En los estudios con inyección simultánea a la adquisición de imágenes debe probarse la vía venosa con un bolo de suero antes de inyectar el contraste, informar al paciente y vigilar, al menos durante los primeros segundos de la inyección del contraste, además de evitar permanecer en la sala durante la adquisición de las imágenes con rayos X.

En la patogénesis de las lesiones por extravasación de contrastes yodados influyen muchos factores; la osmolaridad del fármaco por encima de 1.025-1.420 mOsm/kg de agua es uno de los más importantes. Los contrastes de baja osmolaridad se toleran mejor que los más hiperosmolares^{52, 54}. Otro factor es la citotoxicidad del contraste, factor sobre el que existen publicaciones contradictorias en la bibliografía cuando se comparan los medios de contraste iónicos y no iónicos. La detección precoz es importante para evitar la respuesta inflamatoria aguda a la toxicidad, que es máxima a las 24-48 horas de la extravasación.

El tercer factor es el volumen de contraste extravasado. La mayoría de las extravasaciones son de un volumen pequeño y los síntomas se resuelven casi totalmente en 24 horas^{49, 50, 52, 56}. En raras ocasiones, aun con una extravasación de volúmenes tan pequeños como 10 ml, se puede producir ulceración y necrosis cutánea. Los daños graves del tejido extravascular suelen ser secundarios a la extravasación de volúmenes mayores y ocurren con más frecuencia cuando la inyección del contraste es automática, no manual, y no se vigila el lugar de inyección⁴⁹. Un hecho importante es la compresión mecánica de los tejidos, que puede aparecer con volúmenes extravasados elevados, que pueden provocar síndromes compartimentales⁵⁷. La infección del lugar de extravasación puede aumentar la gravedad de la lesión.

La clínica varía desde un mínimo eritema e hinchazón hasta la necrosis tisular asociada a edema progresivo y la ulceración de la piel. Los síntomas de la extravasación son muy variables. Muchos pacientes se quejan de quemazón, mientras que otros permanecen asintomáticos. En la exploración física el lugar de la extravasación suele estar hinchado, eritematoso y sensible.

La mayoría de las lesiones por extravasación se resuelven espontáneamente en 2-4 días y con muy poca frecuencia dan lugar a secuelas a largo plazo, como hipoestesia, debilidad marcada y dolor. Dado que con el examen inicial no se puede predecir de forma definitiva si la lesión por extravasación se resolverá o dará lugar a ulceración, necrosis y lesión de partes blandas, es conveniente informar al paciente para que acuda al hospital si nota algún problema. Sin embargo, hay algunos hallazgos que sugieren una lesión grave y justifican la consulta al cirujano; entre

ellos cabe destacar la presencia de una perfusión alterada, parestesias y dolor creciente o que persiste más de 4 horas. La extravasación también puede provocar un síndrome compartimental agudo que puede requerir fasciotomía de urgencia para liberar el compromiso neurovascular.

Las lesiones por extravasación deben diferenciarse de otras reacciones locales al líquido inyectado, como las reacciones cutáneas por hipersensibilidad y los efectos irritativos del contraste yodado en la pared de los vasos o flebitis. En estas reacciones no se ve edema ni eritema y, si se mantiene la vía, el catéter se encontrará correctamente colocado en la vena. La presencia de dolor transitorio y local ha sido publicado en el 2-5% de los pacientes tras la administración de contraste, mientras que el dolor de aparición tardía en el brazo o sobre el lugar de inyección se ha publicado en el 0,1-14% de los pacientes tras la administración de contraste yodado. No hay que olvidar que la venopunción por sí misma ya puede provocar algunas molestias locales.

La extravasación de los contrastes de Gd utilizados en la RM se tolera mejor. Probablemente porque el volumen administrado es menor con estos contrastes de RM que con los yodados, aunque la mayor parte de los preparados son muy hiperosmolares respecto al plasma. Si la zona de extravasación está incluida, en la imagen suele aparecer como una zona de vacío de señal incluso en secuencias con TR y TE cortos, ya que hay un acortamiento muy marcado del T2 por la elevada concentración del Gd en ese lugar, con lo que la señal decae muy rápidamente.

Cuando se produce la extravasación de cualquier medio de contraste, es conveniente elevar el miembro afectado para reducir el edema. Puede recomendarse la aplicación tópica tanto de calor como de frío, ya que el calor produce vasodilatación, con la consecuente mayor reabsorción del líquido, y el frío produce vasoconstricción, que limita la inflamación. La infección secundaria puede prevenirse mediante la aplicación de una pomada de sulfadiacina. La hialuronidasa es una enzima que rompe el tejido conjuntivo y facilita la absorción del líquido extravasado a los sistemas vascular y linfático. En pacientes con gran extravasación de fármacos quimioterápicos o de contrastes yodados la inyección subcutánea local de hialuronidasa debe realizarse en la primera hora tras la extravasación, aunque han sido publicados resultados contradictorios de este tratamiento^{49, 53}. También la dosis es variable; la mayor parte de los estudios emplean 150-300 UI diluidas en 1,5 a 6 ml de suero salino, aunque otros autores recomiendan usar sólo 15 UI en 1 ml. Como ya hemos dicho, en algunos casos puede ser necesario el tratamiento quirúrgico.

Otros efectos adversos locales de los medios de contraste

Los contrastes yodados, y más concretamente los hiperosmolares, pueden alterar las paredes vasculares y producir una flebitis química sin necesidad de que exista extravasación, por lo que es recomendable inyectar un poco de suero salino de lavado tras la inyección del contraste para evitar un contacto prolongado del contraste con las venas. Además, así se consigue un paso más rápido de todo el volumen de contraste hacia el torrente sanguíneo general, con lo que en muchas ocasiones el efecto del contraste en la imagen será más rápido, intenso y homogéneo.

En personas con especial sensibilidad cutánea pueden aparecer dermatitis por contacto del contraste yodado con la piel. Esta reacción cutánea puede manifestarse no sólo en la zona de inyección, si se derrama algo de contraste, sino también en la región inguinoperineal por la excreción urinaria del mismo, especialmente en niños o adultos que utilicen pañales. En estos casos debe prestarse atención a un cambio más rápido de los pañales húmedos con el contraste.

Los contrastes yodados se excretan en cantidades pequeñas por la saliva y hay casos descritos de inflamación de las glándulas salivares.

USO DE MEDIOS DE CONTRASTE DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No es habitual realizar pruebas diagnósticas con rayos X a mujeres embarazadas, pero en ocasiones pueden ser necesarias y necesitar contrastes yodados. Cuando se precise administrar un contraste yodado a una mujer gestante, si se encuentra en la primera parte del embarazo es preciso considerar los efectos mutagénicos y teratógenos del fármaco, mientras que si está en los últimos meses lo más importante es el efecto sobre la glándula tiroidea fetal. En cualquier caso, debemos minimizar la dosis de radiación sobre el feto, por lo que muchas veces puede optarse por sustituir la exploración con rayos X por una RM; en esta situación puede plantearse la necesidad de utilizar contrastes con Gd de distribución no específica. También puede haberse realizado una exploración con contraste a una mujer cuya gestación no era conocida. En todas estas situaciones es importante conocer los posibles efectos secundarios de estos fármacos sobre el feto.

Los contrastes yodados y los basados en el Gd tienen una biodistribución y excreción similar y, por las características de sus moléculas, ambos atraviesan la barrera placentaria^{58, 59}. El contraste que atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal es excretado por los riñones del feto hacia la vejiga y alcanza el líquido amniótico. Éste es deglutido por el feto y llega a su intestino. Se ha sugerido que el contraste puede pasar también directamente de la sangre materna al líquido amniótico y de ahí al intestino fetal⁵⁸. También hay constancia de que el contraste puede atravesar la placenta en ambas direcciones y ser excretado por la madre. En cualquier caso, el tiempo medio de permanencia del medio de contraste en el feto es largo.

La depresión de la glándula tiroidea es el efecto adverso más importante de los contrastes yodados sobre el feto, ya que la función tiroidea es fundamental para el desarrollo del sistema nervioso central. Los agentes yodados hidrosolubles contienen pequeñas cantidades de yodo libre (siempre muy por debajo del límite legal permitido) que pueden dañar el tiroides fetal. Aunque no hay datos experimentales que indiquen cuánto yodo libre atraviesa la placenta ni cuánto tiempo permanece en el feto o cuál puede ser su efecto en la tiroides del feto, lo más probable es que el yodo libre en el feto difunda rápidamente a través de la placenta y el tiroides fetal sólo esté expuesto durante un corto período de tiempo. Si la madre tiene una alteración de la función renal, es probable que la exposición fetal al yodo sea mayor. El cribado de hipotiroidismo es una práctica habitual en todos los recién nacidos durante la primera semana de vida y esto es aún más importante si la madre ha recibido algún contraste yodado durante el embarazo.

No se han demostrado efectos mutagénicos de los contrastes yodados, iónicos y no iónicos, ni en los estudios realizados *in vitro* ni *in vivo* en animales. Según un metaanálisis que revisó 10 estudios, el contraste yodado potencia la dosis de rayos X absorbida por los linfocitos suspendidos en el medio de contraste y sólo se afectan las células circulantes en el momento del estudio. Se ha sugerido un efecto citotóxico más que genético^{60, 61}.

Tampoco hay evidencia de que los contrastes de RM basados en el Gd provoquen daño cromosómico o tengan efectos teratógenos en los diferentes estudios realizados en animales^{62, 63}. Sólo con dosis muy elevadas, de 0,9 a 2 mmol/kg/día, se detectaron malformaciones esqueléticas fetales en conejos⁶⁴, efecto recogido en la ficha del fármaco y que puede ser debido a la hiperosmolaridad del fármaco. En las series publicadas en las que se utilizó Gd para explorar mediante RM a mujeres embarazadas no se detectaron efectos nocivos, aunque el número de casos es pequeño⁵⁹. Tampoco se han publicado efectos adversos en el feto tras la administración inadvertida de Gd en mujeres embarazadas, incluido el primer

122 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

trimestre de la gestación⁶⁵. Por este motivo las guías de la ESUR consideran que, si es necesario realizar una RM a una mujer embarazada, puede utilizarse Gd a las dosis habituales^{1, 58}. Sin embargo, los fabricantes y las autoridades sanitarias no los consideran fármacos indicados para su uso en mujeres embarazadas, por lo que antes de emplearlos es necesario informar detalladamente a la paciente.

Cuando se realizan estudios con contraste yodado o con Gd a una mujer durante el período de lactancia, los fabricantes aconsejan no alimentar al bebé con leche materna en las 24-48 horas siguientes a la administración del contraste. Los contrastes llegan a la leche materna por dos rutas: a través de las células alveolares, lo que implica atravesar las membranas celulares, o a través de hendiduras intercelulares. Sin embargo, existen datos que indican que el contraste (tras una inyección intravenosa, intraarterial o intratecal) alcanza la leche en muy pequeña cantidad y de ésta solamente una ínfima cantidad es absorbida en el intestino del niño hacia la sangre. De este modo, la probabilidad de toxicidad directa o reacción alérgica en el bebé es extremadamente baja. En cualquier caso, la administración de contrastes yodados a la madre comporta un riesgo potencial para el bebé sin que le aporte ningún beneficio. En resumen, el riesgo es tan pequeño que no parece imprescindible interrumpir la lactancia uno o dos días^{1, 58}. Si esta interrupción no es muy difícil para la madre, puede ser recomendable, especialmente si muestra preocupación.

Tras la administración intravascular de los contrastes de Gd de distribución no específica, la cantidad del mismo detectada en la leche materna es muy baja^{66, 67} y, si entra en el intestino del neonato, el contraste se absorbe muy poco. Por lo tanto, la seguridad para el niño es muy grande, por lo que se puede aplicar el mismo criterio que el señalado para los contrastes yodados^{1, 58}.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS Y PRUEBAS BIOQUÍMICAS

La interacción entre fármacos y contrastes se puede estratificar en los siguientes apartados¹⁶.

Fármacos retenidos en el organismo por la disminución de la función renal provocada por el medio de contraste

La nefropatía inducida por el contraste conlleva un retraso en la eliminación de aquellos fármacos cuya excreción sea exclusiva o mayoritariamente renal. Un ejemplo claro es la metformina, un antidiabético oral de uso común en la diabetes no insulino dependiente. Alrededor del 90% de este fármaco se elimina por vía renal en 24 horas. La insuficiencia renal aun transitoria que puede producir el contraste yodado conduce a la retención de este fármaco en los tejidos y favorece el desarrollo de acidosis láctica, que puede llegar a ser grave^{16, 20}. Se recomienda por ello interrumpir el tratamiento con metformina durante 48 horas tras la administración del contraste en pacientes diabéticos sin insuficiencia renal y 48 horas antes y 48 horas después cuando tienen la función renal ya alterada¹.

Fármacos que potencian la nefrotoxicidad del contraste

Entre ellos están los antiinflamatorios no esteroideos, la gentamicina, la ciclosporina y el cisplatino. Los diuréticos como la acetazolamida, la furosemida y la espirolactona pueden incrementar el efecto diurético que ya tienen los contrastes, sobre todo el de los más hiperosmolares, y pueden dar lugar a una deshidratación del paciente, con un aumento del riesgo de nefropatía por contrastes, alteraciones electrolíticas e hipotensión¹⁶.

Fármacos que potencian las reacciones alérgicas al contraste

Los pacientes en tratamiento con β -bloqueantes, interleuquinas (IL-2) o interferón tienen mayor riesgo de presentar una reacción alérgica tras la administración del contraste yodado. Las reacciones tardías al contraste son más probables en los pacientes que reciben IL-2 y la administración de contrastes puede precipitar la toxicidad por IL-2. Los pacientes en tratamiento con hidralacina, un fármaco antihipertensivo que a veces inducen un síndrome *lupus-like*, pueden presentar una vasculitis cutánea varias horas después de la administración de un contraste yodado no iónico. Se han descrito también reacciones de hipersensibilidad al contraste yodado en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los pacientes que reciben β -bloqueantes adrenérgicos tienen una probabilidad tres veces mayor de desarrollar una reacción anafilactoide o broncoespasmo cuando reciben un contraste yodado y además el tratamiento de estas reacciones es más difícil.

Fármacos que interfieren con los efectos hematológicos del contraste

Los contrastes no iónicos afectan menos a la coagulación que los iónicos. Los medios de contraste yodados de administración intravascular inhiben la cascada, tanto intrínseca como extrínseca, de la coagulación en varios puntos. Además, actúan como inhibidores directos de la producción de trombina, inhiben la activación y agregación de las plaquetas, aumentan el tiempo de sangrado e inhiben la fibrinólisis. Así, los contrastes pueden aumentar los efectos de los fármacos anticoagulantes y de los antiagregantes plaquetarios. También alteran la fibrinólisis retrasándola, por lo que puede estar indicado aumentar la dosis del agente fibrinolítico en los pacientes tratados con estos fármacos cuando se administra un contraste yodado.

Contrastes y fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central

La angiografía cerebral puede disminuir el umbral del efecto de los fármacos antipsicóticos (como las fenotiacinas y los tioxantenos), los antidepresivos tricíclicos, las butirofenonas, la prometacina y las anfetaminas. Se ha sugerido la posibilidad de suspender estos tratamientos de 48 horas antes a 24 horas después de la prueba, aunque esta práctica no está exenta de riesgos y parece innecesaria si el contraste administrado es no iónico.

Fármacos que potencian los efectos del contraste sobre el corazón

Los fármacos antagonistas del calcio impiden la entrada de calcio en la célula dando lugar a una vasodilatación y a efectos inotrópicos negativos en el miocardio. Los pacientes que toman estos fármacos pueden desarrollar hipotensión tras una ventriculografía cardíaca con contrastes hiperosmolares, pues éstos inducen también una vasodilatación periférica y tienen efectos inotrópicos negativos en el corazón. Estos efectos no son tan significativos con los contrastes no iónicos de baja osmolaridad, que son menos vasoactivos y sus efectos inotrópicos negativos sobre el miocardio mínimos, especialmente con una inyección periférica. Estudios experimentales en ratas sugieren la existencia de un sinergismo lesivo entre los contrastes hiperosmolares y la digital, pero no hay evidencias en humanos.

Efectos del contraste en estudios de medicina nuclear

Los contrastes yodados reducen la captación del trazador usado en las gammagrafías tiroideas (radioyodo) y también interfieren en el uso terapéutico del yodo radiactivo. Este efecto está provocado por la presencia

de yodo libre en la solución de contraste radiológico. Es necesario esperar unas ocho semanas entre el estudio radiológico con contrastes yodados y la realización de la prueba diagnóstica o el tratamiento con isótopos del yodo. La administración de un contraste yodado tras la inyección de un isótopo radiactivo puede interferir en la distribución del radiofármaco en una gammagrafía ósea. Se han observado aumento de la captación del trazador por los riñones y el hígado y disminución de la captación por el hueso. Este resultado espurio puede deberse al efecto diurético del contraste yodado, que aumenta la eliminación del isótopo por la orina, con menor depósito del mismo en el esqueleto. La administración de contraste también puede interferir en los estudios gammagráficos con hematíes marcados por mecanismos no totalmente aclarados. Esta exploración debe posponerse al menos 24 horas tras la inyección del contraste yodado.

Mezcla del contraste y otros fármacos

No debe mezclarse el contraste yodado con otros medicamentos antes de su uso intravascular, pues se puede modificar la estabilidad de los preparados. Tampoco es recomendable inyectar otros fármacos por el mismo acceso venoso que el contraste y, si se emplea la misma vía, es mejor limpiarla antes con suero salino.

Efectos del contraste en pruebas bioquímicas

El contraste yodado puede alterar los resultados de las pruebas de coagulación, que no deben realizarse hasta 6 horas después de la administración del mismo. También pueden existir falsos positivos en la detección de proteínas en la orina, por lo que una proteinuria debe interpretarse con cautela en las primeras 24 horas tras la inyección de un contraste yodado. Los contrastes yodados pueden interferir en la determinación de bilirrubina, cobre, hierro, fosfato y proteínas en la sangre.

Algunos de los contrastes de RM, como la gadodiamida y la gadoversetamida, pueden también alterar determinaciones bioquímicas, como la aparición de una falsa hipocalcemia analítica, sobre todo cuando se utilizan dosis de 0,2 mmol/kg o mayores en pacientes con insuficiencia renal. Estos contrastes interfieren en la medición del calcio con determinados métodos. Así, es mejor realizar las pruebas bioquímicas antes o al menos 24 horas tras la administración del contraste en pacientes con alteración de la función renal. Esta interferencia analítica se produce en el tubo de ensayo y se debe a que son moléculas lineales no iónicas que liberan más Gd^{3+} y este ión se une a reactivos utilizados en la determinación colorimétrica por los que tiene más afinidad. También puede influir el exceso de quelante presente en algunos preparados. Como norma general debe recomendarse registrar en la historia del paciente la fecha y hora de administración de los medios de contraste, posponer las determinaciones bioquímicas 24 horas (o más si hay insuficiencia renal) si es posible y, si no, interpretar con precaución algunas alteraciones analíticas.

EL TIROIDES Y LOS CONTRASTES YODADOS

El efecto sobre la glándula tiroidea se debe al yodo libre presente en todos los contrastes yodados inyectables, aunque se encuentre en concentraciones muy pequeñas^{1, 68}. Para un contraste hidrosoluble con 300 mg/ml, la concentración de yodo libre no debe exceder de 50 $\mu\text{g/ml}$ en origen o de 90 $\mu\text{g/ml}$ tras cinco años de almacenamiento y, en la mayor parte de los preparados, la cifra real es 10 veces menor. Aun así, en una dosis de 100 a 200 ml de contraste la cifra de yodo libre inyectada es mucho mayor que la ingesta diaria recomendada, unos 150 μg .

Además, se ha demostrado que las moléculas de contraste yodado pueden liberar algo de yodo en el cuerpo, por lo que la cantidad de yodo libre que absorbe el organismo depende también del tiempo que el con-

traste esté circulando en el torrente sanguíneo. Los contrastes colangiográficos permanecen más tiempo en el organismo, por lo que sus efectos sobre la glándula tiroidea pueden ser más marcados y persistir durante más tiempo.

El hipertiroidismo inducido por el yodo es una entidad que ocurre en pacientes con alteración tiroidea previa, sobre todo con enfermedad de Graves o con un bocio multinodular, especialmente en lugares donde la ingesta de yodo es baja. En esas áreas se ha publicado una incidencia del hipertiroidismo secundario al yodo de hasta el 1,7%. La mayoría de los pacientes que desarrollaron tirotoxicosis tenían un bocio multinodular y muchos eran clínicamente eutiroides con anterioridad.

En las tres semanas siguientes a la administración de un contraste yodado no se observan cambios en los niveles de T4 total en sujetos sanos, aunque existe un pequeño descenso de T4 y T3 libres seguido de un aumento posterior. También se aprecia una reducción seguida rápidamente de un ascenso de la TSH. Sin embargo, en pacientes ancianos la administración de contraste puede producir un hipertiroidismo subclínico con un aumento de la T4 libre y un descenso de la TSH hasta ocho semanas tras la inyección⁶⁹. Se cree que esto es debido a que en este grupo de edad es frecuente la presencia de nódulos autónomos en la glándula tiroidea no diagnosticados previamente.

Esta reacción adversa es, en la mayoría de los casos, autolimitada. Sin embargo, en presencia de factores de riesgo (enfermedad de Graves, bocio multinodular o nódulos autónomos, especialmente en ancianos y áreas con déficit dietético de yodo), el yodo puede dar lugar a tirotoxicosis clínicamente manifiesta. Este hipertiroidismo franco ocurre con más frecuencia en ancianos que en pacientes jóvenes. Clínicamente no se diferencia de otras formas de tirotoxicosis (pérdida de peso, nerviosismo, fatigabilidad y palpitaciones). Los síntomas más importantes son los cardiovasculares, que pueden agravar enfermedades preexistentes y poner en peligro la vida del paciente.

La prevención de la tirotoxicosis secundaria al contraste es importante en los pacientes con riesgo alto porque el efecto de los fármacos anti-tiroideos disminuye cuando hay niveles altos de yodo libre en la sangre. En pacientes con factores de riesgo sólo se debe administrar contraste yodado si la indicación clínica es importante y tras considerar otras alternativas diagnósticas. No deben administrarse medios de contraste yodados a pacientes con hipertiroidismo manifiesto.

Los pacientes con riesgo de hipertiroidismo deben ser controlados por un endocrinólogo después de la inyección del contraste yodado. En determinados pacientes de alto riesgo (p. ej., con cardiopatía) puede ser útil un tratamiento profiláctico previo a la administración del contraste. En pacientes de riesgo no se deben utilizar contrastes yodados colangiográficos, aunque ya de por sí su uso actual es prácticamente nulo.

Como se ha señalado previamente, los contrastes yodados interfieren con la gammagrafía tiroidea y con el tratamiento con yodo radiactivo.

CONTRASTES EN PACIENTES CON TUMORES PRODUCTORES DE CATECOLAMINAS

Los pacientes con datos clínicos y bioquímicos de sospecha de un tumor productor de catecolaminas (feocromocitoma o paraganglioma) suelen estar tratados con bloqueantes α y β adrenérgicos por vía oral. Este tratamiento es suficiente para poder practicarles estudios radiográficos con contrastes yodados no iónicos o con Gd por vía intravenosa. Si hace falta un estudio angiográfico con inyección intraarterial de contraste, se recomienda un bloqueo α adicional por vía intravenosa, para el que es necesario monitorización. No se recomienda utilizar contrastes yodados iónicos¹.

CONTRASTES PARA LA RESONANCIA MAGNÉTICA CON GADOLINIO DE DISTRIBUCIÓN EXTRACELULAR NO ESPECÍFICA

La gran mayoría de los medios de contraste que se usan en la RM son fármacos con un átomo de Gd en su molécula y que se distribuyen por el espacio extracelular de forma similar a los contrastes yodados de uso intravascular. La incidencia de algún efecto adverso al administrar por vía intravenosa uno de estos contrastes es de aproximadamente el 1% y en todas las series inferior al 5%^{41, 70, 71}. Con mucho, los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, el dolor de cabeza y los vómitos.

Se han publicado casos de reacciones locales en el lugar de la inyección (dolor, calor, edema o quemazón y raramente linfangitis regional o flebitis). Las reacciones más generalizadas son menos específicas, como dolor de cabeza o torácico, sensación febril, fatiga, artralgias, espasticidad, astenia, sofocos, debilidad, picores, ojos llorosos y sensación de frío generalizada. En los estudios de seguridad de estos contrastes también se han descrito ocasionalmente síntomas cardiovasculares (hipo o hipertensión y cambios inespecíficos en el electrocardiograma), gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, sialorrea, diarrea, picores y/o edema de la lengua, gingivitis y boca seca), neurológicos (cefalea, ansiedad, síncope, temblores, ataxia, alteraciones de la personalidad, alteración del nivel de consciencia, somnolencia, tinnitus, conjuntivitis, lagrimeo, irritación ocular y crisis comiciales), respiratorios (irritación de garganta, rinorrea y rinitis, disnea y tos) y dermatológicos (*rash*, prurito, urticaria, eritema, mialgias, decoloración de la piel, sudoración e hinchazón de las extremidades y de los dedos). Todos estos efectos son muy infrecuentes y en ocasiones su relación causal con la administración del contraste es dudosa.

Administrados a las dosis habituales (normalmente 0,1 mmol/kg de peso y hasta 0,3 mmol/kg), los quelatos de Gd de distribución extracelular no producen una disminución de la función renal, incluso en pacientes con nefropatía previa^{41, 42}. Sin embargo, hay que hacer notar que, al ser todos fármacos de eliminación preferentemente renal, los fabricantes señalan advertencias o medidas restrictivas para su uso en pacientes con insuficiencia renal grave. Son por ello unos contrastes muy seguros, pero también se han descrito reacciones anafilácticas graves o muy graves asociadas a estos contrastes, con una incidencia descrita entre 1:100.000 y 1:500.000 inyecciones intravenosa^{70, 71}. Por lo tanto, al administrar un contraste con Gd, debemos estar preparados para diagnosticar y tratar reacciones generalizadas de la misma forma que cuando utilizamos un contraste yodado, aunque su incidencia sea mucho menor.

El Gd libre en el plasma es bastante tóxico, por lo que en los contrastes se administra unido a otras moléculas (quelantes) que reducen su toxicidad. Otros metales libres presentes en el organismo, como el cobre y el zinc, aunque también el calcio y el hierro, tienen afinidad por estas estructuras moleculares y pueden desplazar al Gd, aumentando así la concentración de este ión libre en el organismo. No obstante, en pacientes con una función renal normal, la tasa de disociación es más lenta que la de aclaramiento, lo que previene la acumulación de Gd libre y su toxicidad. Así, la administración segura de compuestos de Gd en pacientes con niveles elevados de cobre (enfermedad de Wilson) o de zinc dependerá de la tasa de filtración glomerular y del aclaramiento renal del fármaco, así como de los niveles de cobre o zinc libre en el plasma de estos pacientes. También puede influir la estructura molecular del quelante; parece que en las moléculas cíclicas la unión al Gd es más estable que en las lineales, especialmente las no iónicas. Algunos fármacos tienen un exceso de quelante para prevenir la presencia de Gd libre.

Recientemente se han descrito algunos casos de fibrosis sistémica nefrogénica asociados al uso de algunos de estos contrastes con Gd^{72, 73}. Se trata de una enfermedad de la piel que también puede afectar a otros órganos descrita por primera vez en el año 2000. En un 5% de los casos puede ser rápidamente progresiva e incluso causar la muerte al paciente. Descrita sólo en pacientes con insuficiencia renal importante y hasta la fecha en más de 230 casos, hay un antecedente de uso de contrastes con Gd: gadodiamida en la gran mayoría y también algunos casos asociados a gadoversetamida o a gadopentato de dimeglumina, principalmente. Se ha encontrado Gd en las biopsias de los tejidos de los enfermos. En el primer trimestre de 2007 las autoridades que regulan el uso de medicamentos en Europa y en concreto en España han emitido documentos en los que se contraindica el uso de gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m² de superficie corporal) o trasplante hepático. Si en un paciente con insuficiencia renal importante se plantea utilizar otro de los contrastes con Gd, incluidos los que no se han asociado hasta el momento a casos de fibrosis sistémica nefrogénica, se recomienda una evaluación individual del riesgo frente al beneficio de la prueba. El paciente debe ser informado, debe utilizarse la menor dosis posible y, si hace falta repetir el estudio con Gd, es mejor retrasarlo una semana para evitar su acumulación. Dializar al paciente, aunque reduce el tiempo de permanencia del fármaco, no se ha demostrado eficaz para evitar la fibrosis sistémica nefrogénica.

MEDIOS DE CONTRASTE EMPLEADOS EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA HEPÁTICA

Aunque los contrastes de Gd de distribución extracelular no específica son también los más utilizados para el estudio del hígado mediante RM, cada vez se usan más los contrastes de distribución mixta y los intracelulares, que pueden ser útiles para detectar y caracterizar mejor las lesiones hepáticas⁷⁴⁻⁷⁸. Estos agentes ofrecen ventajas adicionales, como su permanencia durante mayor tiempo en el hígado, lo que da la posibilidad de adquirir imágenes durante más tiempo tras la administración del contraste y de que la captación hepática sea más específica. Se incluyen en este grupo las partículas de óxido de hierro superparamagnético, las preparaciones con manganeso (mangafodipir trisodio o Mn-DPDP) y los contrastes basados en el Gd (gadobenato dimeglumina o Gd-BOPTA y gadoxetato o Gd-EOB-DTPA). Estos últimos combinan, en mayor o menor medida, las propiedades farmacocinéticas de un contraste extracelular convencional con las de un agente específico para el hígado.

Aunque existe preocupación por la seguridad de estos fármacos por su mayor unión a las proteínas, la penetración en el interior de las células y el mayor tiempo de permanencia en el hígado, estos contrastes han demostrado que son seguros y adecuadamente tolerados en su uso clínico. Aunque la incidencia de efectos adversos de los contrastes específicos para el hígado parece ser mayor que la de los agentes con Gd extracelulares^{79, 80}, no hay estudios clínicos aleatorizados que prueben esa diferencia.

Las reacciones adversas documentadas son similares a las observadas con otros tipos de contraste (náuseas, vómitos, urticaria, sarpullido y reacciones anafilactoides generalizadas)^{78, 79, 81-83}; son en su mayoría leves y autolimitadas. Las reacciones que ponen en peligro la vida del paciente son muy raras. El dolor lumbar intenso es el efecto secundario específico de los óxidos de hierro superparamagnéticos publicado con más frecuencia⁷⁷ y suele revertir al interrumpir la inyección intravenosa del fármaco o hacerla más lenta.

No se deben administrar estos fármacos en caso de alergia conocida a alguno de sus componentes: hierro o dextranos parenterales en el caso de los óxidos de hierro, manganeso o Gd. También son contraindicaciones para la administración de medios de contraste basados en el manganeso el embarazo, la lactancia o la insuficiencia hepática impor-

tante, ya que la eliminación de este contraste es fundamentalmente hepatobiliar. Asimismo debe tenerse precaución con el manganeso en pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca, ya que el manganeso puede actuar como un antagonista del calcio y afectar a la contractilidad del corazón.

Es necesaria una especial precaución si se decide administrar óxidos de hierro a pacientes con hemosiderosis o hemocromatosis, pues agravan la sobrecarga de hierro. En pacientes que tengan fallo renal e insuficiencia hepática hay que tener precaución con los medios de contraste con Gd con elevada captación por los hepatocitos y excreción biliar (ácido gadoxético). No hay estudios suficientes que avalen la seguridad del uso de estos contrastes de distribución intracelular en niños.

CONTRASTES EMPLEADOS EN LA ECOGRAFÍA

Los agentes de contraste empleados en la ecografía están formados por microesferas rellenas de gas con un diámetro medio menor que el de un eritrocito. Pueden clasificarse según la concentración de las partículas, su tamaño, el volumen de gas, el tipo de gas o los aditivos empleados⁸⁴.

La mayoría de los efectos adversos observados con estos agentes se relacionan con el fenómeno de la cavitación, que se refiere al crecimiento y colapso por implosión de las microesferas. La implosión provoca grandes cambios en la presión y la temperatura en la proximidad de estas esferas.

Estudios *in vitro* han demostrado que estos contrastes pueden causar hemólisis y agregación plaquetaria⁸⁵. La cantidad de hemólisis parece correlacionarse con el número de microesferas presentes y la presión acústica ejercida por los ultrasonidos en la sangre y varía con el tipo de contraste. Existe una clara diferencia entre especies animales en la forma de reacción de los pulmones a los contrastes ecográficos y también en la tolerancia a estos agentes. En un estudio con ratas se apreciaron arritmias tras la administración del contraste y la realización de la prueba ecográfica⁸⁶. Se ha visto disrupción de la barrera hematoencefálica en ratas. La combinación de contraste ecográfico y energía ultrasónica puede dañar las células endoteliales y las vénulas y los capilares del mesenterio en roedores.

Sin embargo, las reacciones adversas observadas en animales no se han reflejado en la práctica clínica en seres humanos, a pesar de una extensa investigación⁸⁷. Las microburbujas son tan pequeñas que la obstrucción en los capilares no parece ser un problema y los efectos de la cavitación no se han visto en el hombre. El contenido de galactosa de algunos agentes y el contenido en proteínas en otros se han considerado las causas potenciales de los efectos adversos detectados.

Los efectos adversos son raros, normalmente transitorios y leves⁸⁸. Los observados con más frecuencia son los mismos que para otros tipos de contraste (cefalea y sensación de calor). Son más raros náuseas y vómitos, escalofríos y fiebre, alteración del gusto, disfonía y dolor torácico^{88,89}. Las reacciones de tipo alérgico también son infrecuentes⁸⁸. Se han observado contracciones ventriculares prematuras durante la adquisición de imágenes cardíacas tras la administración de contraste ecográfico⁹⁰. Se ha recomendado evitar las terapias por ultrasonidos y la litotricia (que emplean ondas mecánicas de alta energía) en las 24 horas siguientes a la administración de un medio de contraste ecográfico⁹¹. El Comité Europeo para la Seguridad de la Ecografía Médica recomienda el empleo de contraste ecográfico sólo si existe una indicación clínica y la relación entre riesgo y beneficio se evalúa cuidadosamente. Hay que tener en cuenta que los contrastes ecográficos son relativamente nuevos y que tardarán varios años en documentarse de forma completa sus posibles efectos adversos. Tampoco está claro si la seguridad de los diferentes medios de contraste ecográfico comercializados es similar o existen diferencias significativas entre ellos.

CONCLUSIÓN

Los medios de contrastes son, con mucho, los medicamentos más recetados por los médicos radiólogos. Aunque son fármacos muy seguros, su administración no está exenta de riesgo, por lo que debemos conocer las peculiaridades de cada una de las moléculas, sus posibles efectos secundarios y tener una formación adecuada para su tratamiento. De esa forma podremos informar a nuestros pacientes y a los médicos que los remiten de la utilidad y de los riesgos que el uso de un medio de contraste tiene en cada exploración radiológica concreta, podremos prevenir las reacciones adversas identificando a los pacientes con mayor riesgo, reconoceremos las reacciones a los contrastes que se producen y estaremos preparados para tratarlas de forma rápida y adecuada.

RESUMEN

Los medios de contraste son los fármacos que los radiólogos administramos de forma más habitual a nuestros pacientes. Además de las indicaciones, dosis y formas de administración, debemos conocer sus efectos secundarios, aun los infrecuentes, las posibles interacciones con otros fármacos y en qué pacientes pueden estar contraindicados.

En este capítulo se revisan los efectos adversos de estos fármacos, con más énfasis en los contrastes yodados de administración intravascular, que son los más usados. Se describen las reacciones generalizadas, agudas y tardías, que pueden aparecer en algunos pacientes tras la inyección del contraste. Estas reacciones son difícilmente predecibles y su gravedad no depende de la dosis, por lo que siempre debemos estar preparados para diagnosticarlas y tratarlas.

También se revisa la toxicidad de los contrastes yodados sobre distintos órganos, de forma especial sobre los riñones. La nefrotoxicidad de estos fármacos es una causa importante de insuficiencia renal y se describen los factores que la condicionan y qué medidas se pueden tomar para disminuir la incidencia de nefropatía.

Hay pacientes que por la enfermedad o por sus tratamientos tienen mayor riesgo de sufrir efectos secundarios con los contrastes, por lo que pueden ser necesarias precauciones adicionales, lo que también sucede en las mujeres embarazadas o durante la lactancia.

También pueden existir complicaciones locales durante la administración; la más frecuente es la extravasación del fármaco.

De forma más breve, se describen los efectos secundarios que pueden aparecer tras la administración de los diferentes medios de contraste utilizados en la RM y los que se emplean en algunos estudios ecográficos.

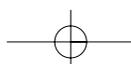
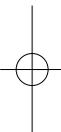
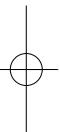
BIBLIOGRAFÍA

1. European Society of Urogenital Radiology (ESUR)-Guidelines on Contrast Media. Versión 6.0. En: http://www.esur.org/ESUR_Guidelines_NEW6.0.html. Consultado el 12 de abril de 2007.
2. Thomsen HS, Morcos SK; and Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Management of acute adverse reactions to contrast media. *Eur Radiol.* 2004; 14: 476-481.
3. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matura K. Adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media. *Radiology.* 1990; 175: 621-628.
4. Lesser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology.* 1997; 203: 605-610 (corrección de errores en 203. p. 876).
5. The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003; 12: 192-202.
6. Morcos SK. Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding. *Br J Radiol.* 2005; 78: 683-693.

126 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

7. Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, y cols. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol.* 2003; 13: 181-184.
8. Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media. *Radiology.* 1992; 183: 737-740.
9. Mortelé KJ, Oliva MR, Ondategui S, y cols. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: Evaluation of safety in a large urban teaching hospital. *Am J Roentgenol.* 2005; 185: 31-34.
10. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JM. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *Am J Roentgenol.* 2001; 176: 1385-1388.
11. Schild HH, Kuhl CK, Hübner-Steiner U, y cols. Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: A prospective randomized controlled trial. *Radiology.* 2006; 240: 56-64.
12. Choyke PL, Miller DL, Lotze MT, y cols. Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy. *Radiology.* 1992; 183: 1111-1114.
13. Yasuda R, Munechika H. Delayed adverse reactions to non-ionic monomeric contrast-enhanced media. *Invest Radiol.* 1998; 33: 1-5.
14. Watanabe H, Sueki H, Nakada T, y cols. Multiple fixed drug eruption caused by iomeprol (Iomeron), a non-ionic contrast medium. *Dermatology.* 1999; 198: 291-294.
15. Beyer-Enke SA, Zeitler E. Late adverse reactions to non-ionic contrast media: a cohort analytic study. *Eur Radiol.* 1993; 3: 237-241.
16. Morcos SK, Thomsen HS, Exley CM; Members of Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media: interactions with other drugs and clinical tests. *Eur Radiol.* 2005; 15: 1463-1468.
17. Franson SG, Stenport G, Andersson M. Immediate and late adverse reactions in coronary angiography. A comparison between iodixanol and ioxaglate. *Acta Radiol.* 1996; 37: 218-222.
18. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW; Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Prevention of generalized reactions to contrast media: A consensus report and guidelines. *Eur Radiol.* 2001; 11: 1720-1728.
19. Dewachter P, Tréchet P, Mouton-Faivre C. «Allergie à l'iode»: le point sur la question. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005; 24: 40-52.
20. Tramèr M, Von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ.* 2006; 333: 675.
21. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Brit J Rad.* 2003; 76: 513-518.
22. Elicker BM, Cypel YS, Weinreb JC. IV contrast administration for CT: A survey of practices for the screening and prevention of contrast nephropathy. *Am J Roentgenol.* 2006; 186: 1651-1658.
23. Mathew R, Haque K, Wootthipoom W. Acute renal failure induced by contrast medium: steps towards prevention. *BMJ.* 2006; 333: 539-540.
24. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1542-1550.
25. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am J Roentgenol.* 2004; 183: 1673-1689.
26. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993; 188: 171-178.
27. Aspelin P, Aubry P, Berg KJ, y cols. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003; 348: 491-498.
28. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol.* 1999; 72: 701-703.
29. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology.* 1992; 183: 519-521.
30. Gracia S, Montañés R, Bover J, y cols. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología.* 2006; 26: 658-665.
31. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten D. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology.* 2000; 216: 481-484.
32. Olsen JC, Salomon B. Utility of the creatinine prior to intravenous contrast studies in the emergency department. *J Emerg Med.* 1996; 14: 543-546.
33. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med.* 2006; 354: 379-386.
34. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, y cols. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 2328-2334.
35. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnülle P, Van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet.* 2003; 362: 598-603.
36. Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000; 343: 180-184.
37. Briguori C, Colombo A, Violante A, y cols. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J.* 2004; 25: 206-211.
38. Durham JD, Caputo C, Dokko J, y cols. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* 2002; 62: 2202-2207.
39. Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S, y cols. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography: a randomized control trial and review of the current literature. *Eur Heart J.* 2004; 25: 212-218.
40. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA; Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Dialysis and contrast media. *Eur Radiol.* 2002; 12: 3026-3030.
41. Thomsen HS, Almen T, Morcos SK; Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Gadolinium-containing contrast media for radiographic examination: a position paper. *Eur Radiol.* 2002; 12: 2600-2605.
42. Rofsky NM, Weinreb JC, Bosniak MA, Libes RB, Birnbaum BA. Renal lesion characterization with gadolinium-enhanced MR imaging: efficacy and safety in patients with renal insufficiency. *Radiology.* 1991; 180: 85-89.
43. Rieger J, Sitter T, Toepfer M, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Schiffel H. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 824-828.
44. Erley CM, Bader BD, Berger ED, y cols. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotemic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2526-2531.
45. Morcos SK. Gadolinium-based contrast media for multi-detector row spiral CT pulmonary angiography in patients with renal insufficiency. *Radiology.* 2006; 238: 1077.
46. Velden J, Milz P, Winkler, y cols. Nonionic contrast neurotoxicity after coronary angiography mimicking subarachnoid hemorrhage. *Eur Neurol.* 2003; 49: 249-251.
47. Wible JH, Barco SJ, Scherrer DE, y cols. Neurotoxicity of non-ionic X-ray contrast media after intracisternal administration in rats. *Eur J Radiol.* 1995; 19: 206-211.
48. Klow NE, Jacobsen EA, Refsum H. Cardioangiography and the hemodynamic effects of iodixanol. *Acta Radiol Suppl.* 1995; 399: 93-99.
49. Cohan RH, Ellis JH, Garner WL. Extravasation of radiographic contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Radiology.* 1996; 200: 593-604.
50. Federle MP, Chang PJ, Confer S, Ozgun B. Frequency and effects of extravasation of ionic and nonionic CT contrast media during rapid bolus injection. *Radiology.* 1998; 206: 637-640.
51. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *Am J Roentgenol.* 2001; 176: 1385-1388.
52. Siström CL, Gay SB, Peffley L. Extravasation of iopamidol and iohexol during contrast-enhanced CT: report of 28 cases. *Radiology.* 1991; 176: 65-67.
53. Bellin MF, Jakobsen JA, Tomassin I, Thomsen HS, Morcos SK; Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast medium extravasation injury: guidelines for prevention and management. *Eur Radiol.* 2002; 12: 2807-2812.
54. Cohan RH, Dunnick NR, Leder RA, Baker ME. Extravasation of nonionic contrast media: efficacy of conservative treatment. *Radiology.* 1990; 174: 65-67.
55. Miles SG, Rasmussen JF, Litwiller T. Safe use of an intravenous power injector for CT: experience and protocol. *Radiology.* 1990; 176: 69-70.
56. Jacobs JE, Birnbaum BA, Langlotz CP. Contrast media reactions and extravasation: relationship to intravenous injection rates. *Radiology.* 1998; 209: 411-416.

57. Pond GD, Dorr RT, McAleese KA. Skin ulceration from extravasation of low-osmolar contrast medium: a complication of automation. *Am J Roentgenol.* 1992; 158: 915-916.
58. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol.* 2005; 15: 1234-1240.
59. Marcos HB, Semelka RC, Worowattanukul S. Normal placenta: gadolinium-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology.* 1997; 205: 493-496.
60. Nelson JA, Livingston GK, Moon RG. Mutagenic evaluation of radiographic contrast media. *Invest Radiol.* 1982; 17: 183-185.
61. Norman A, Cochran ST, Sayre JW. Meta-analysis of increases in micronuclei in peripheral blood lymphocytes after angiography or excretory urography. *Radiat Res.* 2001; 15: 740-743.
62. Rofsky NM, Pizzarello DJ, Weinreb JC, Ambrosino MM, Rosenberg C. Effect on fetal mouse development of exposure to MR imaging and gadopentetate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging.* 1994; 4: 805-807.
63. Morisetti A, Bussi S, Tirone P, De Haen C. Toxicological safety evaluation of gadobenate dimeglumine 0.5 M solution for injection (Multihance), a new magnetic resonance imaging contrast medium. *J Comput Assist Tomogr.* 1999; 23: S207-S217.
64. Okuda Y, Sagami F, Tirone P, Morisetti A, Bussi S, Masters RE. Reproductive and developmental toxicity study of gadobenate dimeglumine formulation (E7155) (3) Study of embryo-fetal toxicity in rabbits by intravenous administration. *J Toxicol Sci.* 1999; 24: S79-S87.
65. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium periconceptual exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86: 99-101.
66. Kubik-Huch RA, Gottstein Alama NM, Frenzel T, y cols. Gadopentetate dimeglumine excretion into human breast milk during lactation. *Radiology.* 2000; 216: 555-558.
67. Schmiedl U, Maravilla KR, Gerlach R, Dowling CA. Excretion of gadopentetate dimeglumine in human breast milk. *Am J Roentgenol.* 1990; 154: 1305-1306.
68. Van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK; Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol.* 2004; 14: 902-907.
69. Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, Tam M, Martin FIR. A prospective study of the effect of ionic media on thyroid function. *Thyroid.* 1996; 6: 107-110.
70. Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging.* 1999; 10: 477-484.
71. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media gadolinium chelates. *Br J Radiol.* 2006; 79: 368-371.
72. Thomsen HS, Morcos SK, Dawson P. Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Clin Radiol.* 2006; 61: 905-906.
73. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why Radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol.* 2007; 188: 1-7.
74. Bellin MF, Webb JA, Van Der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Safety of MR liver specific contrast media. *Eur Radiol.* 2004; 15: 1607-1614.
75. Bluemke DA, Weber TM, Rubin D, y cols. Hepatic MR imaging with ferumoxides: multicenter study of safety and effectiveness of direct injection protocol. *Radiology.* 2003; 228: 457-464.
76. Marti-Bonmati L, Fog AF, Op de Beeck B, Kane P, Fagertun H. Safety and efficacy of mangafodipir trisodium in patients with liver lesions and cirrhosis. *Eur Radiol.* 2003; 13: 1685-1692.
77. Ros PR, Freeny PC, Harms SE, y cols. Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *Radiology.* 1995; 196: 481-488.
78. Kopp AF, Laniado M, Dammann F, y cols. MR imaging of the liver with Resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties. *Radiology.* 1997; 204: 749-756.
79. Bellin MF, Vasile M, Morel-Precetti S. Currently used non-specific extracellular MR contrast media. *Eur Radiol.* 2003; 13: 2688-2698.
80. Bellin MF, Zaim S, Auberton E, y cols. Liver metastases: safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. *Radiology.* 1994; 193: 657-663.
81. Reimer P, Balzer T. Ferucarbotran (Resovist), a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. *Eur Radiol.* 2003; 13: 1266-1276.
82. Hamm B, Kirchin M, Pirovano G, Spinazzi A. Clinical utility and safety of MultiHance in magnetic resonance imaging of liver cancer: results of multicenter studies in Europe and the USA. *J Comput Assist Tomogr.* 1999; 23: S53-S60.
83. Caudana R, Morana G, Pirovano GP, y cols. Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypropionictetraacetate (BOPTA)-preliminary results of phase II clinical application. *Radiology.* 1996; 199: 513-520.
84. Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol.* 2005; 15: 941-945.
85. Poliachik SL, Chandler WL, Mourad PD, y cols. Effect of high-intensity focused ultrasound on whole blood with and without microbubble contrast agent. *Ultrasound Med Biol.* 1999; 25: 991-998.
86. Zachary JF, Hartleben SA, Frizzell LA, O'Brien WD Jr. Arrhythmias in rat hearts exposed to pulsed ultrasound after intravenous injection of a contrast agent. *J Ultrasound Med.* 2002; 21: 1347-1356.
87. Robbin ML, Eisenfeld AJ, EchoGen Contrast Ultrasound Study Group. Perfloranapent emulsion: a US contrast agent for diagnostic radiology: multicenter, double-blind comparison with a placebo. *Radiology.* 1998; 207: 717-722.
88. Correas J-M, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Hélénon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol.* 2001; 11: 1316-1328.
89. Claudon M, Pouin PF, Baxter G, Ohban T, Maniez Devos D. Renal arteries in patients at risk of renal arterial stenosis: multicenter evaluation of the echo-enhancer SH U 508A at color and spectral Doppler US. *Levovist Renal Artery Stenosis Study Group.* *Radiology.* 2000; 214: 739-746.
90. Van der Wouw PA, Brauns AC, Bailey SE, Powers JE, Wilde AA. Premature ventricular contractions during triggered imaging with ultrasound contrast. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13: 288-294.
91. Brayman AA, Miller MW. Acoustic cavitation nuclei survive the apparent ultrasonic destruction of Albunex microspheres. *Ultrasound Med Biol.* 1997; 23: 793-796.



12

Responsabilidad legal del radiólogo

Ángel Morales Santos, Juan Vieito Fuentes y Isabel González Álvarez

INTRODUCCIÓN

La responsabilidad jurídica derivada del ejercicio profesional es una fuente de preocupación de los radiólogos, inquietud originada por el constante incremento de las reclamaciones judiciales. La responsabilidad profesional es un terreno jurídico de singular complejidad y dinamismo, en constante desarrollo tanto teórico como práctico.

En nuestra especialidad existen problemas doctrinales todavía sin despejar, como la naturaleza del acto radiológico (de medios, de resultado y de seguridad), la existencia de responsabilidad objetiva (sin culpa), el régimen de responsabilidad (aquiliana o contractual) y el patrón de la delegación de funciones. Todo ello ha contribuido a generar una sensación de inseguridad, agravada por el natural desconocimiento de estos conceptos y de las categorías jurídicas por parte de los radiólogos y la existencia de una racionalidad diferente entre los facultativos y los profesionales del Derecho.

La administración de un medio de contraste es un procedimiento de alta seguridad debido a la escasísima tasa de efectos adversos por unidades de actividad. No obstante, sigue siendo un motivo de inquietud para los radiólogos.

Los objetivos planteados en este capítulo son:

- Dar a conocer a los radiólogos las nociones básicas sobre la responsabilidad legal.
- Caracterizar el acto radiológico desde el punto de vista jurídico.
- Analizar los problemas de aplicación práctica y las formas de incurrir en responsabilidad por sucesos adversos originados tras la utilización de los medios de contraste.

CONCEPTO DE RESPONSABILIDAD LEGAL: ¿QUÉ DEBE CONOCER EL RADIÓLOGO?

Sentido amplio: la responsabilidad en general

La noción de responsabilidad¹ nace en el Derecho Romano y fue sintetizada en el siguiente principio: *Alterum non laedere*, es decir, no dañar al otro. Desde el punto de vista jurídico, el término «responsabilidad» significa obligación de responder por nuestros actos cuando han ocasionado un daño. De hecho, el origen etimológico de la palabra respon-

sabilidad procede del verbo latino *respondere*, que significa responder. En otras palabras: hay responsabilidad cada vez que un sujeto de Derecho está obligado a reparar (responder) por el daño sufrido por otro.

Sentido estricto: la responsabilidad profesional del radiólogo

Se entiende por «responsabilidad profesional»² del radiólogo la obligación de reparar o compensar los daños producidos cuando derivan de la materialización del acto radiológico. No existe un régimen de responsabilidad particular o diferente de los radiólogos respecto al resto de otros profesionales sanitarios. No obstante, las formas de incurrir en responsabilidad por hechos derivados por el ejercicio de la Radiología deben ser objeto de estudio particularizado.

El campo de la responsabilidad profesional tiene tres vertientes: responsabilidad civil, penal y administrativa.

Responsabilidad civil

La responsabilidad civil³ consiste en la asunción de las consecuencias de un daño, normalmente traducidas en una estimación económica (indemnización). El art. 1.902 del Código Civil dice: «el que por acción u omisión causa daño a otro está obligado a reparar el daño causado».

Elementos

Toda hipótesis de responsabilidad civil derivada de un acto radiológico presupone la existencia de⁴:

- Un daño efectivo. La conducta que se reprocha al radiólogo siempre debe causar un daño efectivo y cuantificable, entendiéndose por tal cualquier menoscabo de tipo físico, psíquico o moral.
- Una culpa. Supone la existencia de «falta del debido cuidado», que en términos jurídicos genéricos sería apartarse de «toda la diligencia de un buen padre de familia» y aplicado a la actividad radiológica implica una acción u omisión no ajustada a la *lex artis* y causada por negligencia, ignorancia o impericia.
- Un nexo causal. El daño referido debe ser consecuencia de la culpa.

Tipos

Dependiendo de la necesidad de existencia de culpa y del origen contractual o no (Tabla 12.1), se pueden distinguir cuatro tipos de responsabilidad civil⁵:

TABLA 12.1
Tipos de responsabilidad civil

Requisitos	Subjetiva	Objetiva
Daño efectivo y cuantificable	Necesario	Necesario
Nexo causal. Daño efectivo originado por el acto radiológico	Necesario	Necesario
Culpa. Demostrar que se ha infringido la <i>lex artis</i>	Necesaria	No necesaria

- Responsabilidad subjetiva o con culpa. Siempre está ligada a la existencia de culpa por una acción u omisión del radiólogo. Su punto de partida es la codificación francesa, la cual sienta el principio de que no hay responsabilidad sin culpa.
- Responsabilidad objetiva o sin culpa. En ella no es necesaria la existencia de culpa. Para generar la responsabilidad, basta que se demuestre la existencia de un daño efectivo en el enfermo y la presencia de nexo causal entre el acto radiológico y el daño. El acento en este segundo modelo ya no está puesto en quién desencadena el daño, a quién hay que encontrar culpable, sino en facilitar la indemnización a la víctima, a quien se considera inocente. La doctrina de la responsabilidad objetiva surge precisamente para conseguir que, quien está en mejores condiciones de prevenir el daño y de indemnizar, así lo haga.
- Responsabilidad contractual. Supone una relación previa entre sujetos de Derecho y el incumplimiento de una obligación preexistente nacida en un contrato u otra norma jurídica.
- Responsabilidad extracontractual o aquiliana. Responde a la transgresión del deber genérico de «no dañar» (*Primum non nocere*), independientemente si existe o no un contrato previo. Su origen proviene del Derecho Romano: la *lex aquilia* consagró por primera vez la posibilidad de que el daño inferido a las cosas permitiese a su propietario reclamar una reparación equivalente al valor máximo que aquéllas adquiriesen durante los 30 días siguientes a la producción del mismo.

Responsabilidad penal

Aunque los actos ilícitos resultan en sentido amplio siempre reprobables para el ordenamiento jurídico, no todos merecen el mismo tratamiento ni una sanción similar. Hemos visto que existen actos ilícitos que tienen un carácter puramente civil. Existen otros que, por su gravedad o en atención a la lesión de bienes jurídicos fundamentales o en cuanto infringen o alteran el orden público, son considerados delitos o faltas. El ordenamiento jurídico, en consecuencia, tipifica y sanciona las conductas delictivas con medios propios y específicos, contemplados en el Código Penal⁶. La responsabilidad penal la impone el Estado y consiste en una pena que busca castigar al delincuente e intentar su reinserción para evitar que vuelva a delinquir.

Aunque la responsabilidad penal no busca resarcir o compensar a la víctima del delito, siempre lleva aparejada una responsabilidad civil dependiente y derivada del acto delictivo. En el supuesto de que el proceso penal culmine mediante sentencia condenatoria, ésta deberá pronunciarse de forma inexcusable sobre la responsabilidad civil dimanante del ilícito penal, salvo si el querellante se reservó en la propia querrela el posterior ejercicio de la acción civil a efectos de la reparación del daño producido.

Esta responsabilidad es la que más temor suscita entre los radiólogos, dado que términos como «prisión, inhabilitación o multa» son ciertamente intimidatorios. Es una de las más utilizadas, en interés no tanto de obtener una pena, sino por su rapidez procesal y mayor eficacia para conseguir las pruebas periciales y para resolver una indemnización.

Diferencia con la responsabilidad civil

Su finalidad es distinta. La responsabilidad penal sanciona, castiga (prisión, multa e inhabilitación para desempeñar la profesión), mientras que la civil repara un daño a través de la indemnización.

Su carácter es personal. La responsabilidad penal es siempre personal (radiólogo), mientras que en la civil el responsable puede ser una persona física o jurídica (el hospital, la organización).

Elementos

- Tipicidad. La ley penal definirá el hecho punible de manera inequívoca. Las acciones u omisiones imprudentes únicamente se castigarán cuando expresamente lo disponga la ley⁷.
- Antijuridicidad. Para que una conducta típica sea punible, se requiere que lesione o ponga en peligro, sin justa causa, un bien jurídico tutelado por la ley.
- Culpabilidad. Para que una conducta típica y antijurídica sea punible, debe realizarse con culpabilidad. En Derecho penal para que exista responsabilidad es requisito imprescindible, en todos los casos, probar que hubo culpabilidad. Queda proscrita toda forma de responsabilidad objetiva. Existen únicamente dos formas de culpabilidad: el dolo y la imprudencia:
 - Dolo: actúa dolosamente quien sabe lo que hace y quiere hacerlo, a la vez que prevé como seguro el resultado que desea obtener. Es una situación muy poco probable en el ámbito radiológico.
 - Imprudencia: ocurre cuando el radiólogo omite la diligencia y el cuidado elementales, que le son de obligada exigencia.

Tipos

El Código Penal distingue tres tipos de imprudencia: la imprudencia grave, la leve y la profesional. Sustituyen a la denominación anterior de «imprudencia simple e imprudencia temeraria». Normalmente las que pueden afectar al radiólogo son la imprudencia profesional y la leve (Tabla 12.2).

Imprudencia profesional

La imprudencia profesional⁸ puede deberse a la ineptitud (destreza) o ignorancia (conocimiento) de las reglas básicas de la profesión o porque, poseyéndose, no se actualizan o, aunque el radiólogo sea experto y conocedor de su profesión, porque la actuación realizada choca frontalmente y es inexcusablemente contraria a lo que era esperable y exigible de su profesionalidad. Sería la acción ejecutada sin medir ni prever sus posibles consecuencias y que expone irreflexivamente a un riesgo y provoca un daño en los pacientes que debería haberse evitado.

En la imprudencia profesional se requiere que concurren las siguientes circunstancias:

- Existencia de una acción u omisión en el ejercicio profesional.
- Incumplimiento del deber objetivo de cuidado que le es exigible al radiólogo.
- Daño al paciente debido a la conducta imprudente.
- Relación causa-efecto.

TABLA 12.2
Responsabilidad penal: código penal

Características	Delito; imprudencia profesional	Falta; imprudencia leve
¿Culpa o negligencia?	Siempre necesaria	Siempre necesaria
Daño efectivo	Siempre	Siempre
Nexo causal	Siempre	Siempre
Carácter personal	Siempre	Siempre
¿Cómo tiene que ser la acción u omisión del deber objetivo de cuidado?	Carácter grave Se omiten la diligencia y los cuidados elementales	Carácter leve Infracción de un deber de cuidado de pequeño alcance
Tipo de castigo	Prisión Inhabilitación especial para el ejercicio de la profesión	Pena de multa

— Sin dolo, pues de lo contrario estaríamos ante un delito intencional o doloso.

Imprudencia leve

Es la infracción de un deber de cuidado de pequeño alcance. En consonancia con la levedad de la acción, el Código Penal la tipifica como falta y la excluye de la persecución de oficio (por el Juez o el Ministerio Fiscal); se requiere para su castigo la previa denuncia del ofendido o de su representante legal.

La imprudencia leve se castiga con la pena de multa. Por el contrario, la imprudencia profesional se castiga con la pena de prisión e inhabilitación especial para el ejercicio de la profesión.

Responsabilidad administrativa o patrimonial de las Administraciones públicas

En el ámbito sanitario la Administración deberá responder ante el paciente de un daño derivado del funcionamiento de la asistencia sanitaria a cargo del Servicio de Salud Público correspondiente. La Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común⁹ y su reglamento¹⁰ en materia de responsabilidad patrimonial, establecen el derecho de los particulares a ser indemnizados por las Administraciones Públicas de toda lesión que sufran en cualquiera de sus bienes y derechos como consecuencia del funcionamiento de los servicios públicos. En 1998 entró en vigor la nueva ley reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa¹¹, que repercute claramente en la tramitación y el planteamiento de la responsabilidad profesional sanitaria en el sector público.

Características

La responsabilidad administrativa es (Tabla 12.3):

— Una responsabilidad objetiva. No menciona la culpa o negligencia como elemento constitutivo de la responsabilidad patrimonial. Basta demostrar el daño y el nexo causal con el mal funcionamiento de la Administración.

— Una responsabilidad directa de la Administración. En principio no involucra al radiólogo, aunque en último extremo la Administración Pública que haya resultado condenada al pago de una indemnización podrá repetir (reclamar contra terceros) en contra del profesional. Este derecho de repetición, con exigencia del reintegro de la indemnización al radiólogo, sólo se puede ejercitar si éste hubiera incurrido en dolo, culpa o negligencia grave.

Consecuencias

La principal consecuencia es que el profesional sanitario del sector público no sufrirá las posibles demandas por responsabilidad profesional por vía civil, ya que los pacientes deben demandar a la Administración¹². El trámite debe realizarlo a través de las denominadas «Unidades de Responsabilidad Patrimonial», que son las que deben despachar las reclamaciones y gestiones de indemnización. De no llegar a un acuerdo, el paciente puede acudir a los tribunales de lo contencioso-administrativo. El problema es que la vía penal siempre está abierta, lo que introduce un notable grado de inseguridad jurídica en todos los actores, especialmente para el radiólogo. Es frecuente que el paciente elija instruir su reclamación por la vía penal antes que seguir el expediente administrativo y el largo recurso contencioso-administrativo posterior para obtener la indemnización.

Casuística

Las situaciones y deficiencias más frecuentes que pueden generar esta responsabilidad son la lista de espera, el retraso en la asistencia, la falta de seguridad (de la que se puede derivar riesgo de accidentes diversos e imprevistos para el paciente), la carencia de medios diagnósticos, terapéuticos y de servicios básicos y la ausencia de personal cualificado. En resumen, se concretan en déficit de calidad asistencial.

En esta ley sólo se exceptúan los casos de fuerza mayor (acontecimiento externo e inevitable, como un terremoto), pero no el caso fortuito (acontecimiento interno e imprevisible).

TABLA 12.3
Características de la responsabilidad administrativa o patrimonial

Responsabilidad objetiva	No es necesaria la culpa o negligencia Se necesita demostrar el nexo causal Mal funcionamiento de la Administración
Responsabilidad directa de la Administración Sanitaria	Responde sólo el Servicio de Salud No involucra al radiólogo La Administración puede exigir la indemnización. Derecho a repetir contra el radiólogo si hubiera incurrido en dolo, culpa o negligencia grave

132 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

EL ACTO RADIOLÓGICO: PUNTO DE VISTA JURÍDICO

El acto radiológico puede definirse como un procedimiento técnico-metodológico realizado a un paciente en un sistema organizado de toma de decisiones cuyo producto es la imagen orientada a proporcionar un diagnóstico a través del informe. Caracterizar el acto radiológico, desde el punto de vista jurídico, supone realizar las siguientes tareas:

- Describir sus fuentes legales.
- Precisar cuáles son sus garantías y obligaciones.
- Establecer las funciones del radiólogo y de su personal colaborador.
- Definir el régimen de delegación: ¿cuáles de estas funciones son susceptibles de delegación y en qué condiciones?
- Determinar su naturaleza jurídica: ¿es un contrato de arrendamiento de servicios o por el contrario es un contrato de obra?
- Definir cuáles son los pilares y las bases jurídicas en las que se asienta: indicación médica, *lex artis* y consentimiento eficaz.

LAS FUENTES LEGALES DEL ACTO RADIOLÓGICO

El acto radiológico¹³, al utilizar como principal herramienta las radiaciones ionizantes, está fuerte y exhaustivamente regulado (40 normas de aplicación directa) y, al mismo tiempo, como acto médico está sometido a la extensa legislación sanitaria¹⁴. Entre esta numerosísima legislación destacaremos tres normas:

- Real Decreto 1976/1999, de 23 de diciembre, por el que se establecen los Criterios de Calidad en Radiodiagnóstico.
- Real Decreto 815/2001, de 13 de julio, sobre justificación del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

GARANTÍAS Y OBLIGACIONES

El acto radiológico está constituido por una serie de procesos y actividades con unos valores jurídicamente protegidos, que incluyen varias garantías y obligaciones:

- Garantizar la justificación de la prueba diagnóstica: arts. 2 y 13.1 RD 1976/1999 y arts. 2. 3. 4, 5 RD 815/2001.
- Garantizar la calidad técnica de la imagen: art. 13.3 RD 1976/1999 y art. 6 RD 815/2001.
- Garantizar la calidad diagnóstica de la imagen: art.13.4 RD 1976/1999 y art. 6 RD 815/2001.
- Garantizar la lectura e interpretación especializada: art.13.5 RD 1976/1999 y art. 6 RD 815/2001.
- Garantizar un estudio dosimétricamente adecuado: art. 13.4 RD 1976/1999.
- Garantizar la calidad del proceso radiológico dejando constancia escrita en el Programa de Garantía de Calidad: art. 2 RD 1976/1999.
- Obligación de archivo definitivo de un documento clínico (informe e imágenes): art. 14 de Ley 41/2002.
- Garantizar la información y el consentimiento informado: art. 9 RD 1976/1999 y art. 2.2 de Ley 41/2002.

FUNCIONES DEL RADIÓLOGO Y DEL PERSONAL COLABORADOR

Now vamos a extender en este tema, por otra parte, muchas veces conflictivo. Las principales funciones del personal colaborador y del médico radiólogo están sometidas a regulación. Las resumimos en las tablas 12.4 y 12.5.

DELEGACIÓN DE FUNCIONES

Los estudios radiológicos los realiza el personal colaborador; técnicos superiores en imagen para el diagnóstico, ATS/DUE de la especialidad de Radiología y Electrorradiología o el personal que se encuentre en la situación prevista en la disposición transitoria primera de la Orden Ministerial del 14 de junio de 1984 (BOE del 8 de julio).

Hay que remarcar que todas las funciones ejercidas por este personal colaborador las practican por delegación del radiólogo, no de forma autónoma, y siempre bajo la supervisión del facultativo. De aquí se deducen dos principios generales:

- El personal colaborador legalmente habilitado (TER y DUE) realiza los procedimientos técnicos y el control de calidad de los mismos.
- Esta actividad la ejecutan de forma delegada, bajo la dirección y supervisión del radiólogo.

Concepto

La delegación¹⁵ es el acto jurídico general (estamental) o individual (radiólogo) por medio del cual se transmiten parte de las funciones a otra persona o categoría profesional (TER, DUE, MIR, etc.), concediéndole la autonomía y libertad necesarias (responsabilidades operativas), sin disminuir la responsabilidad del resultado final por parte del radiólogo y manteniendo siempre un nivel de control y/o supervisión.

Principios de delegación

La Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias¹⁶ establece, por primera vez en la actividad sanitaria (art. 9.4), los principios generales de delegación:

- Principio de responsabilidad. Aunque se delegue a los TER y DUE las responsabilidades operativas, el radiólogo siempre es responsable del resultado final.
- Principio de control. No se pueden delegar funciones cuyos resultados no se puedan controlar, supervisar y evaluar.
- Principio de capacidad. Es condición necesaria para la delegación la capacidad para realizarlo por parte de quien recibe la delegación. La capacidad deberá de ser objetivable, siempre que fuera posible, con la oportuna acreditación.
- Principio de tipicidad. Deben estar previamente establecidas dentro del equipo las condiciones conforme a las cuales dicha delegación pueda producirse. Este principio exige definir claramente qué funciones no son delegables: por imperativo legal, por nivel de conocimientos y competencia o por cuestiones de oportunidad.

Por imperativo legal, las funciones no susceptibles de delegación son: establecer criterios de delegación con la asignación del nivel de supervisión y control del personal colaborador, la justificación de la indicación de la prueba diagnóstica, el establecimiento de criterios de priorización en la lista de espera, la elaboración del catálogo de procedimientos diagnósticos, la elaboración de protocolos específicos de generación de imágenes, la prescripción de administración de medios de contraste, el consentimiento informado y la elaboración del informe radiológico, su control y firma (Tabla 12.6).

TABLA 12.4
Funciones del TER

<i>Orden de 14 de junio de 1984 (BOE de 18 de julio de 1984)</i> <i>Todas estas actividades son delegadas y las realizarán bajo la dirección y supervisión facultativa del radiólogo</i>
Realización de los procedimientos técnicos y su control de calidad Colaboración en la información y preparación de los pacientes para la correcta realización de los procedimientos técnicos Colaboración en el montaje de nuevas técnicas Colaboración y participación en los programas de formación en los que esté implicado el Servicio o la institución de la que forme parte Participación en actividades de investigación relativas a la especialidad técnica a la que pertenezca, colaborando con otros profesionales de la salud en las investigaciones que se realicen Inventario, manejo y control, comprobación del funcionamiento y calibración, limpieza y conservación, mantenimiento preventivo y control de las reparaciones del equipo y del material a su cargo Inventario y control de los suministros de piezas de repuesto y material necesario para el correcto funcionamiento y la realización de las técnicas
<i>RD 545/1995, Título de técnico superior de imagen para el diagnóstico, y RD 557/1995, que establece el currículo formativo</i>
Competencia general. Obtener registros gráficos del cuerpo humano, de tipo morfológico y funcional, con fines diagnósticos preparando, manejando y controlando los equipos e interpretando y validando los resultados técnicos en condiciones de calidad y de seguridad ambiental bajo la supervisión correspondiente

TABLA 12.5
Funciones del médico radiólogo

<i>Decreto 3160/1966, de 23 de diciembre, Estatuto jurídico del personal médico de la Seguridad Social</i>
La práctica de las técnicas exploratorias habituales de la especialidad La asistencia se prestará a requerimiento del médico general, pediatra u otro especialista
<i>RD 1976/1999, de 23 de diciembre, por el que se establecen los criterios de calidad en el radiodiagnóstico</i>
Justificar y optimizar la prueba diagnóstica Elegir la técnica radiológica adecuada siguiendo protocolos establecidos Establecer criterios y normas de carácter técnico para minimizar la dosis de radiación sin menoscabo de la capacidad diagnóstica Elaboración de informes Especial responsabilidad en niños y mujeres gestantes Deber de cualificación y formación continuada tanto propio como del personal colaborador Deber de información al paciente en dos supuestos: Mujeres con capacidad de procrear Exposición de exploraciones que impliquen altas dosis de radiación
<i>RD 815/2001, de 13 de julio, sobre justificación del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica con exposición médica</i>
Exigencia de la justificación general de las exposiciones médicas: La responsabilidad será del médico prescriptor y del médico radiólogo Los criterios de justificación deberán constar en los programas de garantía de calidad de las Unidades asistenciales de radiodiagnóstico Prohibición de las exposiciones médicas que no puedan justificarse Justificación individual de las exposiciones médicas: en mujeres en edad de procrear El médico especialista en Radiodiagnóstico es el responsable de: Valorar las exploraciones previas para evitar repeticiones innecesarias La correcta realización y la posible repetición de los procedimientos defectuosos Emitir el diagnóstico radiológico final, en el que se indiquen los hallazgos patológicos y el diagnóstico diferencial, señalando, si procede, los posibles estudios complementarios y efectuándolos de inmediato si fuese posible Fijación de las condiciones de exposición por motivos médicos-legales Fijación de las condiciones para la protección radiológica de las personas que ayuden voluntariamente a pacientes sometidos a exposiciones médicas

El resto de las funciones teóricamente son susceptibles de delegación (Tabla 12.7). Otra cosa es que no proceda su delegación por no alcanzar el nivel de conocimientos y habilidades requerido o que no se quieran delegar por cuestiones de oportunidad.

Tipos de control de las funciones delegadas

No puede existir delegación sin atribución de responsabilidad y responsabilidad sin un correcto control y evaluación de los resultados por parte de quien delega, el cual siempre es el responsable final. El radiólogo

134 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

TABLA 12.6
Funciones del radiólogo no susceptibles de delegación por imperativo legal

Fases del proceso	Funciones no delegables
Solicitud	Justificación de la indicación
Gestión de solicitudes: citación	Criterios de priorización Criterios de tiempo de espera Elaboración del catálogo de procedimientos diagnósticos Consentimiento informado
Generación de imágenes	Establecer criterios y niveles de control de delegación Elaborar protocolos específicos de generación de imágenes Prescribir la administración de contrastes
Diagnóstico	Informe radiológico
Tramitación y envío de la información	Control del informe Firma

TABLA 12.7
Funciones susceptibles de delegación

Fases del proceso	Función del radiólogo	Delegación	¿A quién?
Solicitud			
Gestión de solicitudes: citación	Gestión de la lista espera Citación de agenda: sala, horario, etcétera Instrucciones de preparación	Sí Sí Sí	Gestión administrativa Gestión administrativa DUE/TER
Generación de imágenes	Control de calidad de las imágenes Aplicación de contrastes Garantizar la protección radiológica del paciente Garantizar la seguridad física y el control del enfermo	Sí Sí Sí Sí	TER DUE TER TER /DUE/AC
Diagnóstico			
Tramitación y envío de la información	Transcripción del informe Envío de la información	Sí	Gestión administrativa

tiene el deber de «dirección y supervisión». Las funciones delegables se deben clasificar por niveles de control-supervisión^{15, 17} (Tabla 12.8):

1. Controles de primer orden o supervisión personal:

- Fundados en la supervisión continua, personal y presencial del radiólogo, dando órdenes específicas e inmediatas.
- Este tipo de control se debe utilizar en las primeras fases de la formación, cuando se introducen técnicas nuevas o en procedimientos de alto riesgo y complejidad.

2. Controles de segundo orden o supervisión directa:

- El DUE/TER dispone de autonomía para realizar la tarea, pero el radiólogo debe validar el resultado en tiempo real antes (ex ante) de que se dé por finalizada la exploración.

- Estos controles deben realizarse preferentemente en exploraciones altamente especializadas, de alto coste o que supongan riesgo para el enfermo.
- El objetivo de esta intervención es el de no repetir la exploración o que ésta sea defectuosa.

3. Controles de tercer orden o supervisión general:

- Plena autonomía para realizar toda la tarea, incluida la obtención del resultado.
- El control de calidad lo realiza el personal delegado.
- Se deja a su criterio la petición de ayuda o de intervención.
- El radiólogo debe estar en situación de disponibilidad.
- El radiólogo valida el resultado con posterioridad a su obtención (ex post).

TABLA 12.8
Delegación: niveles de control-supervisión

Tipo de control de supervisión	Ejecución de tareas TER/DUE	Resultado final	Intervención del radiólogo
Personal (Primer Orden)	No autónoma	Control personal del radiólogo	Obligatoria Continua Presencial
Directa (Segundo orden)	Autónoma	Control de calidad: radiólogo Validado ex ante En tiempo real	Obligatoria Discontinua Presencial
General (Tercer orden)	Autónoma	Autónomo Control de calidad: TER Validación ex post	A instancias del TER/DUE El radiólogo en situación de disponibilidad

- Este tipo de controles hay que impulsarlos y promocionarlos y son los deseables en un profesional que disponga de los conocimientos, habilidades y aptitudes que le capaciten para la correcta realización de estas funciones.

Consideraciones sobre los medios de contraste: régimen de delegación

Hay que diferenciar nítidamente la prescripción y la aplicación:

- La prescripción no es una actividad delegable. Se puede realizar, con órdenes individualizadas y directas y previa la revisión de solicitudes, a través de protocolos escritos que tengan un carácter general.
- La aplicación es una actividad delegada. La realiza el personal colaborador. El nivel de control es de tipo general o de tercer orden. La responsabilidad operativa es del personal colaborador (DUE).

Respecto a si pueden los TER administrar medios de contraste por vía intravenosa, hay dos posturas enfrentadas:

- Al ser una actividad delegada por parte del radiólogo, los TER pueden realizar esta función. Es el radiólogo el que asume el riesgo completo por un mal resultado. Esta tesis se puede predicar en la actividad radiológica no sometida a regulación administrativa-estatutaria.
- El radiólogo sólo puede delegar esta actividad a los ATS/DUE, único personal cuyo estatuto legal le reconoce estas funciones. El art. 59.2 de la Orden de 26 de abril de 1973 recoge como funciones de este profesional: cumplimentar la terapéutica prescrita por los facultativos encargados de la asistencia, así como aplicar la medicación correspondiente y observar y recoger los datos clínicos necesarios para la correcta vigilancia del paciente. Esta tesis está siendo avalada por el Tribunal Supremo¹⁸ en este auto, que unifica doctrina, señala que en ningún caso los técnicos pueden realizar actividades propias de los ATS/DUE, como la aplicación de medicación, el control de las constantes vitales, la vigilancia del paciente o la canalización de vías. Son actividades para las que los ATS/DUE están legalmente capacitados, mientras que los técnicos especialistas ni están capacitados ni pueden realizarlas. En los Servicios Públicos de Salud, por seguridad jurídica, esta posición es la que es aconsejable acatar.

NATURALEZA JURÍDICA DEL ACTO RADIOLÓGICO

Respecto al acto radiológico, debemos contestar a la siguiente cuestión: ¿es una obligación de medios (contrato de arrendamiento de servicios) o de resultados (contrato de obra)?

Tradicionalmente la doctrina jurídica ha mantenido la tesis que el campo de la especialidad del Radiodiagnóstico se debería incluir dentro del contrato de obra y por tanto con obligación de asegurar el resultado¹⁹. Para estos autores la actividad del radiólogo se limita exclusivamente a la realización de las placas radiográficas, obviando actividades fundamentales como la interpretación diagnóstica de la exploración (competencia central del radiólogo) y la actividad terapéutica de las técnicas de radiología intervencionista. Estas actividades son de medios o diligencia y no de resultado y, en consecuencia, la relación jurídica sería la de un contrato de servicios.

El acto radiológico desde el punto de vista jurídico tiene un carácter dual (Tabla 12.9):

- Es un arrendamiento de obra. Por tanto exige un resultado concreto, que se materializa en la obtención de imágenes médicas técnicamente correctas. La técnica incorrecta genera siempre responsabilidad.
- Es un arrendamiento de servicios. Constituye una obligación de medios; no se exige un resultado correcto siempre. Su paradigma es la emisión del informe radiológico; aquí se tolera el mal resultado (error diagnóstico) y éste sólo genera responsabilidad cuando es un error inexcusable e infringe la *lex artis*.

Consideraciones sobre los medios de contraste

Tanto su prescripción como su aplicación se pueden catalogar como un arrendamiento de servicios, constituyen una obligación de medios y, por tanto, no se puede exigir siempre un resultado correcto. En determinadas circunstancias se tolera el mal resultado: reacción al contraste imprevisible e inevitable y extravasación del contraste (mala colaboración del enfermo, etc.). Sólo genera responsabilidad cuando este mal resultado es secundario a la infracción de la *lex artis*.

CRITERIOS JURÍDICOS DEL ACTO RADIOLÓGICO

El acto radiológico jurídicamente se asienta en tres grandes pilares: la indicación médica, la realización ajustada a la *lex artis* y el consentimiento eficaz del enfermo (el consentimiento informado).

INDICACIÓN MÉDICA

Es el presupuesto inicial y desencadenante del acto radiológico, la causa que justifica la lesión en la integridad corporal o la transgresión de la autonomía del paciente. La indicación médica es uno de los elementos, junto con el consentimiento, a través del cual los daños originados por el acto médico se deben excluir del tipo penal de las lesiones²⁰. Sin indicación médica nos encontraríamos ante una Medicina defensiva, Medicina

TABLA 12.9
Naturaleza bifronte del acto radiológico

Arrendamiento de obra	Arrendamiento de servicio
Se exige un resultado	No exige un resultado
Obligación de obra	Obligación de medios
Generación de imágenes médicas	Emisión de un informe radiológico Realización de técnicas intervencionistas terapéuticas Prescripción y aplicación de medios de contraste
Siempre técnicamente correctas	Exige medios, diligencia y servicios
La técnica incorrecta siempre genera responsabilidad	El error diagnóstico y las complicaciones sólo generan responsabilidad si son inexcusables e infringen la <i>lex artis ad hoc</i>

136 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

de complacencia, un ritual tranquilizador, un acto de experimentación²¹, un acto de mengelismo²² o un acto de entrenamiento, pero nunca ante un acto radiológico.

Lo que debe entenderse por «indicación médica», en sentido jurídico, es un tema escasamente analizado en la bibliografía²³. Por lo general, los autores se conforman haciendo una referencia casi tautológica según la cual con este concepto se designa la «tendencia o intención de curar» del acto médico. La doctrina penal alemana, sobre todo Karl Engisch²⁴, ha fundamentado todos los aspectos jurídicos de la indicación médica introduciendo el concepto capital de «análisis riesgo-beneficio»: «El acto médico resultará indicado solamente cuando según los conocimientos científicos y las experiencias médicas sea el único o mejor medio para mantener la vida del paciente o para restablecer su salud». Con la ayuda de estos criterios tendrá que realizar una ponderación técnica de todos los aspectos: curso que es de esperar que siga la enfermedad, falta o esperanzas de otras terapias, así como beneficios y riesgos de la intervención. El resultado de esta evaluación debe proporcionar al paciente un saldo favorable entre las consecuencias que se derivarían para él sin la intervención médica y las posibilidades que puede brindar la realización del acto médico. Entre los aspectos que hay que tener en cuenta están:

- La base de la indicación médica, que es el conjunto de científicos y la experiencia práctica. En la actualidad se utilizan herramientas como la Medicina basada en la evidencia, guías de práctica clínica, la epidemiología clínica, las auditorías clínicas y otras técnicas de evaluación clínica.
- Los objetivos para mantener la vida del paciente, restablecer su salud y minimizar las secuelas de la enfermedad.
- El análisis de los riesgos-beneficios entre la omisión de la intervención por las consecuencias negativas de ésta y las esperanzas que se desprenden de practicarla debe dar un saldo positivo.
- La esencia de la indicación médica, que debe considerarse un pronóstico con una carga de inseguridad en el que se permite un margen de apreciación al médico. Se aceptan los casos dudosos sobre:
 - La previsión del probable curso de la enfermedad.
 - La ponderación de los efectos de otras terapias o exploraciones diagnósticas alternativas.
 - El cálculo de las posibilidades de éxito o fracaso de las intervenciones.
- No se puede exigir una seguridad de la indicación. La indicación médica es un juicio de probabilidad: «seguridad basada en la probabilidad», fórmula procedente del Derecho procesal alemán. La indicación médica por su naturaleza es un pronóstico y por tanto debe formularse a partir de una situación concreta y *ex ante*; la indicación no depende del resultado realmente alcanzado, sea feliz o no. La valoración *ex post* no resulta decisiva.
- Los principios de «conciencia o ética médica» del radiólogo no deben formar parte de la indicación médica. Desde el punto de vista legal, nunca deben formar parte principios extrajurídicos, que resultan difíciles de aceptar en una sociedad pluralista, que admite contraposiciones ideológicas.
- En el supuesto de tratamientos o exploraciones diagnósticas nuevas, por definición, se considera que no hay todavía conocimientos ni experiencias médicas suficientemente seguros y que merezcan un reconocimiento general para avalar la indicación médica. No se puede hablar de tratamientos ni de exploraciones médicamente indicados. Hay que atenerse a la legislación sobre experimentación y ensayos terapéuticos.

CONSIDERACIONES EN EL RADIODIAGNÓSTICO

Cuando estamos utilizando radiaciones ionizantes hay que añadir un plus a la indicación médica; es una obligación legal. Así lo ordenan estas normas:

- Real Decreto 1976/1999, de 23 de diciembre, por el que se establecen los criterios de calidad en radiodiagnóstico: «toda exposición a radiaciones ionizantes exigirá que esté médicamente justificada» (arts. 2 a y 13.1º).
- Real Decreto 815/2001, de 13 de julio, sobre «Justificación del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica con ocasión de exposiciones médicas». El art. 2 exige la justificación general de las exposiciones médicas; la responsabilidad será del médico prescriptor y del médico radiólogo. Los criterios de justificación deberán constar en los programas de garantía de calidad de las Unidades asistenciales de Radiodiagnóstico. Quedan prohibidas las exposiciones médicas que no puedan justificarse.

Los principales contenidos del Real Decreto 815/2001 sobre justificación del uso de radiaciones ionizantes se recogen en la tabla 12.10.

La indicación médica es una responsabilidad compartida: el clínico o prescriptor es responsable en primera instancia y el radiólogo en la fase de revisión validando o no la solicitud. El legislador ordinario faculta al radiólogo a no realizar una exploración que no esté suficientemente justificada y a poder optar por otra intervención diagnóstica. Por primera vez en la historia de la Radiología se abre una prometedora vía para que el radiólogo pueda controlar las peticiones indiscriminadas y no justificadas.

Se entiende como justificación de la prueba la adecuación de la misma con la circunstancia clínica que hay que estudiar y la ausencia de técnicas alternativas que comporten riesgos menores para el paciente. Una exploración está justificada cuando el beneficio al paciente (utilidad clínica) es superior al perjuicio (irradiación del paciente, otros riesgos, etcétera).

Consideraciones sobre los medios de contraste

El primer gran error en radiología es realizar una exploración no justificada y el segundo prescribir y aplicar un medio de contraste que no esté indicado. A la hora del cumplimiento de este principio, es básica la existencia de guías de práctica clínica y de protocolos clínicos y radiológicos pactados y consensuados entre todos los especialistas. La prescripción racional²⁵ se consigue cuando un radiólogo bien informado, al hacer uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medio de contraste bien seleccionado y en dosis, velocidad y retraso adecuado y al menor coste posible.

TABLA 12.10
Contenido esencial del Real Decreto 815/2001,
sobre justificación del uso de radiaciones ionizantes

Justificación general de las exposiciones médicas:

Deberán proporcionar un beneficio neto suficiente
 Se considerarán eficacia, riesgos y beneficio de otras técnicas alternativas
 Quedan prohibidas las exposiciones que no puedan justificarse

Procedimientos previos para la justificación:

Se deberá obtener información diagnóstica anterior
 Se deberá solicitar el mínimo número de proyecciones para el diagnóstico

Justificación de prácticas:

Todo tipo nuevo de práctica se justificará antes de su adopción rutinaria
 Las prácticas existentes deberán ser revisadas cuando se obtengan nuevas pruebas sobre su eficacia

LEX ARTIS

La ley del arte es el criterio clave para determinar la existencia o no de responsabilidad del radiólogo. El centro argumental y probatorio en los juicios de responsabilidad médica consiste en decidir si hubo cumplimiento o separación de ella. Esta categoría se refiere a la ejecución del acto radiológico en el marco de los criterios y procederes admitidos en determinado tiempo y lugar, es decir, en una situación históricamente concreta (*lex artis ad hoc*)²⁶.

El concepto de *lex artis* se ha ido impregnando cada vez más de componentes distintos del cumplimiento de los aspectos estrictamente técnicos. No basta con que un procedimiento radiológico esté correctamente indicado y técnicamente bien ejecutado. No se ajustará a la *lex artis* si no se cumplió adecuadamente con el deber de la información y no se solicitó el consentimiento informado. Tampoco se podrá afirmar que se actuó de acuerdo a la *lex artis* si no se registró adecuadamente el procedimiento en la historia clínica o si se infringió el deber de confidencialidad.

Es un concepto de difícil comprensión para los radiólogos, ya que a menudo se contraponen la idea que tenemos los facultativos de lo que son las «buenas prácticas radiológicas» y el concepto de los jueces. Es utilizada en cada caso concreto para calificar una conducta como buena o mala y por tanto reprochable o no jurídicamente. El juez realiza una valoración sobre la corrección del resultado, si existe conformidad con la técnica normal requerida en supuestos análogos y si la actuación se corresponde con la generalidad de conductas profesionales ante casos similares. Para ello utiliza el principio de contradicción del proceso judicial contraponiendo las opiniones del médico forense, de los peritos de la defensa y de la acusación pública y privada.

Existen tres tipos de reglas:

- Las que exige la normativa vigente. Constituyen obligación legal (p. ej., las recogidas en los decretos de calidad y justificación).
- Las que gozan de un reconocimiento general y por tanto son de obligado cumplimiento (p. ej.: investigar antecedentes de insuficiencia renal antes de administrar contrastes).
- Las que no han alcanzado ese consenso; en este caso, en aras de la seguridad jurídica es recomendable utilizar protocolos y guías de actuación.

Consideraciones sobre los medios de contraste

Si se desencadena una reacción al contraste u otro efecto adverso (extravasación, etc.), con el resultado de un daño efectivo del paciente, tendremos que demostrar que todas nuestras acciones se han ajustado a la *lex artis*; para ello deberemos justificar que:

- Existen protocolos generales escritos con instrucciones sobre en qué tipo de exploraciones hay que prescribir contrastes. En su defecto deben existir órdenes directas por parte del radiólogo, preferentemente escritas.
- Se ha cumplido la legislación en materia de información y consentimiento (transferencia de riesgos).
- Se han investigado antecedentes alérgicos: reacciones previas a los medios de contraste, medicamentos, alimentos u otras sustancias.
- Se ha comprobado la presencia de riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente.
- Se ha identificado y agrupado a los pacientes según niveles de riesgo: grupo de riesgo similar a la población general, grupo de riesgo bajo, grupo de riesgo moderado y grupo de riesgo alto.
- En los supuestos necesarios (mejor protocolizados), se han efectuado las consultas pertinentes al especialista médico.

- Si está indicada, se ha procedido a instaurar la profilaxis adecuada para prevenir, reducir o eliminar los riesgos en las situaciones pertinentes.
- Existen procedimientos escritos acerca de cómo y con qué medios administrar los contrastes.
- En relación con el riesgo de transmisión de agentes patógenos, se ha cumplido con las disposiciones relativas a la utilización de dispositivos para la administración de contraste por vía vascular relativas a la obligación de utilizar los productos en las condiciones y según las finalidades previstas por el fabricante. Entre las condiciones de uso previstas se encuentra la calificación del producto como de un solo uso o no reutilizable, que eventualmente figure en su etiquetado y/o instrucciones.
- Existen protocolos escritos de respuesta ante las reacciones y otros sucesos adversos a los medios de contraste que incluyan: diagnóstico, tratamiento y niveles de intervención (Radiología y Servicios de apoyo; Urgencias, Intensivos, Anestesia, etc.). Estos documentos deben ser revisados y actualizados periódicamente.
- Existen programas de formación básica y continuada.
- Se cuenta con los medios farmacológicos y tecnológicos adecuados para tratar este tipo de situaciones.
- Existe vigilancia activa, presencia física inmediata y diligencia del radiólogo u otro médico y del personal colaborador.
- Se deja registro y constancia escrita en el informe radiológico o en la historia clínica de cualquier reacción indicando el tipo: leve, moderada, grave o muerte, así como las medidas tomadas para su tratamiento.
- Se ha comunicado lo sucedido de una forma sincera, leal y empática al paciente o a sus familiares.
- Se ha cumplido con la obligación de que cualquier reacción grave o mortal al medio de contraste debe ser notificada a la Unidad de Farmacovigilancia correspondiente.

CONSENTIMIENTO EFICAZ: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Aunque el consentimiento es un presupuesto de la *lex artis* y, por lo tanto, un acto clínico cuyo incumplimiento genera siempre responsabilidad, su importancia hace que a efectos descriptivos se le otorgue una categoría autónoma dentro del acto radiológico.

No nos vamos a extender en este punto, tan ampliamente difundido y estudiado en la bibliografía. Siguiendo la metodología de las guías específicas de consentimiento informado que las comunidades autónomas de Cataluña²⁷, Navarra²⁸ y País Vasco²⁹ desarrollaron a partir del Acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud³⁰ de 1995, vamos a examinar los aspectos sustantivos relacionados con el acto radiológico^{31, 32}.

Antes de empezar, conviene subrayar los siguientes principios generales:

- Al ser un presupuesto de *lex artis*, su ausencia cuestiona la legitimidad del acto radiológico, salvo en los casos en los que esté justificada (urgencia).
- Es un acto clínico, parte indisoluble del acto radiológico; no se trata de una simple formalidad útil en la prevención de reclamaciones, sino que constituye un derecho esencial del paciente y una obligación ética y legal.
- Su incumplimiento puede generar responsabilidad médica *per se* en ausencia de cualquier otro reproche a la actuación del clínico o radiólogo.
- No se debe confundir consentimiento informado con consentimiento firmado, existe la errónea creencia de que la firma de un formula-

138 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

rio de consentimiento pone al médico a resguardo de reclamaciones. Sin embargo, un formulario de consentimiento firmado por el paciente en nada limita la responsabilidad médica si existió culpa en la actuación del profesional. Por el contrario, un acto médico correctamente realizado y consentido por el paciente excepcionalmente dará lugar a reclamaciones y no determinará responsabilidad profesional.

Fuentes legales

Aunque hay múltiple legislación, de aplicación general, especial y autonómica, por su carácter de norma básica la más importante y que es el eje de nuestra exposición es la Ley reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica³³, que en adelante denominaremos con el acrónimo LAP (Ley de Autonomía del Paciente).

¿Qué es?

Es un procedimiento normativizado en la relación médico-enfermo en virtud del cual el radiólogo explica a un paciente capacitado y en pleno uso de sus facultades el alcance de la intervención diagnóstica o terapéutica que se le va a realizar. El enfermo, teniendo en cuenta la información recibida en términos comprensibles, decide libremente si autoriza o deniega el procedimiento propuesto.

¿Cuáles son sus objetivos?

El consentimiento, sea escrito u oral, tiene básicamente tres objetivos:

- Dar información con calidad y cantidad suficiente sobre el procedimiento, sus posibles alternativas y consecuencias y los riesgos derivados del mismo.
- Formalizar la autorización libre y voluntaria del paciente para la realización del procedimiento propuesto. Esta actividad se exterioriza a través de formularios escritos o dejando constancia escrita en la historia clínica si la forma de obtención es verbal.
- Obtener la aceptación de los riesgos que son informados.

¿Cuáles son sus presupuestos de validez?

Con arreglo a la legislación vigente y al Derecho común, el consentimiento, al ser un acto jurídico, para que tenga validez precisa los siguientes elementos normativos y requisitos³⁴:

- Competencia-capacidad para disponer. Sólo si el paciente es capaz podrá tomar decisiones autónomas sobre su salud. Una persona es competente si tiene capacidad para comprender la información, evaluarla, asumirla según su escala de valores, prever las consecuencias y comunicar su decisión.
- Voluntariedad, libertad y ausencia de vicios en la formación de la voluntad. La voluntariedad se define como elección libre, sin impulso externo, que obligue y permita que el paciente pueda elegir libremente. Los vicios de la voluntad son las circunstancias que impiden la libre y espontánea manifestación de la voluntad y que el Derecho toma en cuenta para calificar la invalidez del mismo. Estas perversiones en su obtención son: el error, la mala fe, el dolo, la coacción, el engaño, la manipulación y la persuasión.
- Causa lícita. En principio los actos de disposición sobre el propio cuerpo son siempre lícitos, siempre que pretendan una finalidad curativa y estén indicados médicamente.
- Expreso, verbal, escrito o por signos afirmativos inequívocos. No cabe consentimiento tácito ni presunto.

- Concreto. Ha de referirse al acto, la exploración o el procedimiento determinado que se pretende realizar. Las autorizaciones genéricas e indeterminadas no son admisibles y son nulas de pleno Derecho.
- Con límite temporal, debe obtenerse siempre con anterioridad a la ejecución del procedimiento y no cabe una convalidación posterior de una intervención no consentida. Se debe solicitar con suficiente antelación para que se pueda reflexionar, comentar con quien crea conveniente y tomar una decisión sosegada. La Ley no dice nada al respecto sobre este proceso de deliberación. Ante esta laguna, la doctrina aconseja dar entre 12 y 24 horas.
- Información en cantidad y calidad suficiente. Es el elemento esencial. El derecho a la información y el derecho al consentimiento están íntimamente conectados.

Medios de contraste: el proceso de consentimiento

Los Servicios de Radiología son intermedios, de apoyo directo a los Servicios clínicos. La misión y las características del proceso radiológico no permiten al radiólogo disponer de un conocimiento directo ni tiempo para establecer una relación de confianza con el enfermo. También es difícil establecer una comunicación fluida, ya que el contacto con los pacientes es puntual y episódico y normalmente restringido al momento de la ejecución de la prueba y, por último, realiza un enorme volumen de exploraciones. Todo esto hace que les resulte muy difícil establecer un método que garantice una información progresiva, no puntual, con capacidad de diálogo que permita resolver las dudas del enfermo y con la intimidad necesaria que garantice su confidencialidad. Para ello debemos concebir el consentimiento informado como un proceso con dos características básicas:

- Es un proceso obligatoriamente compartido por los Servicios clínicos y el Servicio de Radiología. El equipo asistencial deberá establecer acuerdos acerca de los ámbitos de información de los que se responsabilizará cada profesional. En cualquier caso, el responsable último de garantizar dicha información y obtener el consentimiento es el médico responsable. Normalmente el médico clínico.
- Se tiene que realizar de una manera continua, progresiva. Este modelo es el elegido con carácter general por la LA, entendido como un proceso fundamentalmente hablado, comunicativo y deliberativo, que en determinados momentos requiere apoyo escrito y que tiene que ser registrado de manera adecuada en la historia clínica.

El consentimiento informado, concebido como proceso, tiene una secuencia lógica de actividades y tareas (Tabla 12.11).

Subproceso 1. Solicitud de consentimiento

Regla general. El consentimiento debe ser solicitado por el clínico que prescribe la prueba:

- El clínico es el médico que conoce y tiene una relación de confianza con el enfermo; por eso la LAP le nombra responsable principal y le atribuye la responsabilidad de garantizar el cumplimiento del derecho a la información. También es el facultativo más capacitado para determinar las situaciones que facultan a no dar información o no solicitar el consentimiento: conocer la renuncia del paciente a recibir información, aplicar el supuesto de estado de necesidad terapéutica, calibrar si existe urgencia y conocer o evaluar el grado de capacidad del enfermo.
- El radiólogo tiene una responsabilidad compartida y subsidiaria al aplicar una técnica o un procedimiento concretos. Es el médico que le va a realizar la exploración y conoce la prueba y sus complicaciones.

TABLA 12.11
El proceso del consentimiento en radiología

<i>Subproceso 1. Solicitud de consentimiento</i>
<p>Regla general: solicitado por el clínico que prescribe la prueba:</p> <p>El clínico es el responsable principal y debe garantizar el cumplimiento del derecho</p> <p>El conocimiento y la relación de confianza con el enfermo le capacitan para:</p> <ul style="list-style-type: none"> Conocer la renuncia del paciente a recibir información Aplicar el supuesto de estado de necesidad terapéutica Calibrar si existe urgencia Evaluar el grado de capacidad del enfermo <p>El radiólogo tiene una responsabilidad compartida y subsidiaria</p> <ul style="list-style-type: none"> Realizará la exploración Conoce la prueba y sus complicaciones y riesgos <p>Excepciones a este principio general. El radiólogo debe solicitar el consentimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cuando la indicación del procedimiento radiológico no sea a instancia del clínico, sino de oficio, por parte de Radiología En procedimientos de radiología intervencionista
<i>Subproceso 2. Establecer si existen supuestos de representación, dispensa, renuncia y exenciones a la información y el consentimiento</i>
<p>Conocer la renuncia del paciente a recibir información: dispensa la obligación de dar información previa al consentimiento</p> <p>Aplicar el supuesto de estado de necesidad terapéutica: dispensa la obligación de dar información previa al consentimiento</p> <p>Determinar el supuesto de urgencia: exime de la obligación de solicitar el consentimiento</p> <p>Conocer o evaluar el grado de capacidad del enfermo: consentimiento por representación</p>
<i>Subproceso 3. Exposición de la información</i>
<p>¿A quién hay que informar?: al enfermo y, si éste lo permite, a personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho</p> <p>Características de la información: suficiente, clara, precisa, comprensible y adecuada a sus necesidades</p> <p>Forma de obtención:</p> <ul style="list-style-type: none"> Medios de contraste Oral-radiología intervencionista Escrita
<i>Subproceso 4. Comprensión de la información</i>
<p>Comprobar que el paciente ha recibido y entendido la información proporcionada</p> <p>Garantizar la voluntariedad y libertad</p>
<i>Subproceso 5. Registro en la historia clínica</i>
<p>Registrado en la historia clínica por el clínico responsable</p> <p>El radiólogo también dejará constancia de ello según la normativa que el Servicio determine: base de datos, historia clínica, etcétera</p>

En cuanto a las excepciones a este principio general, el radiólogo debe solicitar el consentimiento:

- Cuando la indicación del procedimiento radiológico no sea a instancia del clínico, sino de oficio, por parte de Radiología.
- En procedimientos de radiología intervencionista por su especial complejidad y riesgo. Se necesita establecer una relación de confianza con el enfermo y es recomendable que la obtención del consentimiento sea realizada por el radiólogo que va a practicarlos.

Subproceso 2. Valoración de la capacidad del enfermo y establecimiento si existen supuestos de dispensa, renuncia y exenciones a la información y el consentimiento

El facultativo responsable de solicitar el consentimiento deberá:

- Conocer la renuncia del paciente a recibir información. El paciente tiene derecho a rechazar la información, implícita o explícita-

mente, dentro del campo de la renuncia de derechos. En este caso deberá reflejarse en la historia clínica dicha circunstancia, junto con la firma de un testigo. Este supuesto dispensa la obligación de dar información previa y básica al consentimiento.

- Aplicar el supuesto de estado de necesidad terapéutica. La información sanitaria de los pacientes puede limitarse por la existencia acreditada de un «estado de necesidad terapéutica», nueva formulación del «privilegio terapéutico» alemán o el «principio de asistencia» francés³⁵. Se entenderá por «necesidad terapéutica» la facultad del médico para actuar profesionalmente sin informar antes al paciente cuando por razones objetivas el conocimiento de su propia situación pueda perjudicar su salud de manera grave. Llegado este caso, el médico responsable dejará constancia razonada de las circunstancias en la historia clínica y comunicará su decisión a las personas vinculadas al paciente por razones familiares o de hecho. Este supuesto dispensa la obligación de dar información previa y básica al consentimiento.

140 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

- Determinar el supuesto de urgencia. Si existe riesgo inmediato y grave para la integridad física y psíquica del enfermo que requiere actuación profesional inmediata, sin que exista tiempo o posibilidad de comunicarse con el paciente. Se debe consultar, cuando las circunstancias lo permitan, a sus familiares o a las personas vinculadas de hecho a él. Este supuesto exime de la obligación de solicitar el consentimiento.
- Conocer o evaluar el grado de capacidad del enfermo. En este caso se abre el campo del consentimiento por representación^{36, 37} y se debe decidir a quién se solicita dicho consentimiento: representante legal o personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

Subproceso 3. Exposición de la información

¿A quién hay que informar? En primer término, es el propio «enfermo» el titular del derecho. De forma correlativa la LAP también obliga a informar a: «las personas vinculadas a él, por razones familiares o de hecho, en la medida en la que el paciente lo permita de manera expresa o tácita».

El enfermo puede negarse a que las personas vinculadas a él reciban información. Al objeto de preservar la confidencialidad de la información, se debe preguntar al paciente si desea que se informe a las personas vinculadas a él. Debe permitirlo de manera expresa o tácita. Cuando el enfermo se niegue a que reciban información las personas vinculadas a él, debe hacerse constar en la historia clínica o en documento anexo, firmado por el médico y dos testigos, que avale esta incidencia.

El consentimiento debe obtenerse tras suministrar información suficiente y de una forma, clara, precisa, comprensible y adecuada a sus necesidades. La fórmula jurisprudencial francesa³⁸ de forma gráfica ordena: «de manera simple, aproximada, inteligible y leal». El manual de ética del Colegio de Médicos Americanos³⁹ insiste en que la presentación de la información al paciente debe ser comprensible y no sesgada. El objetivo es que el uso del metalenguaje médico no se convierta en un obstáculo que impida la comprensión adecuada del mensaje por parte del enfermo. El lenguaje que debe emplearse en la información debe adecuarse a las características de cada enfermo y edad, nivel cultural y capacidad de comprensión.

La información debe ser siempre veraz. Nunca se debe mentir ni afirmar algo de lo que no se esté seguro. Si existen dudas, la información consistirá en expresar esas incertidumbres.

Con frecuencia se plantea la disyuntiva de si el consentimiento debe obtenerse oralmente o por escrito. Por regla general el consentimiento será verbal. El consentimiento escrito del paciente será necesario en los casos siguientes:

- Intervención quirúrgica. No suscita dudas.
- Procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores. Parece evidente que la radiología intervencionista entra dentro de este supuesto.
- En general, en la aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente.

Este apartado es el susceptible de interpretación. En Radiología la cuestión es: ¿la administración de contrastes por vía intravascular supone un riesgo de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente?

La Sociedad Española de Radiología (SERAM), a través de su Sección de Gestión y Calidad (SEGECA), teniendo en cuenta la evidencia científica del tema, aspectos de aplicación práctica y análisis de la encuesta nacional de reacciones al contraste y ponderando la jurisprudencia del Tribunal Supremo en materia de información de riesgos, ha realizado una serie de recomendaciones y conclusiones sobre información al paciente en Radiología en el apartado de contrastes yodados⁴⁰:

- El riesgo de administrar contrastes yodados por vía intravascular en Radiología es un riesgo típico de presentación excepcional: el resultado de la encuesta de la SERAM ha constatado que el riesgo de reacciones adversas mortales y graves al administrar contrastes yodados tiene un carácter excepcional. De un total de 11.625.000 exploraciones con contraste no iónico, el número de muertes atribuidas al mismo es de tres (0,26 muertes por millón de exploraciones), mucho menor que el riesgo de muerte por accidente por vehículos a motor (100 muertes por cada millón de personas)⁴⁰.
- Tanto la jurisprudencia⁴¹ como la doctrina jurídica tradicionalmente han considerado que el riesgo excepcional, junto con el riesgo imprevisible, no son obligatorios ni susceptibles de ser informados por escrito. Por tanto, los facultativos responsables, el clínico y el radiólogo, no están obligados a solicitar el consentimiento informado escrito para este tipo de procedimientos.

La información verbal al paciente corresponde darla al clínico responsable principal. Hay que recordar que sus obligaciones incluyen informar sobre las circunstancias relativas al proceso clínico, que hacen necesaria la realización del procedimiento radiológico, con la finalidad de que el enfermo comprenda su utilidad diagnóstica y/o terapéutica.

El radiólogo tiene una responsabilidad compartida y subsidiaria. Debe informar sobre los aspectos directamente relacionados con la exploración que realiza. El ámbito de la información es principalmente técnico y su finalidad es informar sobre el procedimiento, sobre todo sobre sus riesgos y complicaciones. Con el fin de garantizar el derecho a la información de los pacientes y favorecer que el médico responsable que solicita la prueba inicie este subproceso de forma correcta, los Servicios de Radiología deben:

- Suministrar información escrita sobre técnica, posibles complicaciones y riesgos, así como sobre los posibles factores de riesgo relacionados con el paciente.
- Esta información escrita tiene una función complementaria a la verbal suministrada por el clínico. En estas hojas informativas se hará constar claramente la disponibilidad total por parte de los facultativos de Radiología para ampliar información de manera verbal al paciente.

Subproceso 4. Comprensión de la información

Antes de la introducción del medio de contraste el personal que realice habitualmente la inyección comprobará que el paciente ha recibido y entendido la información proporcionada⁴².

En caso de incertidumbre o petición de aclaración por parte del paciente, el radiólogo responsable de la exploración aclarará verbalmente las dudas y ampliará la información.

Se debe garantizar la voluntariedad y libertad. No debe existir ningún vicio en la formación de la voluntad⁴³: error, mala fe, coacción, engaño, manipulación o persuasión (solamente se configura como vicio de la voluntad cuando no se da ninguna posibilidad de elección al enfermo).

Subproceso 5. Registro en la historia clínica

El proceso de información y consentimiento debe ser registrado en la historia clínica por el clínico responsable. Se acepta que la carga de la prueba de la información como regla general le corresponde al médico⁴⁴. El radiólogo también dejará constancia de ello según la normativa que el Servicio determine: base de datos, historia clínica, etcétera.

El MIR y el consentimiento informado

Hay que tener en consideración una serie de principios básicos⁴⁵:

- Aunque la información puede ser delegada en el MIR, el responsable siempre será el médico especialista.

- Los pacientes deben ser conscientes de la condición de médico en formación del residente.
- El grado de responsabilidad del residente en la información dependerá de la fase del período de formación en la que se encuentre y de la trascendencia del procedimiento informado.
- Es necesario que previamente el MIR obtenga una formación teórica completa.
- La división en tres niveles realizada por el Consejo nacional de especialidades médicas es el enfoque más adecuado a la hora de definir los grados de responsabilidad del MIR. Por seguridad jurídica, esta materia debe corresponder inicialmente a los niveles 2 y 3 de responsabilidad. El residente no debe involucrarse en ella mientras no haya observado previamente cómo la realiza el radiólogo especialista.
- Dentro del marco de las sociedades científicas es importante suscitar un debate destinado a buscar la mejor forma de introducir durante el período de residencia una formación teórica y práctica en esta materia.

CONCLUSIONES

La seguridad jurídica a la hora de administrar medios de contraste la conseguiremos con el conocimiento de los conceptos básicos y los tipos de responsabilidad, las garantías y obligaciones del acto radiológico, las funciones del radiólogo y las de su personal colaborador y el régimen de delegación.

El acto radiológico desde el punto de vista jurídico tiene un carácter bifronte. La generación de imágenes (parte técnica) es un arrendamiento de obra y, por tanto, se exige siempre un buen resultado (imágenes técnicamente correctas). El resto de las actividades, incluidas la prescripción y aplicación de medios de contraste, son un arrendamiento de servicios y constituyen una obligación de medios y, por tanto, no se puede exigir siempre un resultado correcto.

La prescripción y aplicación de medios de contraste es una actividad dentro del subproceso de generación de imágenes y, como acto radiológico, jurídicamente se asienta en tres grandes pilares: la indicación médica, la realización ajustada a la *lex artis* y el consentimiento informado.

La SERAM, a través de la SEGECA, ha realizado una serie de recomendaciones sobre información al paciente en radiología en el apartado de contrastes yodados. La principal conclusión es que el riesgo de administrar este tipo de sustancias por vía intravascular es un riesgo típico de presentación excepcional y los facultativos responsables (clínico y radiólogo) no están obligados a solicitar el consentimiento informado escrito para este tipo de procedimientos, bastando la solicitud oral.

RESUMEN

En el campo de la Radiología existen tres tipos de responsabilidad: penal, civil y administrativa. Se describen las fuentes legales, las garantías y las obligaciones del acto radiológico y las funciones del radiólogo y las de su personal colaborador. Se analiza el régimen de delegación de funciones, sus principios y los tipos de control de las funciones delegadas. El acto radiológico desde el punto de vista jurídico tiene un carácter dual: la obtención técnica de las imágenes es un arrendamiento de obra (se exige siempre un resultado técnicamente correcto), mientras que la elaboración del informe, la prescripción y aplicación de medios de contraste es un arrendamiento de servicios (no se exige un resultado correcto). El acto radiológico jurídicamente se asienta en tres grandes pilares: la indicación médica, la realización ajustada a la *lex artis* y el consentimiento eficaz del enfermo (consentimiento infor-

mado). En este capítulo se analizan cuestiones vinculadas con la indicación médica, el contenido esencial de la *lex artis* y el proceso del consentimiento informado en relación con la administración de los medios de contraste.

AGRADECIMIENTOS

A Ginés Madrid García, Begoña García-Castaño Gandiaga, Manuel Jesús Medrano Ortega, Ana Capelastegui Alber, Pablo Valdés Solís, y José Vilar Samper (miembros de la Junta Directiva de la SEGECA), por su generosidad, su tiempo, paciencia y crítica amable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díez Picazo L. Derecho de daños. Madrid: Civitas; 1999.
2. Rodríguez López P. Responsabilidad médica y hospitalaria. 1.ª ed. Barcelona: Bosch; 2004.
3. De Ángel Yágüez R. La responsabilidad civil. 2.ª ed. Bilbao: Deusto; 1989.
4. Martínez Calcerrada L. La responsabilidad civil médico-sanitaria (especial juego de la *lex artis ad hoc*). Madrid: Tecnos; 1992.
5. Galán Cortés JC. Responsabilidad Civil Médica. Madrid: Civitas; 2005.
6. Martínez-Pereda JM. La responsabilidad penal del médico y del sanitario. 3.ª ed. Madrid: Colex; 1997.
7. Ley orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal (BOE n.º 281, de 24 de noviembre de 1995; corrección de errores en el BOE n.º 54, de 2 de marzo de 1996).
8. Gómez-Rivero MC. La responsabilidad penal del médico. Valencia: Tirant Lo Blanch; 2003.
9. Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE n.º 285, de 27 de noviembre de 1992; correcciones en el BOE n.º 311, de 28 de diciembre de 1992, y en el BOE n.º 23, de 27 de enero de 1993).
10. Real Decreto 429/1993, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento de los Procedimientos de las Administraciones Públicas en materia de responsabilidad patrimonial (BOE de 4 de mayo de 1993, corrección de errores en el de 8 de junio).
11. Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa (BOE de 14 de julio de 1998).
12. Cueto Pérez M. Responsabilidad de la Administración en la asistencia sanitaria. 1.ª ed. Valencia: Tirant Lo Blanch; 1997.
13. Lloret M. El acto médico radiológico. Radiología. 1989; 31: 521-525.
14. Serrat Moré D. Manual de Normativa Médica y Sanitaria. 1.ª ed. Madrid: Colex; 1998.
15. García de Enterría E, Fernández Rodríguez TR. Curso de Derecho Administrativo. 12.ª ed. Madrid: Civitas; 2004.
16. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (BOE n.º 280, de 22 de noviembre de 2003).
17. Registered Radiologist Assistant. Role Delineation. January 2005. En: <http://www.arrt.org/radasst/finalraredelineation.pdf> (accedido el 20 de enero de 2007).
18. Sentencia del Tribunal Supremo, Sala 4.ª, de 11 de febrero de 2003, Rec. 1337/2003, sobre Técnicos Especialistas y Auxiliares de Enfermería.
19. Fernández Costales J. El contrato de servicios médicos. Madrid: Civitas; 1988.
20. Eser A. Problemas de justificación y exculpación en la actividad médica. En: Santiago Mir Puig, editor. Avances en Medicina y Derecho Penal. Barcelona: Publicaciones del Instituto de Criminología de Barcelona; 1988.
21. RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE de 7 febrero de 2004).
22. Astor G. Mengele, el último nazi. Barcelona: Vergara; 2006.
23. Lüttger H. Medicina y Derecho Penal. Madrid: Instituto de Criminología de Madrid: Editoriales de Derecho Reunidas; 1984.
24. Engisch K. Introducción al pensamiento jurídico. Madrid: Guadarrama; 1967.
25. Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Programa de acción sobre medicamentos de la OMS. Ginebra: OMS; 2002.

142 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

26. Barreiro AJ. Jurisprudencia penal y *lex artis medica*. Madrid: Consejo General del Poder judicial, Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.
27. Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya. Guía de recomenacions sobre el consentiment informat. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social-Generalitat de Catalunya; 1997.
28. Servicio de Asistencia Sanitaria, Departamento de Salud, Gobierno de Navarra. El consentimiento informado: guía práctica. Pamplona: Servicio de Asistencia Sanitaria-Departamento de Salud; 1997.
29. Comisiones Promotoras de los Comités de ética asistencial del País Vasco. La información y el consentimiento informado (principios y pautas de actuación en la relación clínica). Vitoria: Osakidetza-Servicio Vasco de Salud; 1997.
30. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo n.º 261 sobre consentimiento informado. Acta n.º 39 de 6 de noviembre de 1995. Como Anexo 7 en: Simón P. El consentimiento informado. Historia, teoría y práctica. Madrid: Triacastela; 2000. p. 407-410.
31. Morales A. El derecho a recibir información y el consentimiento informado. Bilbao: Sociedad Vasca de Cuidados Paliativos; 1998.
32. Morales A. Consentimiento informado en diagnóstico por la imagen. Todo Hospital. 2004; 206: 263-273.
33. Ley Básica 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica (BOE de 15 de noviembre de 2002).
34. Romeo Casabona C. El médico ante el Derecho. Madrid: Servicio de publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo; 1985.
35. Gracia D. ¿Privilegio terapéutico o excepción terapéutica? Madrid: Asociación de Bioética Fundamental y Clínica; 1997.
36. Simón P, Rodríguez JJ, Martínez A, López RM, Júdez J. La capacidad de los pacientes para tomar decisiones. Med Clin. 2001; 117: 419-426.
37. Gracia D, Jarabo L, Martín N, Ríos J. Toma de decisiones en el paciente menor de edad. Med Clin. 2001; 117: 179-190.
38. Memetau G. Le droit medical. Paris: Litec; 1985.
39. American College of Physicians. Ethics Manual. Annals of Internal Medicine. 1998; 128: 576-594.
40. Recomendaciones sobre información al paciente en radiología en el apartado de contrastes yodados. En: <http://www.grupogeyseco.com/segeca.htm> (accedido el 20 de enero de 2007).
41. Emaldi A, Martín A, De la Mata I, Nicolás P, Romeo-Casabona CM. Información y documentación clínica. Su tratamiento jurisprudencial (1990-1999). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
42. Pinto I, Vigil D. Legibilidad de los documentos de consentimiento informado en radiología vascular e intervencionista. Radiología. 1998; 40: 9-12.
43. Galán Cortés JC. Responsabilidad médica y consentimiento informado. Madrid: Civitas; 2001.
44. Sentencia del Tribunal Supremo, de 7 de abril de 2004, RJ 2608/2004, sobre consentimiento informado. Incumbe al facultativo la carga de probar la existencia de la información y del consentimiento del paciente.
45. Garrido JA. Formación en comunicación y consentimiento informado en nuestro sistema de residencia: ¿qué información puede y debe dar un residente? Med Clin. 1998; 111: 739-741.

Preguntas de la monografía

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 1

1.1. Los medios de contraste con mayor osmolaridad son:

- a) Los medios de contraste iónicos dímeros.
- b) Los medios de contraste no iónicos monómeros.
- c) Los medios de contraste iónicos monómeros.
- d) Los medios de contraste no iónicos polímeros.
- e) Los medios de contraste iónicos polímeros.

1.2. El amidotrizoato de sodio y meglumina puede ser administrado por todas las vías de administración excepto por:

- a) Vía rectal.
- b) Vía oral.
- c) Vía intraarterial.
- d) Vía intracavitaria.
- e) Vía intratecal.

1.3. El medio de contraste utilizado por vía rectal en la sospecha de diverticulitis con tomografía computarizada es:

- a) El ioxaglato.
- b) La iopamida.
- c) El iotalamato sódico.
- d) El amidotrizoato de sodio y meglumina.
- e) El amidotrizoato sódico.

1.4. De las propiedades físico-químicas que se describen a continuación, ¿cual se ha relacionado en mayor medida con las reacciones adversas?:

- a) La viscosidad.
- b) La osmolaridad.
- c) La concentración de yodo.
- d) La hidrofilia.
- e) El coeficiente de partición.

1.5. Sobre los efectos adversos de los medios de contraste iónicos, señale la respuesta correcta:

- a) La prevalencia de reacciones adversas es mayor con los contrastes iónicos que con los no iónicos.
- b) Los contrastes iónicos tienen mayores propiedades anticoagulantes que los medios de contraste no iónicos.
- c) Los síntomas más frecuentemente encontrados (náuseas, urticaria, prurito, sensación de calor y vómitos) son los mismos en los dos grupos.
- d) Los medios de contraste iónicos son más nefrotóxicos que los medios de contraste no iónicos.
- e) Todas las anteriores son correctas.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 2

2.1. ¿Cuál de los siguientes compuestos fue el primer medio de contraste yodado no iónico sintetizado?

- a) Iohexol.
- b) Iopamidol.
- c) Iotrolan.
- d) Metrizamida.
- e) Iodixanol.

2.2. El índice de eficacia de los dímeros yodados no iónicos es:

- a) 1,5.
- b) 1.
- c) 6.
- d) 3.
- e) 5.

2.3. De los siguientes contrastes yodados no iónicos, indique cual es un dímero:

- a) Iodixanol.
- b) Iopentol.
- c) Ioversol.
- d) Iopromida.
- e) Iohexol.

2.4. La concentración de un medio de contraste yodado es una estimación indirecta de su eficacia y viene definida por:

- a) Cantidad del medio de contraste en miligramos por mililitro de solución.
- b) Cantidad de yodo en gramos por mililitro de solución.
- c) Cantidad del medio de contraste en gramos por mililitro de solución.
- d) Cantidad de yodo en miligramos por litro de solución.
- e) Cantidad de yodo en miligramos por mililitro de solución.

2.5. Respecto a la utilización de los medios de contraste yodados no iónicos indique cual de las siguientes afirmaciones es falsa:

- a) Los contrastes yodados no iónicos, debido a su hidrofilia y baja tasa de unión a las proteínas plasmáticas, son ideales para su utilización en urografía intravenosa.
- b) Los dímeros no iónicos están contraindicados en estudios por UIV que requieran una alta opacificación de las vías urinarias.
- c) Cuando se utilizan en TC, existe una relación directa entre el grado de realce que experimenta una estructura determinada y la cantidad de contraste administrada, aproximadamente 25 HU de realce por cada miligramo de yodo y mililitro de sangre o cm^3 de tejido.
- d) Existe un alto grado de variabilidad interindividual en el realce arterial tras la inyección de una cantidad determinada de contraste, siendo los factores que más afectan a dicha variabilidad, el gasto cardíaco y el volumen sanguíneo total, el cual se correlaciona a su vez con el peso corporal.
- e) El empuje con pequeñas cantidades de suero fisiológico, inmediatamente después de la inyección del MC prolonga e incrementa ligeramente el realce arterial, ya que aumenta la compactibilidad del bolo.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 3

3.1. Los medios de contraste basados en gadolinio extracelular:

- a) Pueden tener una estructura lineal o macrocíclica.
- b) Se asocian con diferentes quelantes orgánicos para que se eliminen más rápidamente del organismo.
- c) Se unen a proteínas.
- d) Atraviesan la barrera hematoencefálica intacta.
- e) No se eliminan por las heces.

3.2. La dosis intravenosa estándar de quelatos de gadolinio 0,5 molar es:

- a) 0,2 mmol/kg.
- b) 0,1 mmol/kg.
- c) 0,3 ml/kg.
- d) 0,2 ml/kg.
- e) Son correctas b y d.

3.3. Durante el embarazo y la lactancia la administración de quelatos de gadolinio:

- a) Está completamente contraindicada.
- b) Debe obligatoriamente suprimirse la lactancia 24 horas antes.
- c) Son muy peligrosos para el feto y el recién nacido.
- d) No es necesario ninguna precaución especial en pacientes embarazadas ni durante la lactancia.
- e) Son todas falsas.

3.4. Los quelatos de gadolinio:

- a) A dosis altas predomina el acortamiento del tiempo de relajación longitudinal T1.
- b) A dosis altas predomina el acortamiento del tiempo de relajación transversal T2.
- c) A dosis bajas predomina el acortamiento del tiempo de relajación longitudinal T1.
- d) El efecto sobre el tiempo de relajación longitudinal no depende de la dosis.
- e) Son correctas b y c.

3.5. La dermatopatía fibrosante nefrogénica se ha descrito en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica a los que se les había inyectado dosis estándar o doble dosis de:

- a) Gadodiamida (Omniscan®).
- b) Dimeglumina (Magnevist®).
- c) Gadoversetamida (Optimark®).
- d) Ácido gadotérico (Dotarem®).
- e) Son correctas a, b y c.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 4

4.1. ¿Qué afirmación respecto al Mn-DPDP (Teslascan®) es cierta?:

- a) Tras la inyección de Mn-DPDP pueden obtenerse estudios dinámicos para la caracterización de lesiones focales hepáticas.
- b) Los hemangiomas hepáticos captan Mn-DPDP.
- c) Las metástasis hepáticas captan Mn-DPDP.
- d) Tras la inyección de Mn-DPDP se puede diferenciar entre lesiones de naturaleza hepatocitaria y de naturaleza no hepatocitaria.
- e) Los hepatocarcinomas bien diferenciados no captan Mn-DPDP.

4.2. ¿Qué afirmación respecto al Mn-DPDP (Teslascan®) es falsa?:

- a) Tras la administración de Mn-DPDP se puede diferenciar entre HNF, adenoma y hepatocarcinoma.
- b) La cápsula del hepatocarcinoma es hipointensa tras la administración de Mn-DPDP.
- c) El Mn-DPDP puede ser muy útil para diferenciar una metástasis hipervasculada vista con un estudio previo con Gd-DTPA y una HNF.
- d) El Mn-DPDP es el contraste de elección cuando se sospecha una fuga de bilis tras una lesión de la vía biliar.
- e) El Mn-DPDP se utiliza preferiblemente siempre con secuencias potenciadas en T1.

4.3. Después de la inyección de Gd-EOB-DTPA (Primovist®) una lesión hepática es global y homogéneamente hiperintensa en la fase arterial T1 y se hace isointensa en la fase venosa. Al cabo de 20 minutos vuelve a ser hiperintensa respecto al parénquima hepático. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?:

- a) Hemangioma hepático.
- b) Hepatocarcinoma.
- c) HNF.
- d) Metástasis de tumor neuroendocrino.
- e) Adenoma.

4.4. Seleccione la respuesta verdadera:

- a) El Mn-DPDP es un contraste mixto extra e intracelular.
- b) El Gd-EOB-DTPA permite hacer exámenes dinámicos de forma similar a los obtenidos con Gd-DTPA.
- c) Para un examen correcto tanto con Mn-DPDP como con Gd-EOB-DTPA pueden ser necesarios unos 25 minutos en total.
- d) El Gd-BOPTA (Multihance®) permite hacer estudios dinámicos y específicos celulares hepáticos en T1.
- e) b, c y d son correctas.

4.5. Indique la respuesta falsa:

- a) El Gd-BOPTA se elimina fundamentalmente por la vía urinaria y un pequeño porcentaje por la bilis.
- b) El Gd-EOB-DTPA se elimina a partes iguales por la vía urinaria y por la bilis.
- c) El Mn-DPDP se suele administrar en embolada seguido de suero salino.
- d) El Gd-BOPTA puede diferenciar bien entre tumores de naturaleza hepatocitaria y tumores no hepatocelulares.
- e) Las imágenes en la fase celular tras la administración de Gd-BOPTA se deben obtener al menos al cabo de 2 horas de la inyección.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 5

5.1. Los mecanismos responsables de los contrastes intravasculares son:

- a) La unión del agente de contraste a la albúmina sérica o la unión a complejos de hierro.
- b) La unión del agente de contraste a la albúmina sérica o el aumento de tamaño de la molécula.
- c) La unión del agente de contraste al hierro o el aumento de tamaño de la molécula.
- d) La unión del agente de contraste al hierro o a la albúmina sérica.
- e) La unión del agente de contraste al hierro o la reducción de tamaño de la molécula.

5.2. La vida media del contraste intravascular gadofosveset se halla aumentada debido a:

- a) La unión a la albúmina sérica.
- b) La unión al hierro.
- c) Aumentar la permeabilidad capilar.
- d) Aumentar el tamaño del complejo molecular.
- e) Disminuir el tamaño del complejo molecular.

5.3. Indique la respuesta correcta:

- a) El gadofosveset puede administrarse en embarazadas.
- b) El gadofosveset puede administrarse durante la lactancia.
- c) El gadofosveset no se elimina en sesiones de hemodiálisis.
- d) El gadofosveset no tiene reacciones adversas.
- e) El gadofosveset no es recomendable en menores de 18 años.

5.4. La dosis de administración del gadofosveset es de:

- a) 0,08 mmmol/kg.
- b) 0,05 mmmol/kg.
- c) 0,09 mmmol/kg.
- d) 0,03 mmmol/kg.
- e) 1,00 mmmol/kg.

5.5. La principal novedad y característica del gadofosveset es:

- a) Poder caracterizar las lesiones parenquimatosas.
- b) El realce del sistema venoso.
- c) Combinar imágenes en la fase dinámica y posteriormente en la tardía de equilibrio de alta resolución.
- d) Poder realizar técnica de alta resolución de primer paso.
- e) Realzar el sistema arterial y venoso y posteriormente el ganglionar.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 6

6.1. ¿Cuál es la característica distintiva y novedosa de la PET?:

- a) Que es capaz de medir localmente y en vivo un proceso metabólico sin alterarlo porque utiliza cantidades nanomolares de un radiofármaco.
- b) Que permite ver mejor que otra técnica las alteraciones estructurales y anatómicas de la enfermedad.
- c) Que permite ver cómo se alteran los tejidos.
- d) Que con una sola imagen representa toda la densidad de los diferentes tejidos.
- e) Que mide los positrones existentes en el organismo y eso permite anticipar las alteraciones moleculares.

6.2. ¿Cuál de estas afirmaciones es exacta?:

- a) La PET-FDG permite hacer un diagnóstico más precoz de la mayoría de los cánceres, permite un estudio más exacto de la extensión tumoral y un conocimiento más precoz de la eficacia de los tratamientos.
- b) La PET-FDG permite diferenciar los tumores de las infecciones y de los procesos inflamatorios, como la tuberculosis.
- c) La FDG es el único radiofármaco posible en la PET y no hay posibilidad de desarrollar nuevos fármacos.
- d) La PET-FDG no da información adicional en las demencias.
- e) El PET-FDG no da información adicional en las epilepsias.

6.3. Si le presentan un estudio de PET-FDG de cerebro por sospecha de demencia de Alzheimer, ¿qué defectos espera encontrar?:

- a) Hipometabolismo en la corteza cingulada posterior, parietal inferior y temporal superior.
- b) Hipermetabolismo en la corteza cingulada posterior, parietal inferior y temporal superior.
- c) Hipometabolismo de todos los núcleos de la base.
- d) Hipometabolismo de todos los núcleos de la base y de la amígdala.
- e) Hipometabolismo de todos los núcleos de la base, de la amígdala y del cerebelo.

6.4. Si le presentan un estudio de cerebro de PET con $^{18}\text{FDDNP}$ para el diagnóstico de Alzheimer, ¿qué espera marcar en el cerebro?:

- a) Los depósitos de amiloide y ovillos intracelulares existentes en el tejido cerebral.
- b) El hipocampo y la amígdala.
- c) Los lóbulos frontales.
- d) El consumo de glucosa del cerebro.
- e) La cantidad de receptores de serotonina del cingulado posterior.

6.5. Si tuviera que informar una PET de cerebro con $^{18}\text{MPPF}$ para el diagnóstico precoz de Alzheimer por pérdida de receptores de serotonina 5HT1A en las células piramidales del hipocampo, ¿cuándo lo consideraría patológico?:

- a) Cuando la captación en el hipocampo sea menor que cuatro veces la del resto del tejido cerebral.
- b) Cuando la captación en el hipocampo sea menor que dos veces la del resto del tejido cerebral.
- c) Cuando la captación en el hipocampo sea menor que 10 veces la del resto del tejido cerebral.
- d) Cuando la captación en el hipocampo sea menor que 20 veces la del resto del tejido cerebral.
- e) Cuando la captación en el hipocampo sea inferior a la del resto del tejido cerebral.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 7

7.1. ¿Cuál es la secuencia más interesante para el estudio de los contrastes superparamagnéticos?:

- a) T1 SE.
- b) T1 EG.
- c) T2 TSE.
- d) T2 EG.
- e) T2 SE.

7.2. ¿Cuál de estas lesiones capta siempre SPIO?:

- a) Adenoma.
- b) Metástasis.
- c) Hepatocarcinoma.
- d) HNF.
- e) Nódulo displásico.

7.3. ¿Cuál de estas lesiones nunca capta SPIO?:

- a) Adenoma.
- b) Metástasis.
- c) Hepatocarcinoma.
- d) HNF.
- e) Nódulo displásico.

7.4. ¿Qué tiempo debe transcurrir entre el inicio de la inyección de Endorem® y la adquisición de imágenes?:

- a) 10 minutos.
- b) 30 minutos.
- c) 2 horas.
- d) 6 horas.
- e) 24 horas.

7.5. ¿Qué tiempo debe transcurrir entre el inicio de la inyección de USPIO y la adquisición de imágenes?:

- a) 10 minutos.
- b) 30 minutos.
- c) 2 horas.
- d) 6 horas.
- e) 24 horas.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 8

8.1. Los contrastes ecográficos pueden ser:

- a) Burbujas de aire envueltas en una capa de albúmina.
- b) Burbujas de aire adheridas a galactosa envueltas en un surfactante.
- c) Perfluorocarbono (gas de baja difusión) envuelto en un fosfolípido.
- d) Solo b y c son ciertas.
- e) Todas son ciertas.

8.2. Para realizar la señal ecográfica:

- a) Se utiliza la frecuencia fundamental.
- b) Se utiliza una secuencia con un índice mecánico $< 0,1$.
- c) Se utiliza una secuencia con un índice mecánico $> 0,1$ y $< 0,5$.
- d) Se utiliza una secuencia con un índice mecánico $> 0,5$.
- e) c y d son ciertas.

8.3. ¿Qué afirmación es cierta respecto a los contrastes ecográficos de segunda generación?:

- a) Se administran exclusivamente por vía endovenosa.
- b) Su diámetro es menor que el de un hematíe.
- c) Su primera aplicación fue para caracterizar lesiones focales hepáticas.
- d) Es el método de elección para valorar la respuesta a tratamientos percutáneos de metástasis y hepatocarcinomas.
- e) Ninguna es cierta.

8.4. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones son falsas?:

- a) No existen contraindicaciones para el uso de los contrastes ecográficos.
- b) La mortalidad establecida por reacciones de hipersensibilidad al contraste es del 0,0086%, menor que la secundaria a contrastes yodados.
- c) No está aceptado su uso por vía endovenosa en Pediatría.
- d) No tienen indicación alguna en Pediatría.
- e) Se administran en perfusión continua a dosis 0,1 ml/s.

8.5. ¿Cuál de los siguientes enunciados es verdadero?:

- a) Las burbujas de aire del contraste no sobrepasan el intersticio; son intravasculares siempre.
- b) Los primeros contrastes ecográficos no atravesaban la barrera capilar pulmonar.
- c) No existe ningún contraste que sea fagocitado por el sistema reticuloendotelial.
- d) No se pueden repetir las dosis de contraste ecográfico por el riesgo de complicaciones.
- e) Ninguna es cierta.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 9

9.1. La suspensión de bario idónea para el estudio mediante doble contraste del tracto gastrointestinal superior debe ser:

- a) Una suspensión de baja densidad y viscosidad.
- b) Una suspensión de alta densidad y baja viscosidad.
- c) Cualquier tipo de suspensión sirve.
- d) La misma que la que se usa para el enema opaco de contraste simple.
- e) Ninguna de las anteriores.

9.2. El estudio de un posible trayecto fistuloso en el curso de la exploración de TC abdominal requiere preferentemente:

- a) Contraste oral positivo.
- b) Contraste oral negativo.
- c) Agua como medio de contraste oral.
- d) Es indiferente el contraste oral que se utilice.
- e) Todas las anteriores son correctas.

9.3. El medio de contraste oral idóneo en una exploración de RM abdominal es:

- a) Positivo.
- b) Negativo.
- c) Bifásico.
- d) Ninguna de las anteriores.
- e) Es indiferente el medio de contraste oral que se utilice.

9.4. El medio de contraste oral idóneo en la RM es el que:

- a) Debe tener un alto margen de seguridad y carecer de efectos colaterales.
- b) Debe tener una distribución homogénea en todo el tracto digestivo.
- c) No debe provocar ningún tipo de artefactos.
- d) Debe ser bien aceptado por el paciente.
- e) Todas las anteriores.

9.5. Los medios de contraste hidrosolubles:

- a) Son hiperosmolares (contraindicados ante sospecha de posible aspiración traqueobronquial).
- b) Están indicados en radiología convencional ante la sospecha de perforación gástrica o intestinal.
- c) Se utilizan como contraste enteral en TC bajo la forma de soluciones diluidas.
- d) Todas las anteriores.
- e) Ninguna de las anteriores.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 10

10.1. Los métodos semicuantitativos de cuantificación de la captación de contraste:

- a) Son complejos de calcular a partir de las imágenes de perfusión.
- b) No dependen del equipo ni de la secuencia de adquisición.
- c) Necesitan que las curvas de intensidad de señal frente al tiempo se traduzcan a curvas de concentración de contraste frente al tiempo.
- d) Ofrecen información de parámetros como la pendiente de la llegada del contraste, la máxima intensidad de señal o el área bajo la curva.
- e) Su uso sólo está indicado en aquellas situaciones en las que el análisis mediante modelos farmacocinéticos no ofrezca información fiable.

10.2. En la cuantificación de la captación, respecto a la adquisición:

- a) Es imprescindible que la resolución temporal sea máxima.
- b) Es imprescindible que la resolución espacial sea máxima.
- c) Es necesario establecer un compromiso entre ambas resoluciones.
- d) La resolución de contrastes es el único factor relevante.
- e) No es muy relevante, ya que estamos hablando de postprocesado.

10.3. Respecto a la adquisición, la potenciación de la secuencia de RM:

- a) Debe potenciarse en T1 ya que el contraste nunca difunde fuera de los vasos.
- b) Debe potenciarse en T2, excepto en los estudios de perfusión cerebral, donde las secuencias deben ser T1.
- c) La potenciación es indiferente ya que se miden concentraciones.
- d) Debe ser T2 para aprovechar también las imágenes potenciadas en DP.
- e) Generalmente será T1, aunque en el sistema nervioso central la barrera hematoencefálica favorece la utilización de la potenciación T2.

10.4. El modelo farmacocinético para evaluar la captación de contraste:

- a) Es potencialmente útil en la detección de la angiogénesis presente en el desarrollo de los tumores.
- b) Proporciona parámetros como la permeabilidad vascular, el volumen de intersticio o la concentración de contraste en el tejido.
- c) Se puede utilizar en estudios longitudinales para evaluar el efecto del tratamiento con fármacos.
- d) Actualmente no está implementado en las estaciones de trabajo de los equipos comerciales.
- e) Todas las anteriores son correctas.

10.5. En el modelo farmacocinético, para evaluar la captación de contraste:

- a) Se recomienda corregistrar las imágenes de perfusión para evitar artefactos debidos al movimiento.
- b) La función arterial de entrada no influye en el cálculo de los parámetros.
- c) La reproducibilidad de los resultados está asegurada independientemente de la variante del modelo que se considere.
- d) El coste computacional asociado a la resolución del modelo permitirá su introducción en los equipos de RM para el procesado en tiempo real.
- e) Se puede trabajar en modo intensidad o en modo concentración, dependiendo del tejido que se esté analizando.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 11

11.1. Se considera que un contraste yodado es de «baja osmolaridad»:

- a) Cuando tiene 600-800 mOsm/kg.
- b) Cuando tiene unos 300 mOsm/kg.
- c) Cuando tiene menos de 300 mOsm/kg.
- d) Cuando tiene menos osmolaridad que el plasma sanguíneo.
- e) Cuando es un contraste monómero iónico.

11.2. Administrar oxígeno a un paciente que ha tenido una reacción al contraste yodado intravenoso:

- a) Está indicado en todas las reacciones graves.
- b) Sólo está indicado si hay broncoespasmo.
- c) No está indicado si hay edema laríngeo porque puede agravarlo.
- d) Es superfluo en las reacciones vagas.
- e) No debe usarse conjuntamente con antihistamínicos H1.

11.3. ¿Cuál de los siguientes factores no es de riesgo para el desarrollo de una nefropatía inducida por el contraste yodado?:

- a) La alteración previa de la función renal.
- b) La existencia de una eritropoyesis extramedular.
- c) Una edad avanzada.
- d) La deshidratación.
- e) El uso de grandes dosis de contraste.

11.4. ¿Cuál de las siguientes medidas profilácticas no reduce la incidencia de nefropatía debida a los contrastes yodados?:

- a) El empleo de contrastes de baja osmolaridad o isosomolares.
- b) La reducción de la dosis de contraste al mínimo imprescindible.
- c) La hidratación previa y después de la administración del contraste.
- d) Estar en ayunas 12 horas antes de la administración del contraste.
- e) Evitar la administración de otros fármacos nefrotóxicos al menos 24 horas antes de la administración del contraste.

11.5. Respecto a las reacciones adversas a los contrastes yodados administrados por vía intravascular, es falso que:

- a) La realización a un paciente de estudios previos con contraste yodado intravenoso sin haber tenido reacción asegure que el paciente no vaya a padecer una reacción en una nueva administración.
- b) La mayoría de las reacciones renales ocurren en los primeros 60 minutos tras la inyección y no tienen una clara reacción con la dosis de contraste administrada.
- c) La mayoría de los pacientes que presentan una reacción grave se recuperan con un tratamiento adecuado.
- d) Si antes de la prueba radiológica inyectamos una pequeña cantidad de contraste en una vena y no se produce reacción después de 1 minuto, podemos continuar la prueba con la seguridad de que no va a producirse una reacción adversa con ese contraste.
- e) La mayoría de las reacciones leves no requieren tratamiento.

11.6. Los contrastes yodados administrados por vía intravascular pueden tener efectos secundarios en los distintos órganos o sistemas, excepto en:

- a) El riñón.
- b) La vejiga urinaria.
- c) El sistema nervioso central.
- d) El sistema cardiovascular.
- e) La piel.

PREGUNTAS DEL CAPÍTULO 12

12.1. La responsabilidad administrativa o patrimonial de las Administraciones Públicas?:

- a) Incluye una acción u omisión en el ejercicio profesional.
- b) Supone una relación previa entre sujetos de Derecho y el incumplimiento de una obligación preexistente nacida en un contrato u otra norma jurídica.
- c) Siempre está ligada a la existencia de culpa por una acción u omisión del radiólogo.
- d) Es una responsabilidad objetiva y directa.
- e) Es una responsabilidad subjetiva y directa.

12.2. ¿Qué garantías y obligaciones del acto radiológico están jurídicamente protegidas?:

- a) La justificación de la prueba diagnóstica.
- b) La lectura e interpretación especializada.
- c) La información y el consentimiento informado.
- d) La obligación de archivo definitivo de un documento clínico (informe e imágenes).
- e) Todas las anteriores.

12.3. ¿Cuál de estas funciones no se puede delegar por imperativo legal?:

- a) La gestión de la lista espera.
- b) El control de la calidad de las imágenes.
- c) El consentimiento informado.
- d) La aplicación de contrastes.
- e) Garantizar la seguridad física del enfermo.

12.4. El control de tercer orden o supervisión general se define por las siguientes características, excepto una; ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?:

- a) El personal colaborador dispone de plena autonomía para realizar toda la tarea, incluida la obtención del resultado.
- b) El radiólogo valida el resultado con posterioridad a su obtención.
- c) La intervención del radiólogo es continua y directa.
- d) El radiólogo debe estar en situación de disponibilidad.
- e) Se deja a criterio del personal colaborador la petición de ayuda o intervención.

12.5. En el documento emitido por la Sociedad Española de Radiología (SERAM) a través de su Sección de Gestión y Calidad (SEGECA), se recomienda que la obtención del consentimiento para la administración de contrastes por vía intravascular:

- a) Se obtenga a través de un formulario escrito por el radiólogo.
- b) Se obtenga de forma verbal por el radiólogo.
- c) Se obtenga de forma verbal por el clínico, con apoyo del Servicio de Radiología.
- d) No hace falta solicitar ningún tipo de consentimiento, ya que es un riesgo de presentación excepcional.
- e) Se obtenga a través de un formulario escrito por el clínico, con apoyo del Servicio de Radiología.

Índice analítico



Contraste/s

- ecográfico, 77, 79, 81, 83, 85, 88
 - armónico, 79
 - Doppler, 77, 79, 80, 84
 - ganglio centinela, 87
 - inversión de pulso, 79, 81
 - microburbujas, 77, 79
- enterales, 91
 - doble contraste, 92
 - aire, 92
 - enterocclisis, 92
 - metilcelulosa, 92
 - en la tomografía computarizada, 95
 - agente/s
 - hidrosoluble, 95
 - «positivos», 96
 - colonoscopia virtual, 96
 - contraste positivo, 96
 - enterocclisis mediante TC, 96
 - medio de contraste neutro, 96
 - preparados de bario de baja densidad, 95
 - soluciones, 95
 - agua, 95
 - con yodo, 95
 - diluidas de bario, 95
 - estudio del intestino
 - delgado, 94
 - enterocclisis bifásica, 94
 - enterocclisis de contraste simple, 94
 - neumocolon peroral, 94
 - serie de intestino delgado, 94
 - grueso, 94
 - de contraste simple, 95
 - de doble contraste, 94
 - enema de agua, 95
 - examen oral del intestino grueso, 95
 - hidrosolubles, 92
 - para la resonancia magnética, 97
 - colonografía, 100
 - contraste/s
 - bifásicos, 99
 - RM enterocclisis, 99
 - negativos, 97
 - partículas de óxido de hierro, 98
 - paramagnéticos, 98

- positivos, 97
 - citrato férrico amónico o manganeso, 98
 - quelatos de gadolinio, 98
 - superparamagnéticos, 98
- medios de contraste «bifásicos», 97
- minerales arcillosos, 99
- perfluoroquímicos, 99
- sulfato de bario, 99
- sulfato de bario, 91
 - bario, 91
 - de alta densidad, 92
 - contraste simple, 91
 - técnicas, 93
 - bifásica, 93
 - de contraste simple, 93
 - de doble contraste, 93
 - agente efervescente, 93
- Cuantificación de la captación en la resonancia magnética, 103
- angiogénesis, 103
- curvas
 - concentración-tiempo, 104
 - de captación-tiempo, 103
- filtro reductor de ruido, 105
- modelado farmacocinético, 103
- modelo
 - de Tofts
 - extendido, 111
 - generalizado, 111
 - farmacocinético de la captación, 107
 - fracción de volumen, 107
 - función
 - arterial de entrada, 108
 - de salida tisular, 109
 - GRID, 110
 - interpolación, 109
 - mapas paramétricos, 110
 - modelo de ecuaciones, 108
 - parámetros farmacocinéticos, 109
 - permeabilidad vascular, 107
- heurístico de captación, 105
- imágenes de reconstrucción temporal, 107
- intensidad máxima de señal, 107
- tiempo
 - hasta el pico, 107
 - inicial de captación, 107
 - velocidad de captación, 107
- perfusión, 103
- rango dinámico, 104

156 MEDIOS DE CONTRASTE EN RADIOLOGÍA

resolución temporal, 104
 curva señal-tiempo, 104
 segmentar las imágenes, 105

F

Ferrumóxidos, 68
 adenomas, 70
 cirrosis hepática, 68, 69, 72
 colangiocarcinoma, 70
 fibrosis hepática, 72, 73
 hemangiomas, 70
 hepatocarcinomas, 69
 hiperplasia nodular focal, 69
 metástasis, 70

L

Lipiodol, 9

M

Medios de contraste, 35
 basados en gadolinio, 21, 47
 albúmina, 47, 48, 53
 B22956, 47, 53
 gadofosveset, 47, 48
 equilibrio, 49
 contraste intravascular, 51
 resolución espacial, 49, 50
 fleboangio-RM, 51, 53
 MS-325, 47
 reacciones adversas, 48
 tromboembolismo pulmonar, 52
 aplicaciones
 clínicas actuales, 26
 distintas a la resonancia magnética, 32
 dosis y rango de administración, 22
 efectos adversos, 22
 farmacocinética, 21
 gadolinio poliméricos, 47
 Gadomer-17, 47
 P792, 47
 optimización de parámetros de adquisición, 23
 propiedades y moléculas, 21
 distribución mixta, 35, 36, 39
 Gd-BOPTA, 39, 40, 43, 44
 Gd-EOB-DTPA, 41, 44
 intracelular, 41
 intracelular, 35, 36, 39, 43
 hepática, 35
 mangafodipir trisódico
 (Mn-DPDP), 35, 36, 37, 38, 41, 43, 44
 hepatocelular, 37
 yodados, 10
 no iónicos, 10
 angiografía, 16
 coronariografía, 16
 benceno, 10
 dímeros, 11
 iodecol, 12
 iodixanol, 12
 iotrolán, 12
 dosis letal, 14
 en embolada, 15
 filtración glomerular, 14
 flebografía, 16
 venografía periférica, 16
 índice de eficacia, 10

infusión, 15
 inyección, 15
 mielo-TC, 19
 monómeros, 11
 metrizamida, 11
 osmolalidad, 13
 osmolaridad, 13
 quimiotoxicidad, 10
 solubilidad, 14
 tomografía computarizada, 16
 detección automática de la llegada del bolo, 17
 duración de la inyección, 17
 urografía intravenosa (UIV), 15
 dímeros no iónicos, 16
 monómeros no iónicos, 16
 viscosidad, 14

O

Osmolalidad, 3
 Osmolaridad, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 19
 amidotriozato sódico, 4
 diatrizoato sódico, 3
 metrizoato, 3
 iónicos, 8
 iotalamato, 4
 ioxaglato, 3, 6, 7, 8
 no iónicos, 3, 4

P

PET, 55, 56, 57, 58, 60, 63, 64
¹⁸F-FDDNP, 56, 58, 60
¹⁸F-FDG, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64
¹⁸F-FDG-6-P, 57
¹⁸F-FDOPA, 56, 61
¹⁸F-MPPF, 56, 60, 61

R

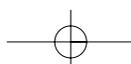
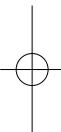
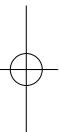
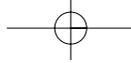
Reacciones adversas a los medios de contraste, 115
 β -bloqueantes, 122
 cardiotoxicidad, 120
 contrastes
 ecográficos, 125
 para la resonancia magnética, 124
 fibrosis sistémica nefrogénica, 124
 intracelulares, 124
 manganeso, 124
 óxido de hierro superparamagnético, 124
 dermatitis por contacto, 121
 embarazo y lactancia, 121
 tiroides del feto, 121
 extravasación de contraste, 120
 feocromocitoma, 123
 flebitis química, 121
 generales agudas, 115
 idiosincrásicas, 116
 pseudoalérgicas, 116
 hipertiroidismo, 123
 hipocalcemia analítica, 123
 nefrotoxicidad, 117
 creatinina plasmática, 117
 diabetes, 118
 filtración glomerular, 118
 hidratación, 119
 insuficiencia renal, 118
 mieloma múltiple, 118
 N-acetilcisteína, 119

nefropatía inducida por los medios de contraste, 117
reacción anafilactoide, 119
neurotoxicidad, 119
paraganglioma, 123
prevención de las reacciones anafilactoide, 117
pruebas de hipersensibilidad cutánea, 117
radioyodo, 122
tardías, 117
Responsabilidad, 129
acto radiológico, 129, 132
fuentes legales, 132
funciones, 132
jurídicamente, 135
arrendamiento
de obra, 135
de servicios, 135
consentimiento eficaz del enfermo, 135
medios de contraste, 138

indicación médica, 135
realización ajustada a la *lex artis*, 135
administrativa, 131
civil, 129
lex artis, 129
tipos, 129
contractual, 130
extracontractual, 130
objetiva, 130
subjetiva o con culpa, 130
delegación, 132
niveles de control-supervisión, 134
penal, 130
imprudencia, 130

U

Uroselectán, 9





NOTAS

