

Actualización de las indicaciones del ácido gadoxético en RM hepática

Laura García Albarrán¹, Clara de Arriba Heras¹,
Vanesa Rueda Sáinz-Aja¹, Alberto Martínez Arnáiz¹,
Irene Navas Fernández-Silgado¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

OBJETIVO DOCENTE

- Revisar la farmacocinética y protocolo de empleo del ácido gadoxético (AG) en la RM hepática.
- Actualizar las indicaciones del AG mediante revisión de casos de la práctica diaria:
 - Usos clásicos: detección/caracterización de lesiones hepáticas y evaluación anatomofuncional de la vía biliar.
 - Usos más novedosos: evaluación de la función hepática y papel como biomarcador.

REVISIÓN DEL TEMA

1. Farmacocinética del ácido gadoxético.
2. Indicaciones clásicas:
 - a. Detección y caracterización de LOES.
 - i. Patrones de captación en fase hepatobiliar.
 - ii. Adenoma vs HNF.
 - iii. Detección pequeños hepatocarcinomas.
 - iv. Detección pequeñas metástasis.
 - v. Caracterización de LOES en oncológicos.
 - b. Evaluación anatomo-funcional de la vía biliar:
 - i. Malformaciones: quiste coledociano/disfunción del esfínter de Oddi.
 - ii. Postquirúrgicos: fuga biliar/estenosis de la anastomosis.
3. Indicaciones novedosas:
 - a. Biomarcador.
 - b. Evaluación de la función hepática (scores).

1. Farmacocinética del ácido gadoxético.

El ácido gadoxético es un contraste hepatoespecífico: tiene una primera fase dinámica, igual que el gadolinio, donde se distribuye por el espacio vascular y extravascular; y una segunda fase hepatobiliar (a los 10-20 minutos de su administración), donde es captado por los hepatocitos y posteriormente excretado a vía biliar. (Figuras 1 y 2)

La eliminación de este agente de contraste es 50% vía biliar y 50% vía renal, si bien es adaptable según la funcionalidad del órgano. [1]

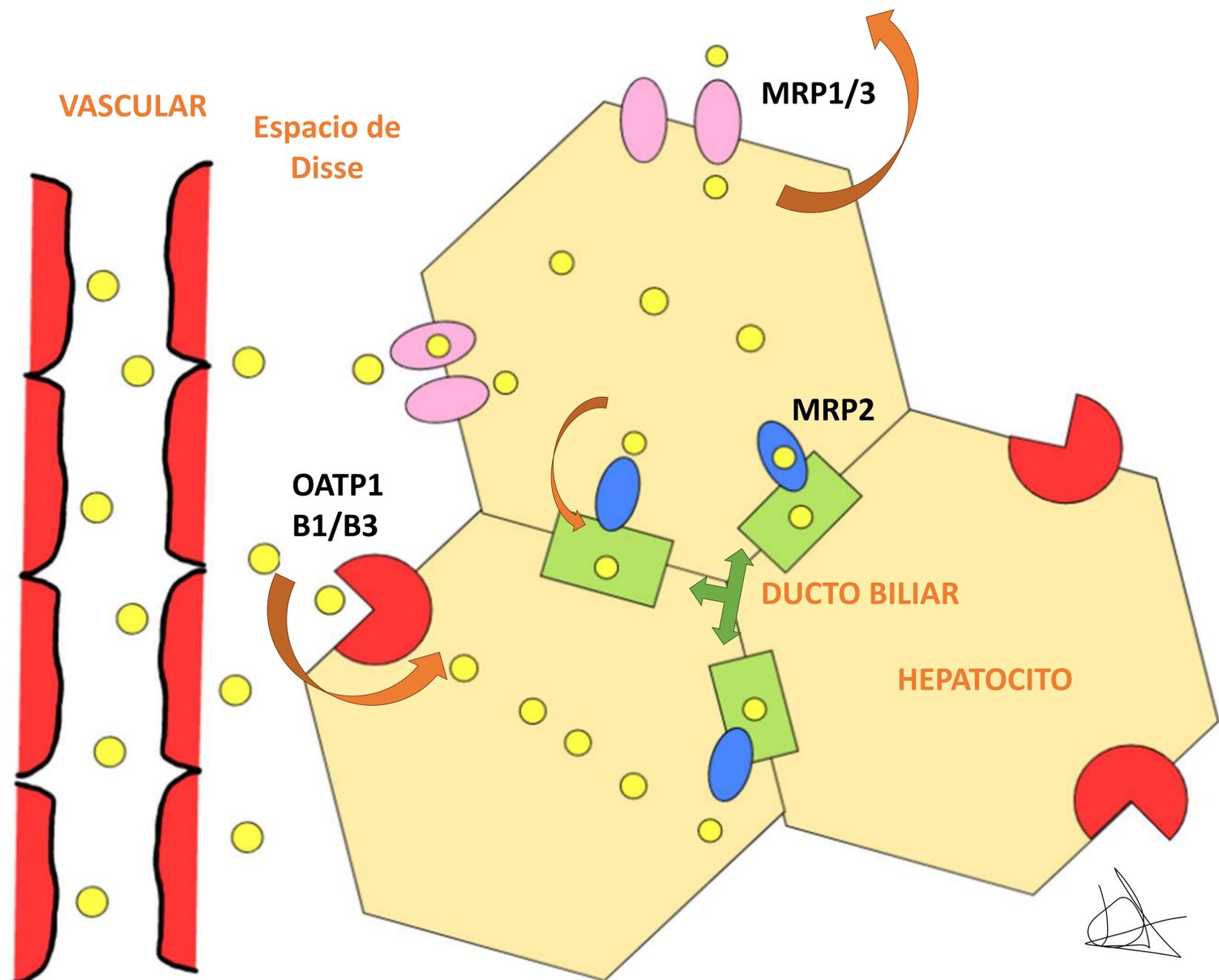


Figura 1. Representación gráfica de la farmacocinética del ácido gadoxético (puntos amarillos). Tras su administración intravenosa, se distribuye por el espacio vascular-extravascular (fase dinámica). Tras esto, es captado por los hepatocitos a través de los transportadores OATP1 B1/B3, y posteriormente excretado a la vía biliar a través de transportador MRP2. Los transportadores MRP1/3 devuelven el agente de contraste al espacio vascular (flujo retrógrado), y se aumentan en situaciones de colestasis.

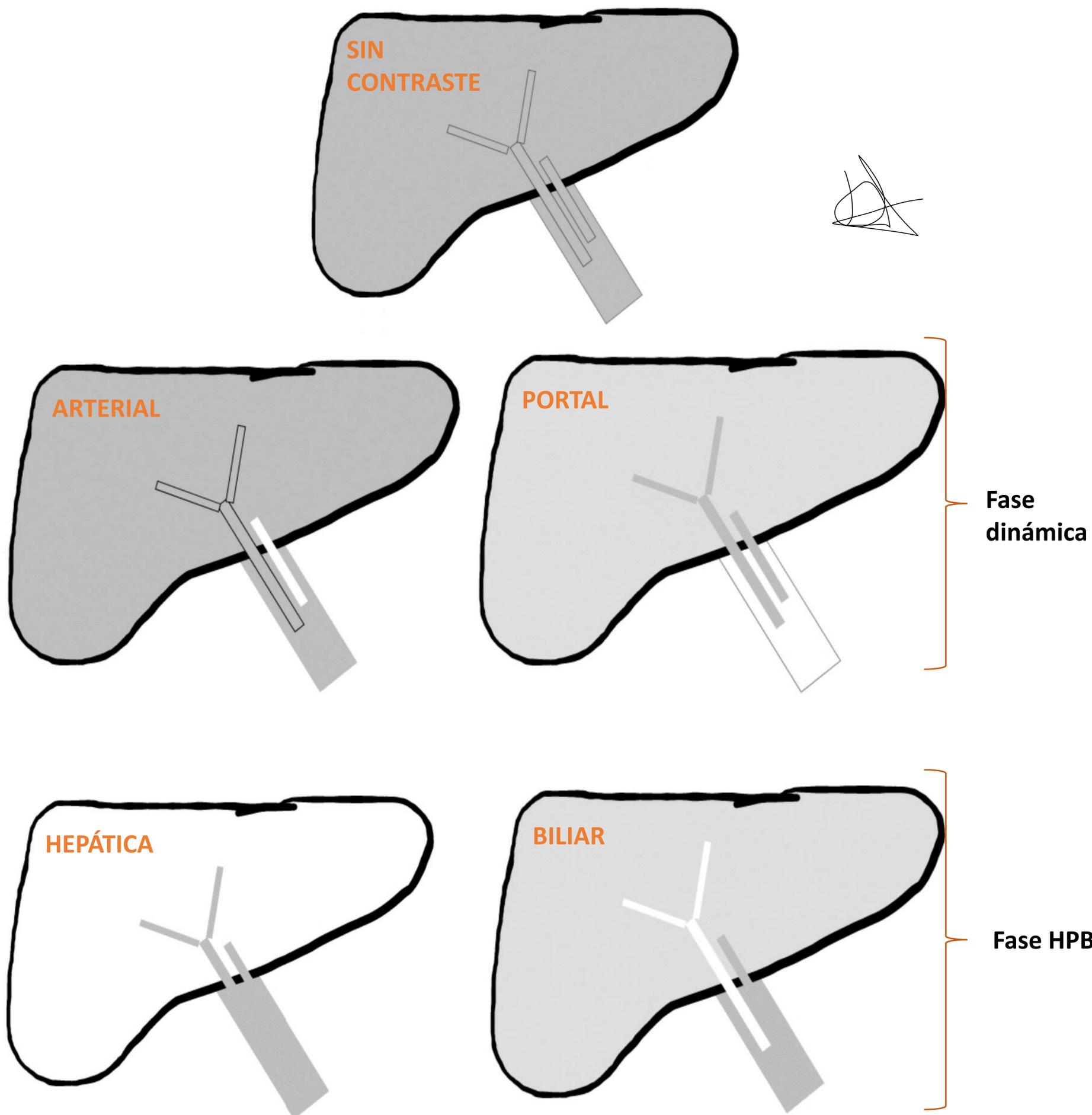


Figura 2. Representación gráfica de las fases de distribución del ácido gadoxético. Una primera fase dinámica (fases arterial y portal); y una segunda fase hepatobiliar (HPB) (realce de parénquima hepático y excreción a vía biliar).

2.1) Indicaciones clásicas: detección y caracterización de LOES.

A) Patrones de captación de las LOES en fase hepatobiliar.

- No realce o poco (bajo OATP1): benignas o malignas (hemangiomas y metástasis).
- Captación difusa: hiperplasia nodular focal (HNF), HNF-like, áreas de respeto graso en esteatosis, adenomas β -catenina, hepatocarcinoma bien diferenciado.
- Realce anular periférico: HNF y metástasis.
- Realce central (en nube): retención por tejido fibroso (colangiocarcinoma); por existencia de mucho OATP1B3 central (metástasis). [1] (Figura 3)

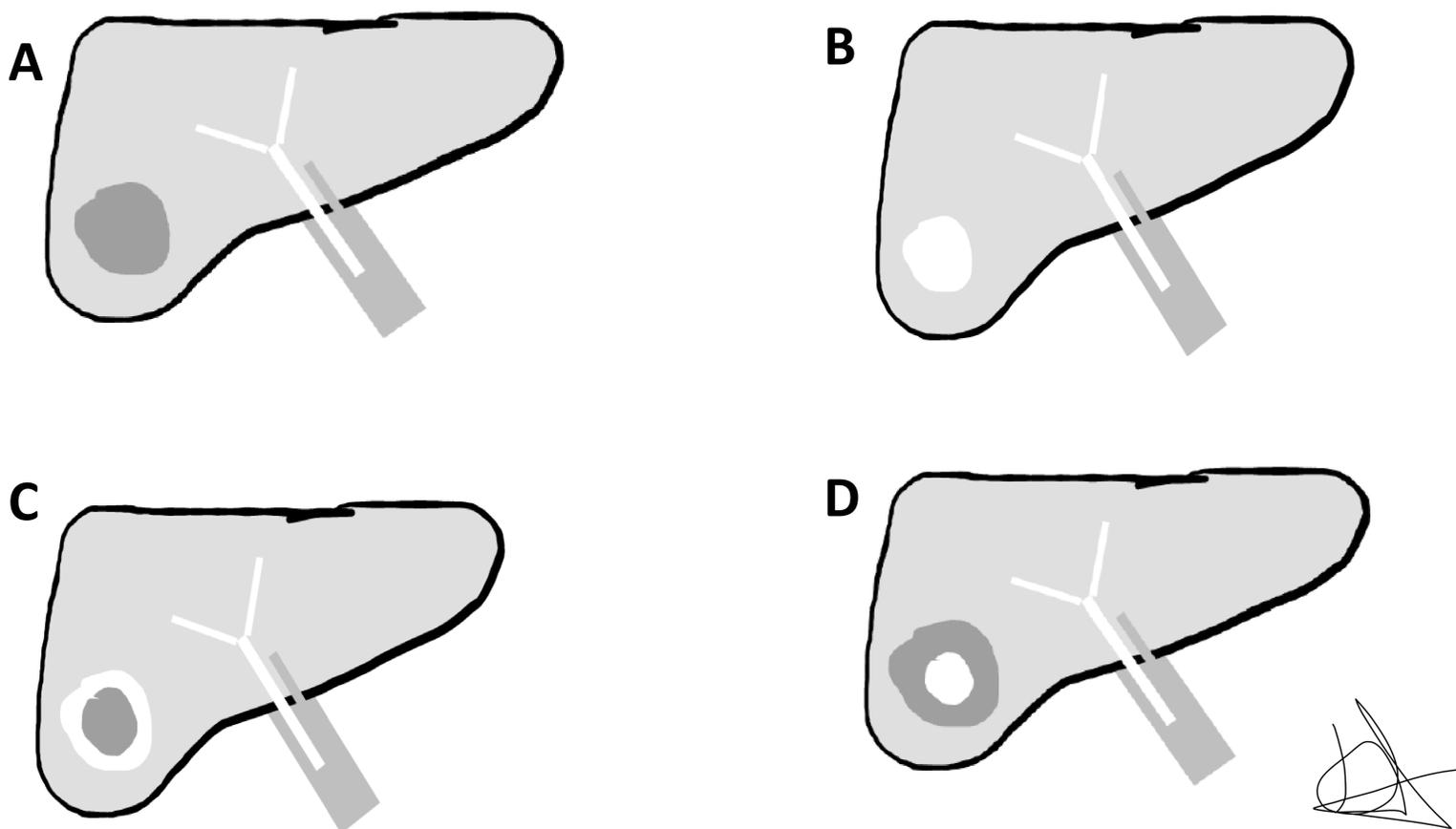


Figura 3. Representación gráfica de los patrones de captación de las LOES en fase hepatobiliar. A) No realce. B) Realce homogéneo. C) Realce anular periférico. D) Realce central.

B) Adenoma vs hiperplasia nodular focal (HNF).

La importancia de esta diferenciación radica en el diferente manejo que se hace de la lesión, ya que existe la posibilidad de sangrado y transformación maligna del adenoma, no así en la hiperplasia nodular focal.

Las características de cada lesión en la fase hepatobiliar son las siguientes:

- HNF: **hiperintensa**, pudiendo ser el realce anular periférico (lo más específico) u homogéneo (menos frecuente), según como se distribuyan los transportadores OATP1B1/B3 en la lesión. (*Figura 4*)
- Adenoma: **hipointensa** como norma general, con excepción del subtipo β -catenina que se muestra iso- o hiperintensa en fase hepatobiliar. (*Figura 5*) [1], [2], [3].

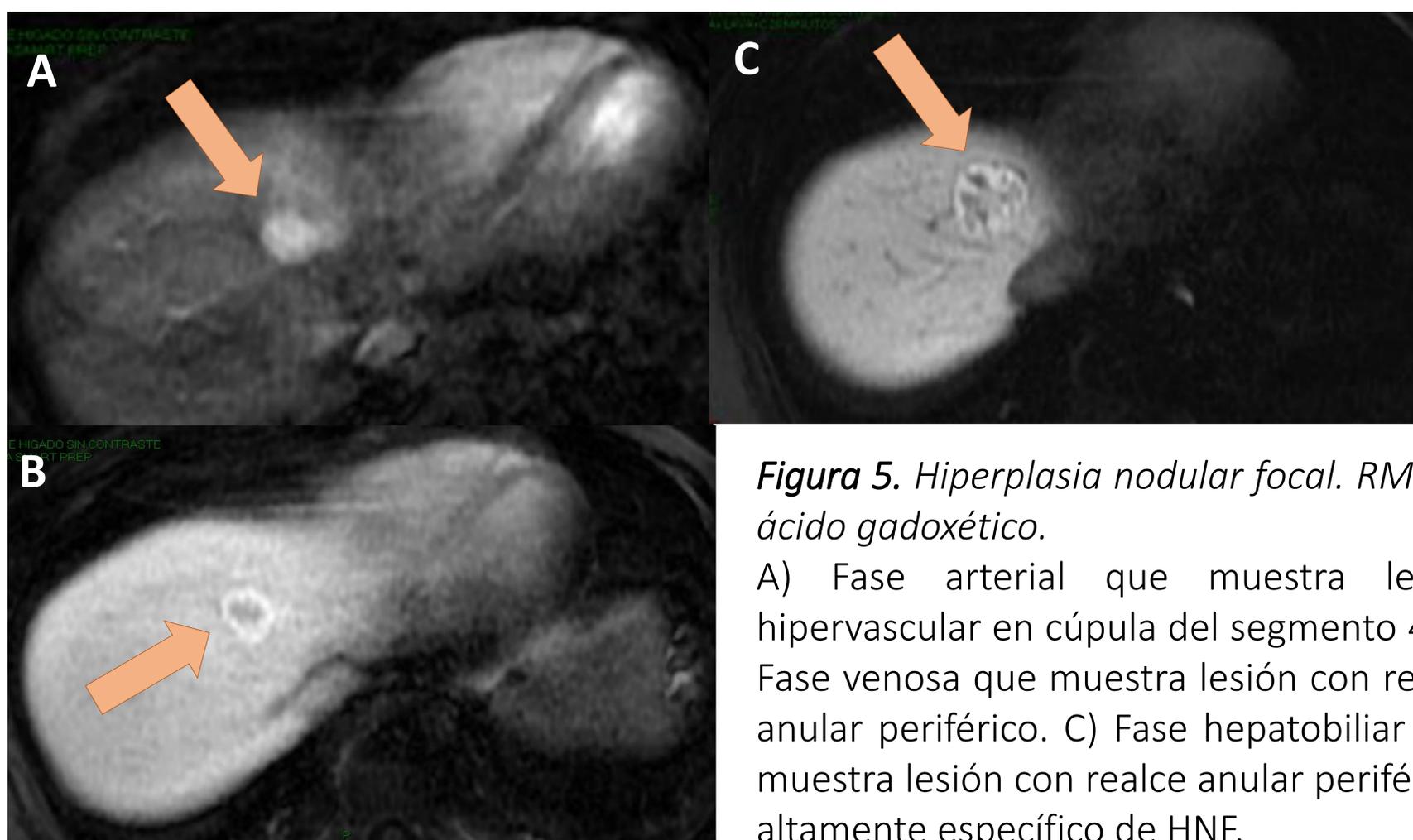
C) Detección de pequeños hepatocarcinomas (CHC).

La RM hepática con ácido gadoxético es muy sensible en la detección de pequeños hepatocarcinomas ($\leq 2\text{cm}$), sobre todo combinada con la secuencia de difusión.

Se ha establecido una relación entre el grado de expresión del transportador OATP1B3 (y consecuentemente con el realce en fase hepatobiliar) con el grado de hepatocarcinogénesis. En el paso de nódulo displásico a hepatocarcinoma precoz se ha visto que lo más precoz en imagen es el lavado en fase hepatobiliar (por bajo nivel de OATP1), y que aparece incluso más temprano que la hiperintensidad de señal en fase arterial.

Por tanto, el lavado en fase hepatobiliar tiene alta sensibilidad como criterio dentro del screening de hepatocarcinoma, pero baja especificidad, por lo que en Europa no se ha incluido en guías (sí en Asia).

Por otro lado, hay un 10% de CHC con sobreexpresión OATP1B3, haciendo que la lesión sea hiperintensa en fase hepatobiliar, es el hepatocarcinoma bien diferenciado, y supone un mejor pronóstico. [1], [2], [3] (*Figura 6*)



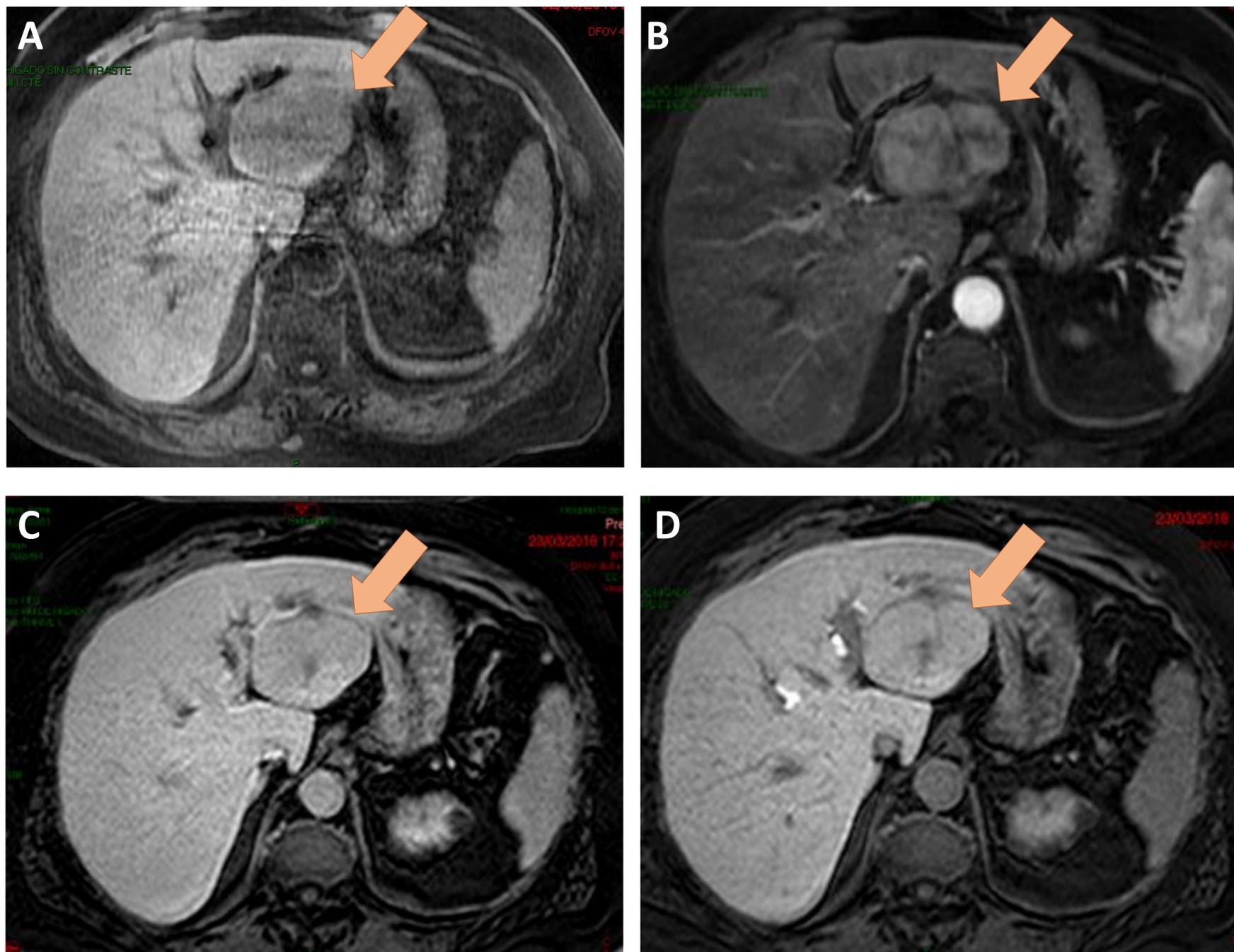


Figura 6. Carcinoma hepatocelular bien diferenciado. RM con ácido gadoxético.

A) Secuencia T1 pre contraste: lesión en segmentos 2 y 3, con crecimiento exofítico (crecimiento progresivo en controles). B y C): Fases arterial y venosa: moderado realce en fase arterial con discreto lavado en fase venosa. D) Fase hepatobiliar: moderado realce.

D) Caracterización de LOES en pacientes oncológicos.

Las nuevas LOES hepáticas en pacientes oncológicos son, en muchos casos, depósitos secundarios, si bien resulta imprescindible detectar las que no lo son, ya que supondría una mala estadificación que podría cambiar la estrategia terapéutica.

Ejemplos de estos casos son:

- Áreas de respeto graso vs metástasis hipervasculares. Se muestran como áreas hipervasculares que persisten hiperintensas respecto al parénquima en fase heopatobiliar (a diferencia de las metástasis), ya que es la zona de parénquima que preserva una adecuada función, siendo el resto parénquima enfermo.
- Lesiones HNF-like: secundarias a tratamientos quimioterápicos. Al igual que la hiperplasia nodular focal son hiperintensas en fase hepatobiliar. [1]

E) Detección de pequeñas metástasis.

Esta aplicación esta más estandarizada en pacientes con carcinoma colorrectal, tumores neuroendocrinos y adenocarcinoma de páncreas.

La combinación de la fase hepatobiliar con secuencia de difusión en la evaluación prequirúrgica aumenta la sensibilidad al 93% para la detección de metástasis (frente al 42% del TC), lo que marca la estrategia terapéutica. *(Figuras 6 y 7)*

Además, también es útil en la evaluación de pacientes en tratamiento neoadyuvante, ya que permite detectar esteatohepatitis y el síndrome de obstrucción sinusoidal, teniendo este último implicaciones pronósticas (mayor riesgo de progresión). [1], [2].

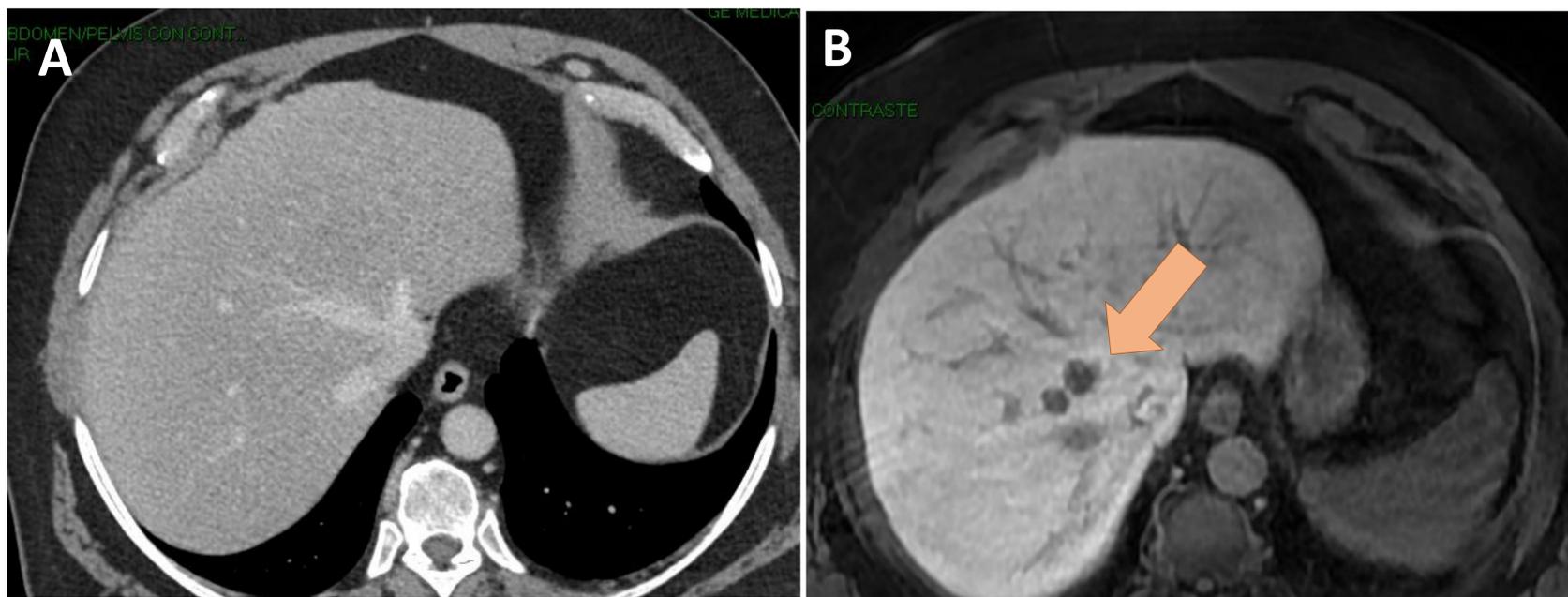


Figura 6. Metástasis de carcinoma colorrectal. Mismo corte de TC y RM hepática con ácido gadoxético.

A) TC: hígado esteatósico sin evidencia de lesiones. B) Fase hepatobiliar: dos lesiones en segmento 8 hipointensas compatibles con metástasis en el contexto.

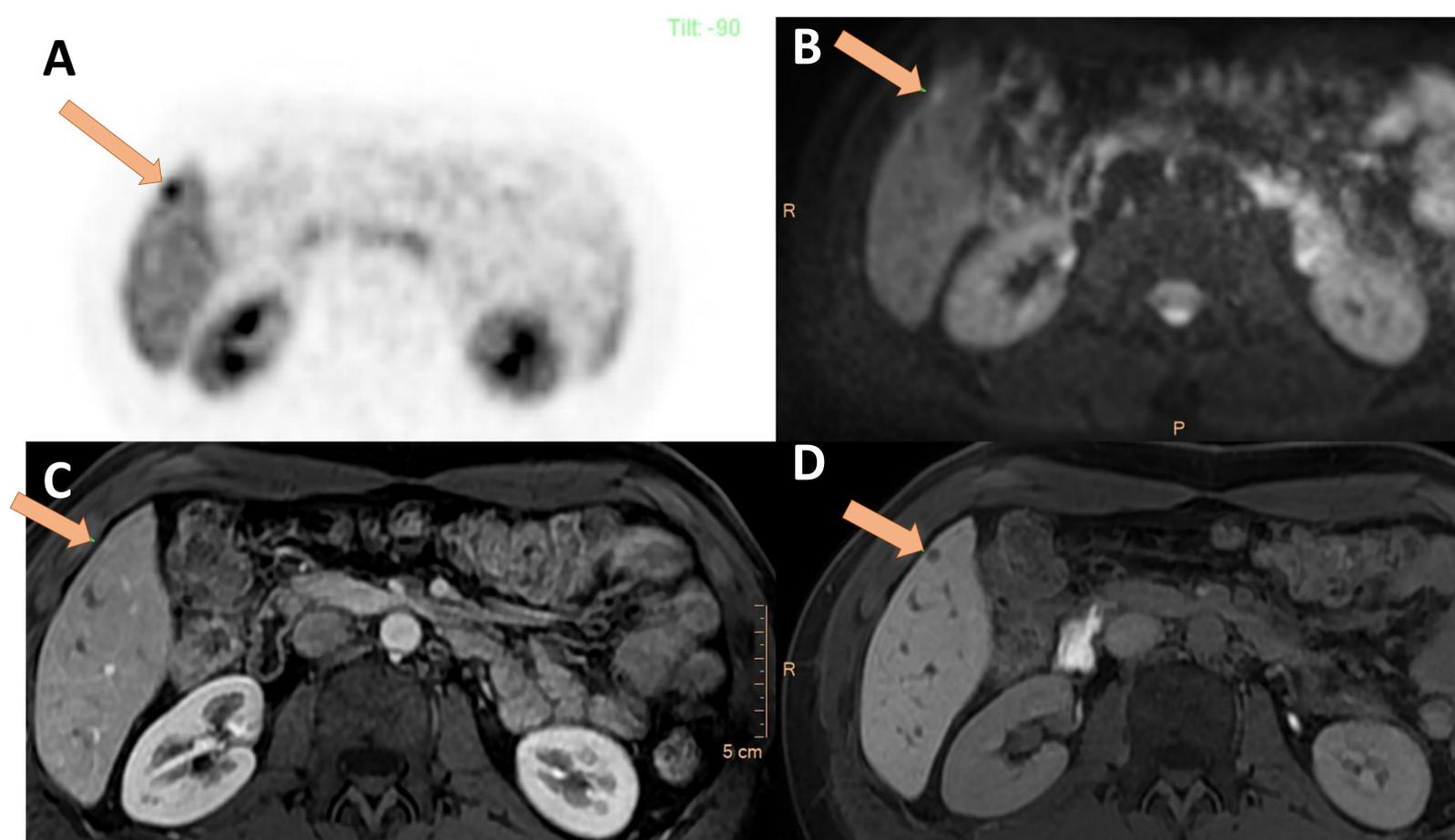


Figura 7. Metástasis de tumor neuroendocrino. RM hepática con ácido gadoxético.

A y B) Secuencia de difusión: lesión en segmento 6 con restricción de la difusión. C) Fase arterial: la lesión es tenuemente hipervascular. D) Fase hepatobiliar: lesión hipointensa, compatible en el contexto con metástasis.

2.2) Indicaciones clásicas: evaluación anatomofuncional de la vía biliar.

La fase de excreción biliar de la RM hepática con ácido gadoxético, junto con la secuencia colangiográfica, permite estudiar la vía biliar.

En el ámbito no quirúrgico, por ejemplo, se pueden estudiar variantes anatómicas como quistes coledocianos, así como evaluar la función del esfínter de Oddi.

Lo más interesante resulta el **contexto postquirúrgico**, tanto en trasplantes hepáticos como en hepatoyeyunostomías. En estos casos se puede estudiar la fuga biliar o la estenosis de la anastomosis que son, tras el rechazo, la principal causa de disfunción del injerto hepático en trasplantados. [1] (Figuras 8, 9 y 10)

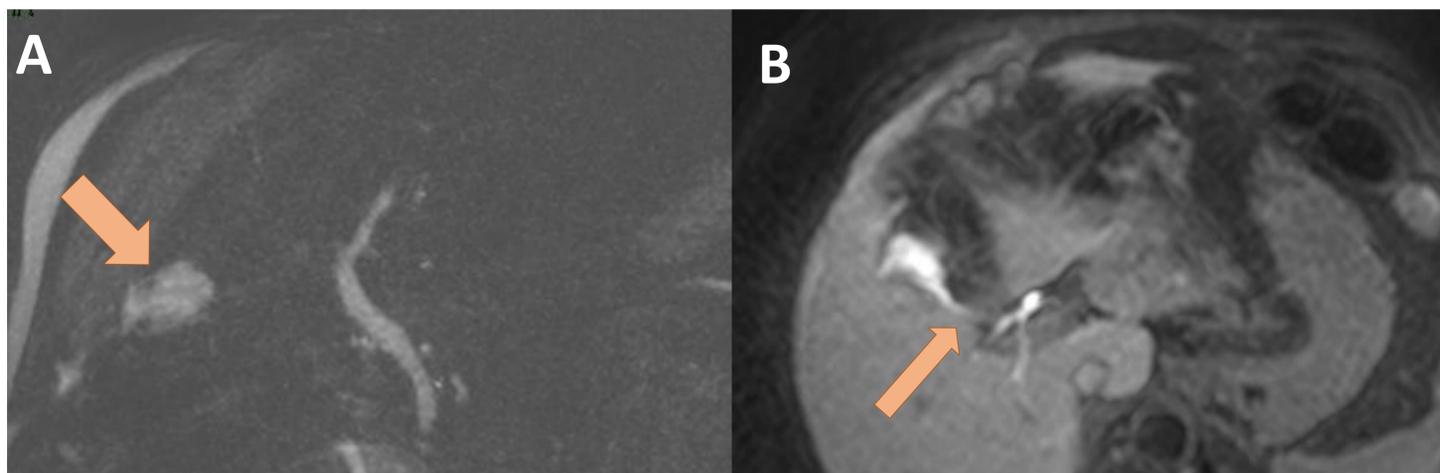


Figura 8. Fuga biliar post colecistectomía. RM hepática con ácido gadoxético.

A) Colangio RM: colección en lecho de colecistectomía B) Fase hepatobiliar: relleno de la colección, con trayecto filiforme que la comunica con el conducto hepático derecho.

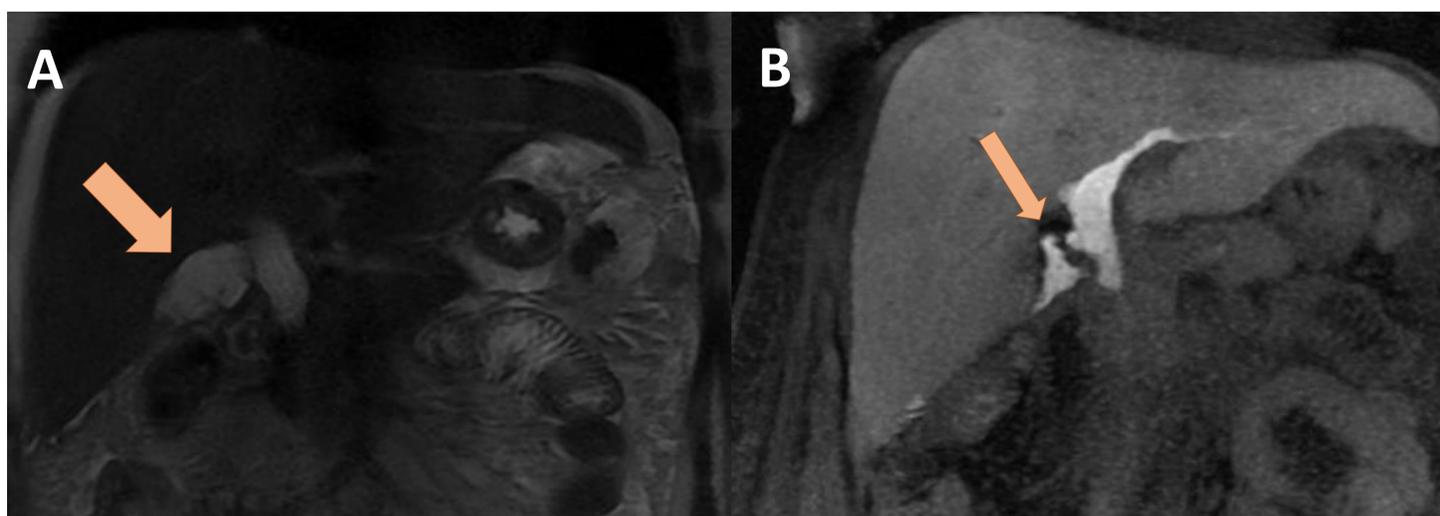


Figura 9. Fuga biliar post colecistectomía. RM hepática con ácido gadoxético.

A) Coronal T2: colección en lecho de colecistectomía B) Fase hepatobiliar: relleno de la colección, con trayecto que la comunica con el muñón cístico.

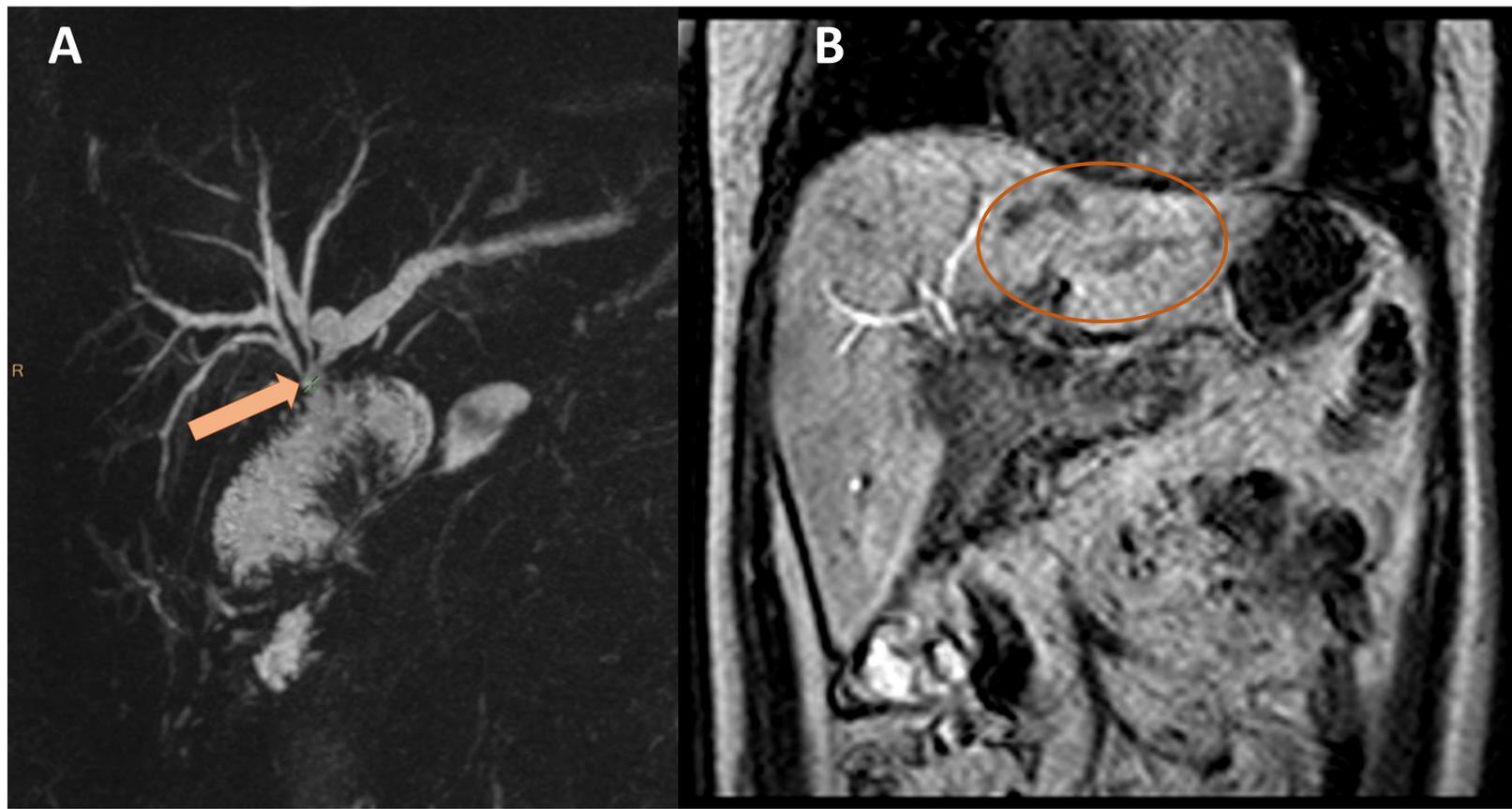


Figura 10. Estenosis de la anastomosis biliar en hepatoyeyunostomía. RM con ácido gadoxético. A) Colangio-RM: estenosis de la anastomosis de la vía biliar al asa yeyunal, con dilatación retrógrada de la vía biliar intrahepática. B) Fase hepatobiliar: ausencia de relleno de radicales biliares del LHI y ausencia de excreción de contraste al asa yeyunal.

3) Indicaciones novedosas.

A) Biomarcador.

El papel como biomarcador se ha estudiado en el hepatocarcinoma. Como ya se ha mencionado previamente, es útil para evaluar la evolución del nódulo displásico a hepatocarcinoma precoz, ya que el **lavado** en fase hepatobiliar aparece más precozmente que el carácter hipervasculoso de la lesión (hiperintenso en fase arterial).

Además, se ha visto que el halo de hipointensidad peritumoral en fase hepatobiliar traduce **invasión microvascular**, lo que se relaciona negativamente con el estadio, grado tumoral y riesgo de recurrencia. [1]

B) Evaluación de la función hepática.

Cuando hay una disfunción hepática se produce una desorganización estructural que altera la membrana hepatocitaria, por lo que se ve afectada la farmacocinética del ácido gadoxético: disminución o ausencia de captación hepatocitaria, así retraso o ausencia de excreción a la vía biliar. [1], [4]

(Figura 11)

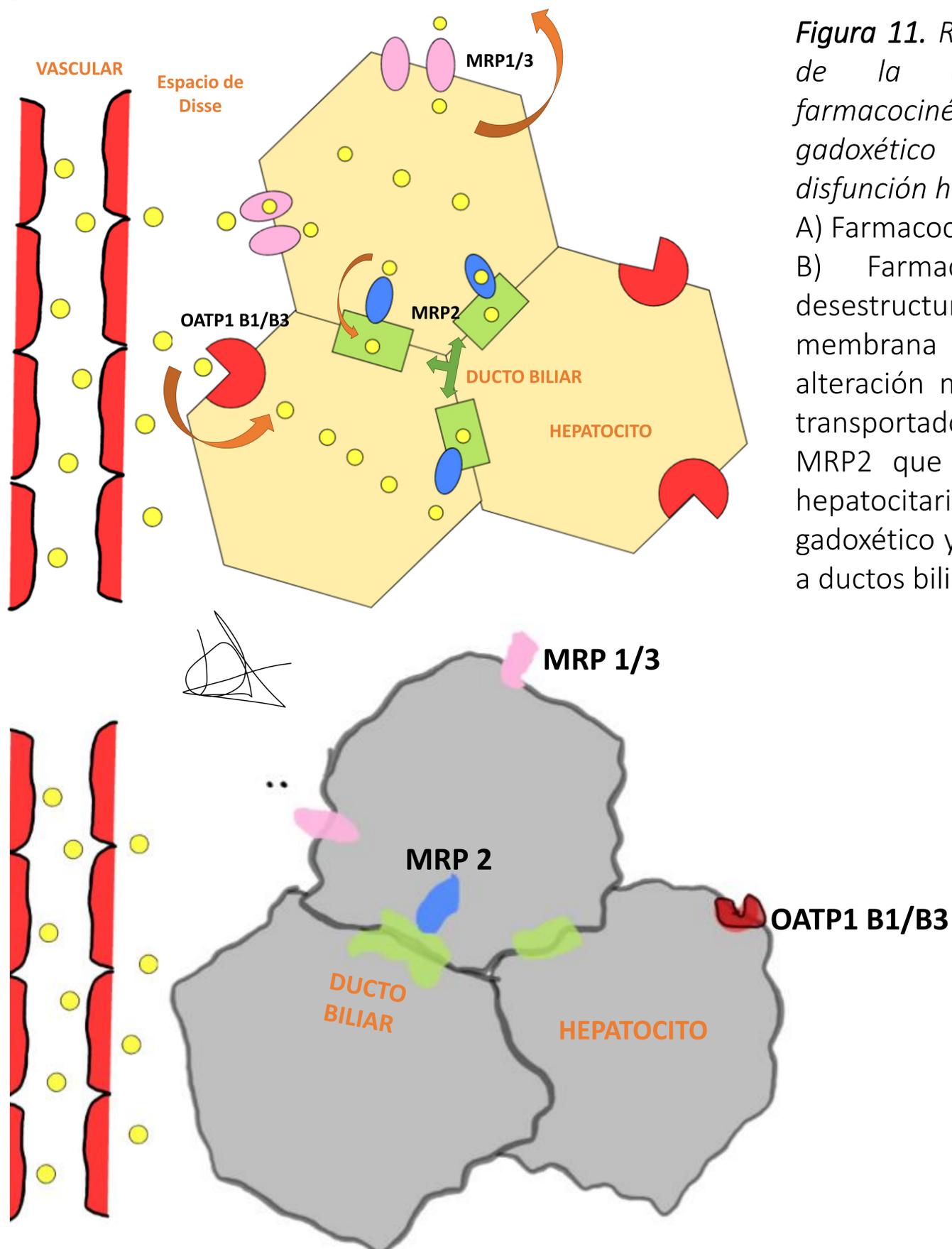


Figura 11. Representación gráfica de la alteración de la farmacocinética del ácido gadoxético en situaciones de disfunción hepática.

A) Farmacocinética normal.

B) Farmacocinética alterada: desestructuración de la membrana hepatocitaria, con alteración morfofuncional de los transportadores OATP1 B1/B3 y MRP2 que limitan la captación hepatocitaria del ácido gadoxético y la sucesiva excreción a ductos biliares.

La evaluación de la función hepática puede ser tanto cuantitativa como cualitativa.

❖ Evaluación cuantitativa:

- ✓ Existen varios scores: *Relative liver enhancement (RLE)*; *Hepatic uptake index (HUI)*; *Contrast uptake index (CUI)* y *Liver-to-spleen contrast index (LSI)*.
- ✓ Su cálculo se basa en dos fases de la RM hepática con ácido gadoxético: T1 sin contraste y fase hepatobiliar a los 20 minutos de la administración. (*Figura 12*)
- ✓ Tienen correlación moderada con parámetros clínicos de función hepática como ALBI (cociente albumina/bilirrubina); MELD (diferencian bien MELD ≥ 15); Child-Pugh.
- ✓ Tienen alto VPP (valor predictivo positivo), pero bajo VPN (valor predictivo negativo, por lo que son útiles para confirmar, pero no para despistaje (cribado)).
- ✓ El más estandarizado es el *Relative Liver Enhancement Index (RLE)*, y entre sus usos destaca:
 - Diferencia esteatosis de esteatohepatitis en EGNHA, útil para decidir si realizar biopsia (punto de corte 1.24 – S97% E67%)
 - Presencia de fibrosis: alta precisión para estadio F2 (fibrosis) y estadio F4 (cirrosis).
 - Valoración de descompensación hepática tras remisión de VHC.
 - Evaluación pre-quirúrgica de la función del remanente hepático: evitar insuficiencia hepática posthepatectomía (cuanto más bajo más riesgo).
 - Trasplante hepático ortotópico: probabilidad de supervivencia del injerto en un año. [4]

$$RLE = \frac{SI_{\text{Liver enh HBP}} - SI_{\text{Liver unenh}}}{SI_{\text{Liver unenh}}} \times 100$$

Figura 12. Fórmula de cálculo del índice RLE. Destacar que cuanto más baja sea la intensidad de realce del parénquima hepático en fase hepatobiliar (*SI liver enh HBP*), más bajo será el índice y peor la función.

❖ Evaluación cualitativa:

- ✓ El **score FLIS** (*Functional Liver Index Score*) es el estandarizado, destacando su uso para las siguientes situaciones:
 - Biomarcador predictivo del desarrollo de eventos desfavorables relacionados con enfermedad hepática crónica (EHC).
 - Supervivencia libre de trasplante en EHC.
 - Supervivencia del trasplante ortotópico.

El cálculo del score FLIS se base en tres parámetros sumatorios, de 0 a 2 cada uno, medidos a los 20 minutos de la administración del agente de contraste (fase hepatobiliar) (*Figura 13*):

- Realce del parénquima hepático (comparativamente con el riñón).
- Realce de la vena porta (comparativamente con el parénquima hepático).
- Excreción de contraste a la vía biliar.

La suma de los tres parámetros va de 0 a 6, entendiendo que un FLIS 0-3 es mala función hepática y un FLIS 4-6 es moderada - buena. [4], [5], [6] (*Figuras 14 y 15*)

| Parámetro | Explicación | Medida | Representación gráfica |
|--------------------------------|---|---|------------------------|
| Realce hepático | Señal comparativa hígado - riñón | 0: hipointenso | |
| | | 1: isointenso | |
| | | 2: hiperintenso | |
| Realce de la vena porta | Señal comparativa porta - hígado | 0: hiperintensa | |
| | | 1: isointensa | |
| | | 2: hipointensa | |
| Excreción a vía biliar | Contraste en la vía biliar/asa duodenal | 0: ausencia de contraste | |
| | | 1: excreción a vía biliar intrahepática | |
| | | 2: excreción a colédoco/duodeno. | |

Figura 13. SCORE FLIS. Parámetros que lo constituyen y su representación gráfica.



Figura 14. Representación gráfica de los resultados del score FLIS.

- A) FLIS 0-3: no realce hepático adecuado y poca/ausencia de excreción a vía biliar.
B) FLIS 4-6: adecuado realce parenquimatoso con contraste en vía biliar/asa duodenal.

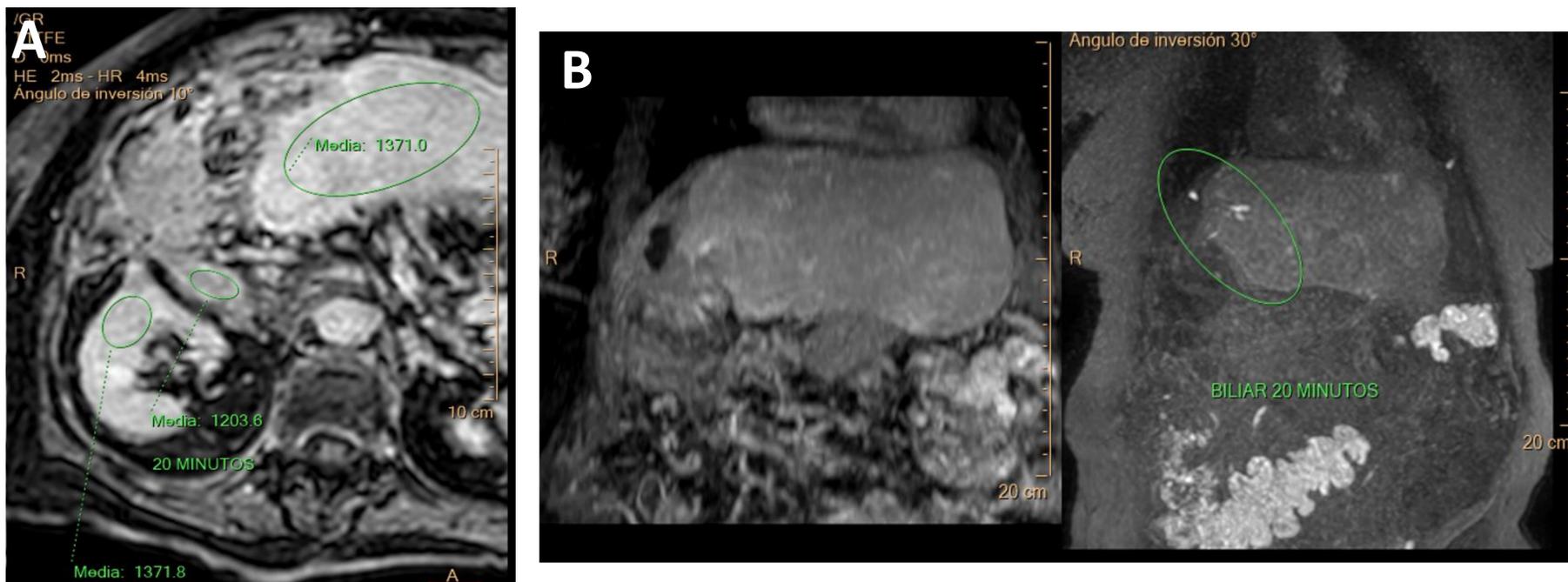


Figura 15. Cálculo del score FLIS (fase hepatobiliar a los 20 min en RM hepática con ácido gadoxético).

A) Captación relativa de hígado respecto al riñón: isointenso = 1; captación relativa de hígado respecto a vena porta: isointenso = 1. B) Excreción biliar sólo intrahepática, sin alcanzar yeyuno = 1. Hallazgos compatibles con insuficiencia del parénquima hepático (grado "moderado", 3/6).

CONCLUSIONES

Conocer las ventajas y la diferente farmacocinética del ácido gadoxético frente a los contrastes no hepatoespecíficos nos permitirá obtener el máximo rendimiento en nuestros estudios de RM hepática, ya sea en las indicaciones más clásicas, claramente demostradas, o en contextos más novedosos aún poco explorados, como la evaluación de la función hepática de forma no invasiva o su papel como biomarcador.

REFERENCIAS

- [1] Baleato-González, S., Vilanova, J. C., Alcalá, A. L., De Llano, R. M., Laguna-Reyes, J. P., Machado-Pereira, D. M., Bermúdez-Naveira, A., Osorio-Vázquez, I., Alcalá-Mata, L., & García-Figueiras, R. (2023). Current and advanced applications of Gadoteric acid-enhanced MRI in hepatobiliary disorders. *Radiographics*, 43(4).
- [2] Koh DM, Ba-Ssalamah A, Brancatelli G, Fananapazir G, Fiel MI, Goshima S, Ju SH, Kartalis N, Kudo M, Lee JM, Murakami T, Seidensticker M, Sirlin CB, Tan CH, Wang J, Yoon JH, Zeng M, Zhou J, Taouli B. Consensus report from the 9th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging: applications of gadoteric acid-enhanced imaging. *Eur Radiol*. 2021 Aug;31(8):5615-5628. Epub 2021 Feb 1.
- [3] Kim, Y., Park, M., Aljoqiman, K. S., Choi, J. Y., & Kim, D. Y. (2019). Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging: hepatocellular carcinoma and mimickers. *Clinical and molecular hepatology*, 25(3), 223-233.
- [4] Poetter-Lang S, Bastati N, Messner A, Kristic A, Herold A, Hodge JC, Ba-Ssalamah A. Quantification of liver function using gadoteric acid-enhanced MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Nov;45(11):3532-3544. Epub 2020 Oct 9.
- [5] Lee HJ, Hong SB, Lee NK, Kim S, Seo HI, Kim DU, Han SY, Choo KS. Validation of functional liver imaging scores (FLIS) derived from gadoteric acid-enhanced MRI in patients with chronic liver disease and liver cirrhosis: the relationship between Child-Pugh score and FLIS. *Eur Radiol*. 2021 Nov;31(11):8606-8614. Epub 2021 Apr 21.
- [6] Bastati, N., Beer, L., Ba-Ssalamah, A., Poetter-Lang, S., Ambros, R., Kristic, A., Lauber, D., Pomej, K., Binter, T., Simbrunner, B., Semmler, G., Balcar, L., Bican, Y., Hodge, J. C., Wrba, T., Trauner, M., Reiberger, T., & Mandorfer, M. (2022). Gadoteric acid-enhanced MRI-derived Functional Liver Imaging Score (FLIS) and spleen diameter predict outcomes in ACLD. *Journal of Hepatology*, 77(4), 1005-1013.