



“UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO”

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

“ELIMINACIÓN DE ÁCIDO GADOXÉTICO (PRIMOVI) Y CORRELACIÓN CON PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:

IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

DRA. NAYELI SORIANO MELÉNDEZ

ASESORA DE TESIS: DRA. ANAMARI PEROCHECHA GONZALEZ

MEXICO D. F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS DE POSGRADO

**“ELIMINACIÓN DE ÁCIDO GADOXETICO (PRIMOVIST) Y
CORRELACIÓN CON PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO
HEPÁTICO”**



Dra. Anamari Perochena González

Médico Especialista del Departamento de Radiología e Imagen Molecular del Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Asesora de Tesis



Dr. Jorge Vázquez Lamadrid

Jefe del departamento de Radiología e Imagen Molecular del Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

ÍNDICE:

1.- Objetivo

a) Objetivo general

b) Objetivos específicos

2.- Hipótesis

3.- Planteamiento del problema

4.- Marco teórico

a) Antecedentes

b) Definición del problema

c) Justificación

5.- Metodología

a) Diseño del estudio

b) Descripción del análisis radiológico

c) Tamaño de muestra y tipo de muestreo

d) Criterios de selección

- Inclusión

- Exclusión

- Eliminación

e) Variables y desenlaces

6.- Estrategia de análisis estadístico

7.- Resultados

8.- Discusión

9.- Conclusiones

10.- Referencias bibliográficas

ELIMINACIÓN DE MATERIAL DE ÁCIDO GADOXÉTICO (PRIMOVIST) Y CORRELACIÓN CON PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO

OBJETIVO:

Objetivo general:

Evaluar la tasa de eliminación biliar con ácido gadoxético, en pacientes con pruebas de función hepáticas alteradas y en pacientes con resultados normales en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Dr. Salvador Zubirán” y describir si existe una asociación entre el realce de este ácido en estudios de Resonancia Magnética.

Objetivos específicos:

Describir las variables demográficas de la población de estudio.

Calcular correlaciones para cada prueba de función hepática y el realce del contraste

Conocer las características y propiedades del ácido gadoxético y su aplicación diagnóstica.

Describir los factores como son edad, género, así como posibles diagnósticos que se encuentran relacionados a la eliminación de este material de contraste

Conocer las características epidemiológicas de los pacientes en los que se utilizó este tipo de contraste, el tipo de realce y su aplicación clínica

Estandarizar los valores más útiles dentro de las pruebas de función hepática para predecir la eliminación de ácido gadoxético en pacientes con hepatopatía, previo a su estudio de imagen.

HIPÓTESIS:

Existe una disminución en la capacidad de eliminación biliar de ácido gadoxético en pacientes con alteración en las pruebas de función hepática en comparación con pacientes con pruebas normales en los pacientes a los que se les realizó Resonancia Magnética en el INCMNSZ

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En pacientes con alguna hepatopatía pertenecientes a la población del INCMNSZ, ¿Cuál es el nivel de eliminación biliar de Ácido Gadoxético (PRIMOVIST) en individuos con pruebas de función hepática alteradas en comparación con pacientes con pruebas dentro de los parámetros normales?

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES:

Dado que el análisis central de este estudio estará basado en la medición de un material de contraste y su eliminación, será necesario describir las características y propiedades del ácido gadoxético (Gd-EOB-DTPA) y su utilización.

Ya que actualmente ha incrementado el uso de Resonancia Magnética con la finalidad de la adecuada caracterización y diagnóstico puntual de lesiones hepáticas focales, en pacientes con alguna hepatopatía, con el diagnóstico de cirrosis o antecedente de alguna neoplasia dentro de las que se pueden incluir carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y metástasis.⁷

Gracias a la utilización reciente de materiales de contraste hepatoespecíficos, ha incrementado la sensibilidad y especificidad en la categorización de estas lesiones, y de esta manera brindar un diagnóstico más certero a cada paciente.^{10,9}

Al hablar de este tipo de contrastes, cabe mencionar que a pesar de que el ácido gadoxético es el más utilizado, se conocen al menos otros dos tipos diferentes con estas características como son: El gadobenato de dimeglubina (Gb-BOPTA), mangafodipir trisódico; el primero de ellos, tienen un realce después de los 30 minutos posterior a la inyección y la mayor concentración ocurre a los 40 – 120 minutos, solo excretándose del 3-5% de la dosis. El segundo es captado por otros receptores, como son la vitamina B6, sin embargo estos contrastes no se utilizaron en el estudio, por lo que los detalles de sus propiedades no serán especificados.⁷

Los limitantes de estos contrastes son la fase tardía para obtener la imagen, sobre todo en el Gadobenato de dimeglubina, así como el potencial de toxicidad por manganeso.⁷

El ácido gadoxético es un material de contraste hepatoespecífico con peso molecular de 726 daltons y como ya fue mencionado, utilizado en estudios de Resonancia Magnética. La vía de administración es IV, la dosis recomendada es de 0.1 mL/Kg de peso, lo que equivale a 0.025 mmol/ kg de peso, con 20-25 ml de solución salina.^{1,12}

Los efectos adversos son muy raros, incluyen náusea, vasodilatación, cefalea, dolor en el sitio de inyección.¹²

Posterior a la inyección de este, se distribuye hacia el espacio extracelular, una vez en este espacio, se puede excretar vía renal o ser captado por los hepatocitos, debido a esta característica, se conoce como material de contraste “combinado”. En pacientes con función renal y hepática normal, se espera que se excrete 50% vía renal y 50% vía biliar.^{2,21}

El ácido gadoxético una vez que ingresa a espacio extracelular, compete con la bilirrubina para ser transportado al interior de los hepatocitos (50% de este material) a través del transporte orgánico de polipéptidos (OATP1 B1) y OATP1B3), las cuales son proteínas relacionadas a la función hepática, localizadas dentro de la membrana basolateral hepatocítica.^{2, 3}

Posteriormente es transportado hacia los canalículos biliares a través de sistema de proteínas multiespecífico (cMOAT) y excretado hacia la vía biliar a través de la proteína multidroga resistente (MRP2).^{2,12}

Debido al comportamiento bifásico del ácido gadoxético es decir su distribución extracelular temprana y fase tardía que es captada por hepatocitos normales, posterior a la administración de este y de obtener las fases vasculares, persiste acumulación de este en hígado y vía biliar, puede observarse en vía biliar a partir de los 5 min posterior a inyección y persiste por 2 horas, se utiliza la fase de 20 min como rutina clínica.⁵

Dependiendo del estado de estos mecanismos transportadores, la absorción y excreción de contraste puede variar. Múltiples estudios han demostrado que el tiempo del tránsito biliar depende del género, edad e índice de masa corporal, así como de los niveles séricos de bilirrubina, por lo que si la bilirrubina esta elevada, la excreción del ácido será menor.²

Una propiedad importante de este material de contraste, es su componente paramagnético, que tiene la función de alarga relativamente el tiempo magnético, en un campo magnético local, acortando los tiempos de relajación en los protones de agua, lo cual lleva a incremento en la intensidad de señal en los tejidos y vasos.¹

En la Imagen pos Resonancia Magnética la visualización normal y patológica de los tejidos, dependerá de la intensidad de señal, con diferentes densidades de protones, ya que este ácido tiene proteínas de unión más débiles al compararlo con otro tipo de materiales de contraste

como el gadolinio, va a incrementar la relajación de T1 y lo acorta; por medio del ion manganeso, por lo que requiere menor dosis.^{1,2}

En cuanto a las aplicaciones del ácido gadoxético, es útil en el diagnóstico de hiperplasia nodular focal, fibrosis hepática, y valoración de la vía biliar. También valora la función de los hepatocitos, ya que los hepatocitos sanos captan contraste durante la fase hepatobiliar (15– 20 min posterior a inyección), por lo que un hígado con función hepática normal muestra incremento en la intensidad durante esta fase.¹⁰

Dentro de las limitaciones de la fase biliar, se debe considerar a pacientes cirróticos descompensados, ya que en estos pacientes disminuye el realce arterial y la excreción biliar, esto ocurre debido a que se encuentra disminuido el transporte de proteínas de los hepatocitos, lo cual incrementa la competencia por receptores OATP, secundario al incremento en bilirrubinas. Sin embargo se ha demostrado que la detección de lesiones hepáticas utilizando este contraste es de gran ayuda incluso en pacientes con cirrosis severa.¹¹

Un estudio demostró que la disminución en la captación de contraste no tiene relación necesariamente con la morfología sino con la función de hepatocitos.¹⁰

También en pacientes con antecedente de con Carcinoma hepatocelular y haber sido tratados con quimioembolización intraarterial (TACE) pueden existir áreas con disminución de la intensidad en las zonas tratadas o de tumor residual. También pueden verse cambios secundarios a inflamación, los cuales persisten hasta 1 mes.²

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN:

En los estudios de imagen por Resonancia Magnética revisados para este análisis, se busca encontrar una diferencia en la eliminación de ácido gadoxético dependiendo del funcionamiento hepático de cada paciente, ya que estudios previos han publicado que una captación insuficiente está relacionada a disfunción hepática.^{2, 3, 11}

Para este fin existen parámetros clínicos útiles en la valoración de la función hepática, en combinación con los valores de laboratorio y de esta manera correlacionar el grado de disfunción hepática, con el realce que tendrá el parénquima en cada paciente.¹¹

El contraste hepatoespecífico está mediado por el transporte de membrana polipéptido de transporte orgánico anión (OATP) especialmente OATP1B1 y OATP1B3.¹¹

La bilirrubina es un pigmento y el producto final del catabolismo de heme. Se ha reportado que OATP1A2, OATP1B1 y OATP1B3 transportan bilirrubina, el primero es un transportador xenobiotico, que se expresa en colangitis pero no en hepatocitos, los últimos dos se consideran transportadores hepatoespecífico y con mayor determinación de los niveles de bilirrubina.¹¹

La bilirrubina no conjugada es rápidamente y selectivamente captada dentro de los hepatocitos por OATP1 y OATP1B3.¹¹

Tanto el ácido gadoxético como la bilirrubina utilizan el mismo mecanismo de transporte, en un estado de colestasis, con elevación de bilirrubina existe una competencia entre el contraste y la bilirrubina por la captación de hepatocitos y secreción biliar.¹¹

Se puede especular que la reducción en la expresión de transportadores en hígados crónicos puede disminuir la captación de contraste en pacientes con bilirrubinas en suero elevadas.¹¹

Al utilizar ácido gadoxético, se debe tener en cuenta que la fase arterial aparece menos intensa que con los materiales de contraste convencionales, y ya que la captación de los hepatocitos ocurre rápidamente, se manifiesta como realce del parénquima hepático a los 90 segundos posterior a su administración aproximadamente.¹⁸

En la fase hepatocelular, el parénquima hepático normal se observa homogéneo, el material de contraste se visualiza en los conductos biliares y los vasos sanguíneos se vuelven hipointensos al comparar con el parénquima.¹⁸

En cuanto a los patrones de realce, se ha demostrado que son útiles para diferenciar lesiones benignas de malignas, ya que una lesión hepática que consiste en hepatocitos deteriorados o hepatocitos como en una metástasis, se puede hacer una diferencia entre áreas normofuncionantes de hepatocitos en la fase hepatobiliar.⁷

Los patrones se dividen en dos categorías: hipo-isointenso e hiper-isointenso, estas se pueden explicar por la expresión de OATP y de MRP.⁷

Por ejemplo en pacientes con carcinoma hepatocelular, la expresión de OATP1B1/B3 esta disminuida, ya el proceso de hepatocarcinogenesis altera la expresión de los trasportadores, esto ocurre secundario a la disminución del flujo portal y neoarterilización; mientras que la expresión de MRP2 esta elevada, por lo que la entrada de contraste está restringida y como consecuencia se observa hipointenso. ^{7, 14}

Cuando es hiper-isointenso significa que el contraste está entrando a los hepatocitos que componen la lesión, es decir que esta preservada la función de OATP. ⁷

En los nódulos displasicos o de regeneración, que consisten en hepatocitos funcionales, van a tener intacta la excreción vía biliar. ⁷

Sin embargo, cuando hay una malformación de la vía biliar así como en el carcinoma hepatocelular subtipo pseudoglandular se produce una disminución en la expresión de MRP2, lo cual lleva a una acumulación de contraste dentro de la lesión por lo que en la fase hepatobiliar son hiperintensos, este tipo de comportamiento (hiperintenso en fase hepatobiliar) se presenta del 5% al 12% de los casos y generalmente se trata de tumores moderadamente diferenciados. ^{7, 15}

A continuación se describen algunos de los usos clínicos más frecuentes en RM con contrastes hepatoespecificos:

En cuanto al **Carcinoma hepatocelular**, es un tumor maligno originado de los hepatocitos, es importante el antecedente de cirrosis e hígado crónico. El clásico comportamiento se trata

de un realce arterial, es decir que se va a ver hiperintenso, al compararlo con el parénquima, y lavado en fase venosa, que se visualice hipointenso con o sin realce tardío de la capsula fibrosa. Se comporta hipointenso, en la fase hepatobiliar, la cual también es útil para diferenciar nódulos, pseudolesiones vasculares e incluso diferenciar entre grados de nódulos displasicos; que se dividen en bajo grado, alto grado y carcinoma hepatocelular en etapa temprana. ^{7, 12, 14}

Un estudio realizado ha demostrado que esta modalidad de imagen, aporta información adicional en la detección de nuevas lesiones que pueden pasar inadvertidas en la Tomografía Axial Computada inicial; dado que la Resonancia Magnética detecta lesiones menores a 1 cm, se expone que su utilización incrementaría diagnósticos en estadios tempranos, esto adquiere relevancia sobre todo cuando se está considerado un tratamiento curativo. ¹³

El ácido gadoxético también ayuda a identificar **metástasis**, las cuales presentan realce periférico e hipointensidad central, generalmente secundaria a necrosis. Debido a que las lesiones metastásicas disminuyen la cantidad de hepatocitos, son hipointensas en la fase hepatobiliar sin excepción. ⁷

La **hiperplasia nodular focal** tiene la característica de estar conformada por hepatocitos normales con arquitectura nodular anormal, malformación de vasos y proliferación anormal de vía biliar. La irrigación proviene de la arteria hepática predominantemente. Cicatriz central, si esta se encuentra presente (formada de tejido fibroso) acumula contraste en fases tardías.

En fase hepatoiliar, la cicatriz realza, pero los hepatocitos que la rodean acumulan alta cantidad de material de contraste lo que hace parecer hipointensa a la cicatriz al compararla con estos. Estas lesiones se presentan del 3% a 5% de la población y lo más frecuente es que sean solitarias.^{7, 19} Otra característica de estas lesiones durante la fase hepatoiliar, es que tienen mayor realce que el hígado, y gracias a esto se pueden distinguir de carcinoma fibrolamelar.

La ausencia de conductos biliares es una diferencia histopatológica con hiperplasia nodular focal, es hipervascular en fase arterial y en la fase hepatoiliar, se ve hipo o isoíntenso y homogéneo.^{7, 18}

En cuanto al **adenoma**, es una lesión benigna, poco común, con componente hepatocelular. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres que toman anticonceptivos orales.¹⁹ Las células que lo forman, se agrupan en cordones separados por canales vasculares, irrigados por ramas de la arteria hepática. En la fase hepatocelular los adenomas son hipointensos en relación al resto del hígado. Su diagnóstico es difícil ya que puede confundirse con la hiperplasia nodular focal, por lo que adenomas atípicos pueden requerir biopsia o resección quirúrgica en lugar de seguimiento por imagen. Aproximadamente el 5% tienen transformación maligna.^{7, 18, 19}

El comportamiento de los **hemangiomas** es hiperíntensos en secuencia T2, con realce periférico, nodular y centrípeta. Durante fase hepatoiliar, inespecífico, la mayoría son hipointensos, sin embargo pueden mostrar hiperíntensidad central debido a la acumulación centrípeta persistente de este tipo de lesiones. Estos se presentan en el 20% de la población general^{7, 18, 19}

En la **enfermedad difusa de hígado** el realce depende de perfusión hepática, permeabilidad vascular, difusión extracelular y expresión de los transportadores hepatocitos.⁷

Sin embargo el uso de este tipo de contraste no siempre excluye malignidad, por ejemplo en las lesiones iso-hiperintensas, en pacientes cirróticos, con alto riesgo de carcinoma hepatocelular, la hiperintensidad no siempre significa que sea un nódulo benigno. Por lo que en estos pacientes podría considerarse un comportamiento atípico de CHC y a estos pacientes se les ha considerado riesgo intermedio y se les deberá vigilar.^{9,12}

Algunos datos que sugieren lesión de estirpe maligna en la fase hepatobiliar cuando esta es hiperintensa son que presente defectos focales en la captación de contraste, apariencia de nódulo en nódulo, ausencia de cicatriz central, septos internos, anillo hipointenso al comparar con lesiones benignas.⁹

Un estudio mostro que observar un defecto de llenado focal, que se define como una área geográfica hipointensa dentro de la lesión y anillo hipointenso en una lesión durante la fase hepatobiliar, son predictores significativos en el diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Con uno o dos de estos hallazgos, la sensibilidad es del 88% y especificidad del 81%, y esta incrementa a 100% cuando los dos están presentes. Septos internos y lesión mayor a 2 o 4.4 cm también fueron considerados hallazgos significativos.¹⁶

Otras de las utilidades clínicas de este tipo de material de contraste son las **alteraciones de vía biliar**, ya que puede ser útil para detectar desde variantes anatómicas, fistulas, quistes

del colédoco, grado de obstrucción en conductos biliares, sin embargo, en estos pacientes la visualización de vía biliar puede ser deficiente o ausente. Por lo que se ha clasificado en obstrucción completa que se traduce en ausencia de contraste en porción distal y proximal a la lesión que está ocasionando la obstrucción; obstrucción casi completa, escaso material de contraste en la porción proximal a la lesión y obstrucción parcial, cuando el contraste es visible más allá de la lesión que está ocasionando el trastorno. ^{12, 20, 21}

La **valoración de la función hepática**, es importante para determinar el pronóstico de pacientes con enfermedad hepática crónica, por lo que el uso de ácido gadoxético podría ser una alternativa en el abordaje de estos pacientes. ¹²

En la siguiente tabla se resumen los patrones en cada una de las patologías: ¹²

CARACTERÍSTICAS DE REALCE EN LESIONES HEPÁTICAS				
	Fase arterial	Fase venosa	Fase de equilibrio	Fase hepatobiliar
Hemangioma	Iso-Hipo(realce nodular periférico)	Iso-Hiper (realce nodular periférico)	Iso-Hiper	Hipo
HNF	Hiper	Iso	Iso	Iso- Hiper
Adenoma	Variable	Variable	Variable	Hipo- Hiper
Metástasis	Hipo (realce en anillo) o Hiper	Hipo (realce en anillo)	Hipo	Hipo
CHC	Hiper, iso o hipo	Hipo	Hipo	Hipo- Hiper
CCC	Hipo o hiper	Variable-Hipo	Variable-Hipo	Hipo

Tabla 1.- Iso: isointenso, Hiper: hiperintenso, Hipo: hipointenso, HNF: Hiperplasia Nodular Focal, CHC: Carcinoma Hepatocelular, CCC: Colangiocarcinoma.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO:

La presente investigación clínica es de carácter observacional, constituyendo una cohorte retrospectiva. Para ello, se obtuvo una relación de todos los pacientes en quienes se utilizó el ácido gadoxético como medio de contraste para RMN en nuestro Instituto del 08 de noviembre de 2013 al 24 de diciembre de 2014 (n=101).

De manera retrospectiva, se revisó el archivo clínico del instituto y se obtuvieron pruebas de función hepática (PFH) de todos los pacientes en la fecha más cercana al estudio de imagen. Se incluyeron bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y fosfatasa alcalina. Sólo 1 paciente no contaba con PFH's en su registro clínico, por lo que fue excluido del estudio.

DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS RADIOLÓGICO

Examinaciones en RM

Todos los estudios fueron realizados en un Resonador de 1.5 T, Magneto General Electric, Signa 1.5 T, antena de 8 canales. Los pacientes presentaron ayuno.

Primero se adquirieron secuencias simples, posteriormente se les administro a los pacientes ácido gadoxético vía IV una dosis de 0.125 ml/ kg de peso, para lograr la adquisición dinámica multifase con apneas de 10 segundos entre fase y fase, durante 3 minutos (10 fases

en total). La fase hepatobiliar, la cual como ya quedo previamente descrito se obtuvo a los 20- 30 min posterior a la inyección del material de contraste, sin embargo antes de que se cumpla este tiempo, se obtienen secuencias T2 y DWI.

Análisis de la imagen:

De manera retrospectiva se revisaron las imágenes postprocesadas de todos los pacientes, posteriormente se definen los criterios de exclusión, se compararon la fase simple con la fase hepatobiliar, localizando el conducto biliar común en ambas, se colocó un ROI (regiones de interés) circular u oval, que abarcara el diámetro mayor del conducto, obteniendo un valor en pixeles para cada una de las fases.

Los estudios de imagen se analizaron con cegamiento a la variable independiente (alteraciones en las PFHs).

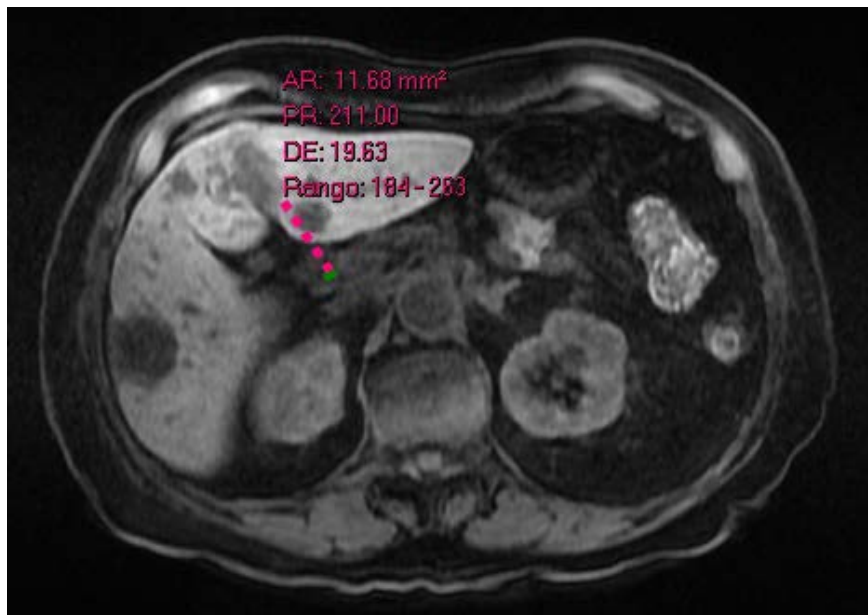


Figura 1.- Corte axial de resonancia magnética de hígado secuencia T1 en fase simple. Medición del colédoco, el cual muestra valor promedio de 211 pixeles.

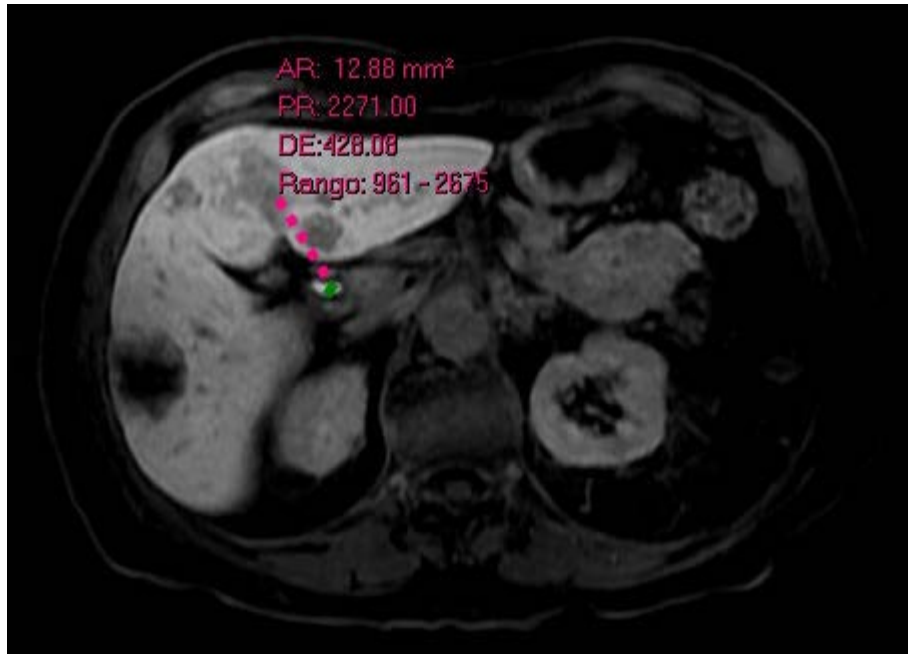


Figura 2.- Corte axial de resonancia magnética de hígado, secuencia T1 en fase hepatobiliar (20 min posterior a la inyección del material de contraste). Medición del colédoco, el cual realza y muestra valor promedio de 2271 píxeles.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TIPO DE MUESTREO:

Se utilizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, al incluir a la totalidad de pacientes en quienes se utilizó el ácido gadoxético como medio de contraste en las fechas del mes de noviembre 2013 a diciembre 2014.

Se incluyó un total de 89 pacientes. Asumiendo un nivel de significancia de 5%, este tamaño muestra nos permitirá tener un poder estadístico superior al 80% para detectar una diferencia de 300 píxeles entre el realce de los dos grupos a comparar

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todos aquellos pacientes con diagnóstico de hepatopatía

La edad considerada fue de 20 a 85 años

Uso de ácido gadoxético como material de contraste en el estudio de Resonancia Magnética

Contar con fase hepatobiliar (de 20 a 30 min posterior a la inyección)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Aquellos pacientes con archivo clínico incompleto

Estudio de imagen inadecuado, es decir que no cuente con fase hepatobiliar

CRITERIOS DE ELIMINACION:

No aplica

VARIABLES Y DESENLACES:

a) Principal variable de desenlace a medir:

Realce del contraste. Variable cuantitativa definida como la diferencia aritmética del realce entre las dos fases del estudio. Representa pixeles en el estudio de RMN.

b) Variables independientes a estudiar:

Falla en pruebas de función hepática. Variable dicotómica definida como una alteración en la bilirrubina total. Se tomaron como parámetros normales los proporcionados por el Laboratorio del INCMNSZ, y el criterio de 0.3 a 1 mg/dL para considerarse normal.

Severidad de la disfunción hepática. Variable categórica de acuerdo a los parámetros de bilirrubina total. Normal: 0.3 – 1 mg/dL, Leve 1 – 3 mg/dL, Moderada 3 – 6 mg/dL y Grave > 6 mg/dL.

c) Co variables:

- Edad (años). Variable cuantitativa.
- Género. Variable dicotómica.
- Bilirrubina total (mg/dL). Variable cuantitativa.

- Bilirrubina indirecta (mg/dL). Variable cuantitativa.
- Bilirrubina directa (mg/dL). Variable cuantitativa.
- ALT (UI/L). Variable cuantitativa.
- AST (UI/L). Variable cuantitativa.
- Fosfatasa alcalina (UI/L). Variable cuantitativa.

c) Frecuencia de las mediciones

La recolección de los datos de cada variable se hizo de manera unitaria, utilizando la más cercana a la fecha del estudio de imagen.

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la descripción sociodemográfica se utilizaron medidas de tendencia central media, así como desviación estándar, frecuencias.

Se utilizó la prueba T de Student para datos independientes para comparar las medias entre dos grupos, y la prueba de análisis de varianza (ANOVA) para comparar más de dos medias.

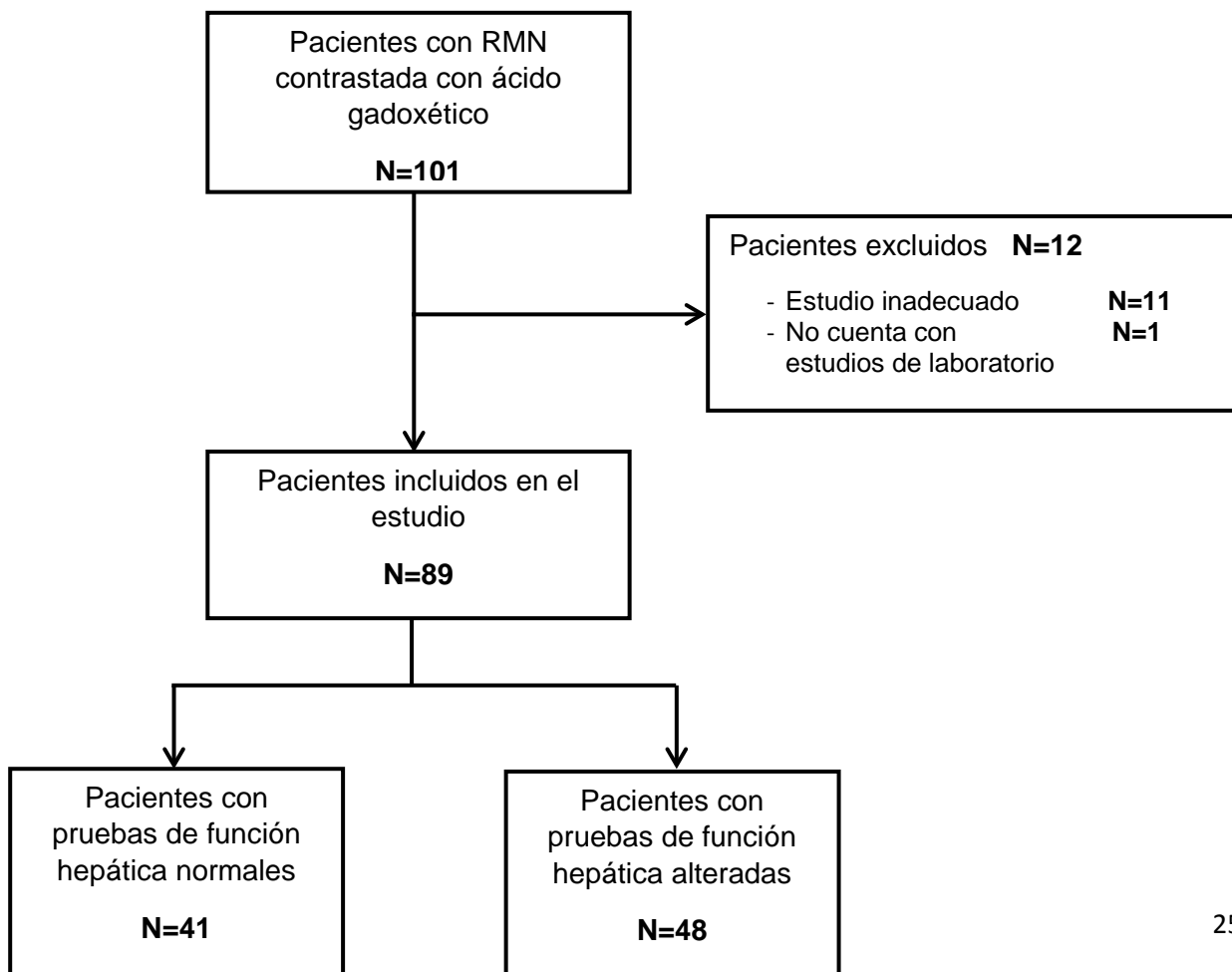
Para identificar asociaciones entre dos variables numéricas se calcularon coeficientes de correlación de Pearson.

Se asumió una distribución normal de las variables numéricas haciendo uso del teorema del límite central de acuerdo al tamaño de la muestra.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se utilizó ácido gadoxético como medio de contraste en 101 pacientes, de los cuales, sólo 89 cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1)

Figura 3.- Inclusión de pacientes en la cohorte



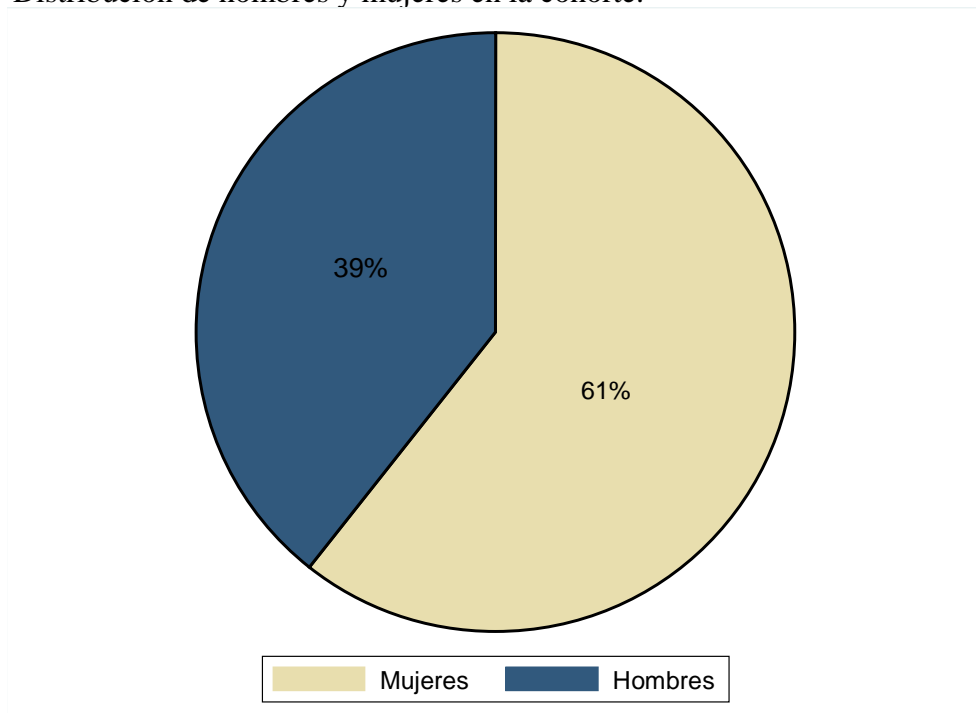
Se incluyeron un total de 89 pacientes, 41 con función hepática normal y 48 con función hepática alterada (Ver Tabla 1). El promedio de edad de toda la muestra fue de 52 ± 15 años. Del total de participantes, 35 fueron hombres y 54 mujeres (Figura 2.)

Tabla 2.- Características basales de los pacientes.

Parámetros	Función hepática normal	Función hepática alterada
N (%)	41 (46)	48 (54)
Edad	59.89 ± 17.19	58.75 ± 12.73
Hombres – n (%)	14 (34)	21 (44)
Mujeres – n (%)	27 (66)	27 (56)
<u>Pruebas de función hepática</u>		
Bilirrubina total (mg/dL) – Media \pm DES	0.61 ± 0.22	3.31 ± 6.01
Bilirrubina directa (mg/dL) – Media \pm DES	0.17 ± 0.09	1.45 ± 3.44
Bilirrubina indirecta (mg/dL) – Media \pm DES	0.44 ± 0.16	1.85 ± 2.62
ALT (UI/L) – Media \pm DES	29.71 ± 19.76	60.48 ± 50.45
AST (UI/L) – Media \pm DES	44.29 ± 10.65	77.63 ± 64.61
Fosfatasa alcalina (UI/L) – Media \pm DES	121.32 ± 59.19	218.60 ± 234.40

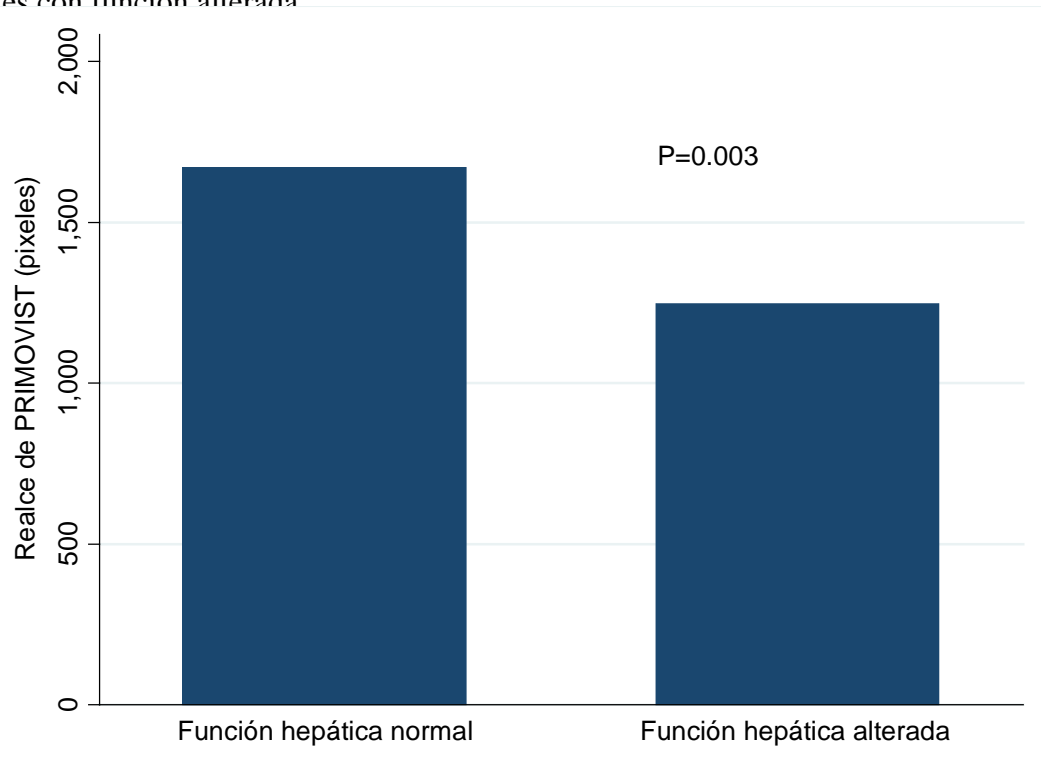
DES= Desviación estándar

Figura 4.- Distribución de hombres y mujeres en la cohorte.



Se encontró una diferencia significativa entre la eliminación de ácido gadoxético entre pacientes con función hepática normal y pacientes con PFHs alteradas, presentando una mejor eliminación los pacientes con una función conservada ($\bar{X}=424.65$, $p=0.003$) (Figura5).

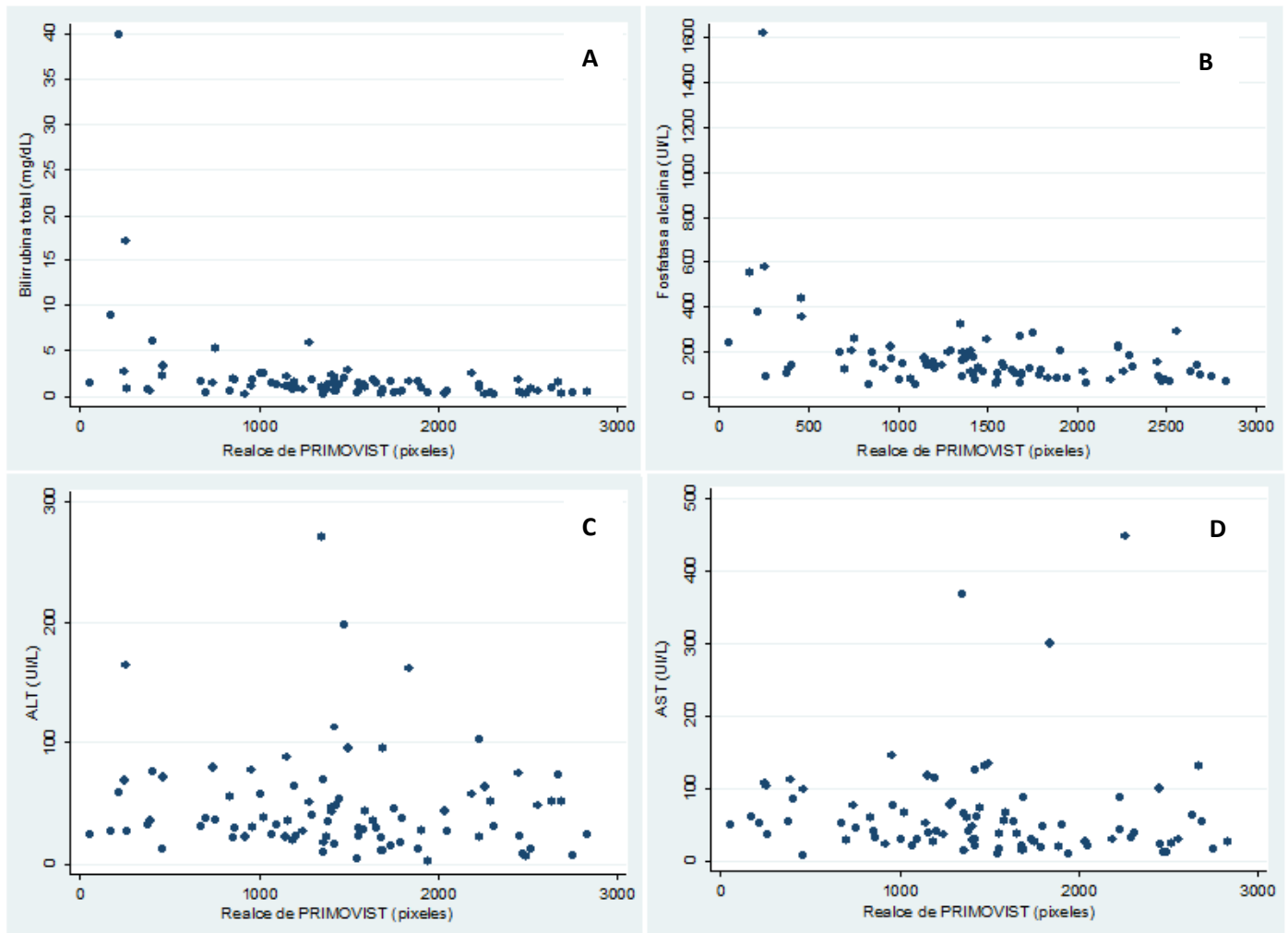
Figura 5.- Eliminación de ácido gadoxético en pacientes con función hepática normal vs. pacientes con función alterada



Al categorizar la falla hepática, el análisis de varianza (ANOVA) mostró que los pacientes con falla hepática grave tenían una eliminación significativamente peor en comparación con pacientes con función normal, leve, y moderada ($p < 0.001$).

La Figura 6.- muestra que no existe una relación lineal entre variaciones de las Pruebas de función hepática y la eliminación de ácido gadoxético.

Figura 6.- Correlación entre pruebas de función hepática y eliminación de ácido gadoxético.



Esto se vio evidenciado también en las correlaciones de Pearson (Tabla 3), considerándose la siguiente clasificación: No correlación (0 – 0.25), Correlación Leve (0.25 – 0.50), Correlación moderada (0.50 – 0.75). Excelente correlación (0.75 – 1.00).

Tabla 3.-. Correlaciones entre valores de Pruebas de Función Hepática y realce de ácido gadoxético.

Prueba de función hepática	Coefficiente de correlación de Pearson
Bilirrubina total	-0.36
Bilirrubina directa	-0.35
Bilirrubina indirecta	-0.36
ALT	-0.09
AST	-0.02
Fosfatasa alcalina	-0.37

Con estos resultados, podemos concluir que la mayor correlación se da entre la evidente disminución en la eliminación de ácido gadoxético y el nivel de bilirrubinas totales, cuando estas se encuentran por arriba de 4 mg/dl, con una T de student de $P= 0.003$, el análisis de varianza (ANOVA) de ($p<0.001$), por lo que es estadísticamente significativo.

DISCUSION

El lograr predecir el efecto de realce que tendrá el parénquima hepático, antes de realizar un estudio de RM con contraste hepatoespecifico tiene relevancia clínica ¹¹, ya que la función hepática se ha valorado de diversas maneras, por la presencia de ascitis, esplenomegalia, atrofia hepática. ¹¹

En estudios recientes también se ha valorado el funcionamiento del hígado a través del análisis de laboratorios, estos últimos reportan que valores elevados de tiempo de protrombina (TP), bilirrubina total (BT) albumina y AST, se correlacionaron con disminución del realce hepático, indicando alteración en la función de hepatocitos.¹¹

En nuestro estudio se tomó el valor de la bilirrubina total (BT) como parámetro indicador del funcionamiento hepático, mostrando resultados similares a los obtenidos en el estudio de Kihiko Kanki y cols, donde se demostró que el incremento de BT y de AST fueron predictores de disminución en realce en parénquima en la fase hepatobiliar, y como consecuencia, esta disminución indujo pobre detección en lesiones focales.¹¹

En otro estudio se compararon pacientes con función hepática normal con bilirrubina total (BT) menor a 1.8 mg/dl y el segundo grupo de pacientes con BT mayor a 1.8 mg/dl. El estudio demostró que si hay diferencia en el realce de biliar en pacientes con función hepática normal y disfunción.⁴ Pacientes con bilirrubina total de 1.8 o mayor, el conducto biliar fue pobremente visualizado. A diferencia de nuestro estudio donde los valores de bilirrubina total normal fueron de 0.3 – 1 mg/dL y posteriormente se dividieron en las siguientes categorías dependiendo de la severidad: Leve 1 – 3 mg/dL, moderada 3 – 6 mg/dL y Grave > 6 mg/dL.

El tipo de población incluida en nuestro análisis fue selecta debido a la patología vista en el INCMNSZ, por lo que incluye los siguientes diagnóstico: Carcinoma hepatocelular, antecedente de derivación biliodigestiva, colangitis esclerosante primaria, lesión benigna de la vía biliar, hepatitis autoinmune, cirrosis, carcinoma fibrolamelar, cáncer de colon metastásico, absceso hepático y tumor neuroendocrino metastasico. No existe otro estudio en el que se haya dado a conocer esta variedad de patologías y su correlación con el

funcionamiento hepático, por lo que la validez externa de nuestros resultados debe ser interpretada con cautela.

Una de limitantes de esta cohorte fue su carácter retrospectivo, debido a que la indicación de esta prueba diagnóstica es relativamente nueva para este fin.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran una diferencia significativa en la eliminación biliar del ácido gadoxético entre pacientes con función hepática normal y pacientes con alteración en pruebas de funcionamiento hepático.

Aquellos pacientes con función hepática conservada presentan mejor realce en la fase hepatobiliar, sin embargo estudios prospectivos son necesarios para llegar a resultados más concluyentes.

REFERENCIAS

- 1.- Summary Basis of Decision (SBD) PROMOVIST. Gadoxetate disodium. Health Canada. Bayer Inc. Control Numner: 127609
- 2.- Ryan B. Schwope, Lauren A. May, Michael J. Reiter, Christopher J. Lisanti, Daniel J. A. Margolis. Gadoxetic acid: Pearl and pitfalls. Abdominal imaging. Springer Science. Business Media New York 2015
- 3.- Jianwei Wu, Hui Li, Yuning Lin, Ziqian Chen, Qun Zhong, Hong Gao, Liyaun Fu, Kumar Sandrasegaran. Value of gadoxetate biliary transit time in determing hepatocyte function. Abdominal imaging. Springer Science. Business Media New York 2014
- 4.- Masahiro Okada, Kazunari Ishii, Kazushi Numata, Tomoko Hyodo, Seishi Kumano, Masayuki Kitano, Masatoshi Kudo, Takamichi Murakami. Can biliar enhancement of Gd-EOB-DTPA predict the degree of liver function? Hepatobiliary Pancreat Dis Int, Vol 11, No 3. June 2012
- 5.- N. Verloh, M. Haimerl, F. Zeman, A. Teufel, S. Lang, C. Stroszczynski, C. Fellner, P. Wiggermann. Multivariable analysis of clinical influence factor on liver Enhancement of Gd-EOB-DTPA- Enhanced 3T MRI. Fortschr Röntgenstr 2015; 187: 29-35
- 6.- Jens-Peter Kühn, Katrin Hegenscheid, Werner Siegmund, Claus-Peter Froehlich, Norbert Hosten, Ralf Puls. Normal Dynamic MRI Enhancment Patterns of the Upper Abdominal Organs: Gadoxetic Acid Compared with Gadobutrol. AJR; 2009; 193: 1318-1323
- 7.- Woo Kyoung Jeong, Young Kon Kim, Kyoung Doo Song, Dongil Choi, Hyo Keun Lim. The MR imaging dignosis of liver disease using gadoxetic acid: Emphasis on hepatobiliary phase. Clinical and Molecular Hepatology 2013; 19: 360-366

- 8.-** Junji Ogawa, Azusa Yokota, Takuya Araki, Tohru Aomori, Tomonori Nakamura, Koujirou Yamamoto, Ichiro koshiishi. Quantitative evaluation of biliary elimination of gadoxetate, a magnetic resonance imaging contrast agent, via geometrical isomer-specific transporting system in rats. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 35: 362-371 (2014)
- 9.-** Paola Erra, Marta Puglia, Alfonso Ragozzino, Simone Maurea, Raffaele Liuzzi, Giuseppe Sabino, Luigi Barbuto, Alberto Cuocolo, Massimo Imbriaco. Appearance of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid- enhanced hepato-biliary phase MR imaging: a systematic review. *Italian Society of Medical Radiology* 2015
- 10.-** Akihiko Kanki, Tsutomu Tamada, Atsushi Higaki, Yasufumi Noda, Daigo Tanimoto, Tomohiro Sato, Hiroki Higashi, Katsuyoshi Ito. Hepatic Parenchymal enhancement at Gd-EOD-DTPA-enhanced MR imaging: correlation with morphological grading of severity in cirrhosis and chronic hepatitis. *ELSEVIER. Magnetic Resonance Imaging* 30 (2012) 356-360
- 11.-** Kihiko Kanki, Tsutomu Tamada, Atsushi Higaki, Yasufumi Noda, Daigo Tanimoto, Tomohiro Sato, Hiroki Higashi, Katsuyoshi Ito. Hepatic Parenchymal enhancement at Gd-EOD-DTPA- enhanced MR imaging: correlation with morphological grading of severity in cirrhosis and chronic hepatitis. *Magnetic Resonance Imaging* 30 (2012) 356-360.
- 12.-** Bernard E. Van Beers, Catherine M. Pastor, Hero K. Hussain. Primovist, Eovist: What to expect? *Journal of Hepatology* 2012. Vol. 57 421-429
- 13.-** Young-Joo Jin, So-Yun Nah, Jin-Woo Lee, Jung-Il Lee, Seok Jeong, Don Haeng Lee, Young Soo Kim, Soon Gu Cho, Yong Sun Jeon. Utility of Adding Primovist Magnetic Resonance Imaging to Analysis of Hepatocellular Carcinoma by Liver Dynamic Computed Tomography. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11:187-192

- 14.-** Jin-Young Choi, Jeong- Min Lee, Claude B. Sirlin. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma. Part 1. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. *Radiology* 2014 Volume 272: Number 3.
- 15.-** Jin-Young Choi, Jeong- Min Lee, Claude B. Sirlin. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma. Part II. Extracellular Agents, Hepatobiliary Agents, and Ancillary Imaging Features. *Radiology* 2014 Volume 273: Number 1.
- 16.-** Young Joo Suh, Myeong-Jin Kim, Jin-Young Choi, Young Nyun Park, Mi-Suk Park, Ki Whang Kim. Differentiation of Hepatic Hyperintense Lesions Seen on Gadoteric Acid-Enhanced Hepatobiliary Phase MRI. *AJR* 2011; 197:W44–W52.
- 17.-** Hyeon Tae Jeong, Myeong-Jin Kim, Yong Eun Chung, Jin Young Choi, Young Nyun Park, Ki Whang Kim. Gadoteric Acid-Enhanced MRI of Mass-Forming Intrahepatic Cholangiocarcinomas: Imaging-Histologic Correlation. *AJR* 2013; 201:W603–W611
- 18.-** Mark D. Goodwin, Julie E. Dobson, Claude B. Sirlin, Beng Ghee Lim, Damien L. Stella. Diagnostic Challenges and Pitfalls in MR Imaging with Hepato-cyte-specific Contrast Agents. *RadioGraphics* 2011; 31:1547–1568.
- 19.-** Kristina I. Ringe, Daniela B. Husarik, Claude B. Sirlin, Elmar M. Merkle. Gadoteric Acid-Enhanced MRI of the Liver: Part 1, Protocol Optimization and Lesion Appearance in the Noncirrhotic Liver. *AJR* 2010; 195:13–28.
- 20.-** Nam Kyung Lee, Suk Kim, Jun Woo Lee, Suk Hong Lee, Dae Hwan Kang, Gwang Ha Kim, Hyung Il Seo. Biliary MR Imaging with Gd-EOB-DTPA and Its Clinical Applications. *RadioGraphics* 2009; 29:1707–1724.

21.- Rajan T. Gupta, Christopher M. Brady, Joachim Lotz, Daniel T. Boll, Elmar M. Merkle.
Dynamic MR Imaging of the Biliary System Using Hepatocyte-Specific Contrast Agents.
AJR 2010; 195:405–41.