

Indicaciones de los contrastes ecográficos en el estudio hepático

LUIS BIANCHI CARDONA Y ROSA GILABERT SOLÉ

Sección de Ecografía. Centro de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La primera descripción de que las microburbujas (MB) de gas pueden utilizarse como agentes de contraste ecográfico se remonta al año 1968, cuando se observó el llenado con ecos de la aorta después de la inyección de suero fisiológico durante un cateterismo cardíaco¹. Esta observación fue el punto de partida para el desarrollo de los contrastes ecográficos (CE). En la actualidad, los CE de segunda generación, junto con los softwares específicos para su detección, han superado las limitaciones de la ecografía en modo B y Doppler, lo que posibilita el estudio en tiempo real de la macrovascularización y la microvascularización.

Puntos clave

- La capacidad de la ecografía en modo B es inferior a la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) en la caracterización de las lesiones focales hepáticas.
- Los contrastes ecográficos de segunda generación y el software ecográfico específico para su detección permiten el estudio en tiempo real de la macrovascularización y la microvascularización hepáticas.
- El análisis de los patrones de captación de los contrastes ecográficos en las 3 fases (arterial, portal y tardía) permite caracterizar las lesiones focales hepáticas con resultados comparables a los de la TC y la RM.
- La ausencia de la captación de contraste en las fases portal y tardía es característico de las lesiones malignas.
- En los procedimientos ablativos percutáneos, los contrastes ecográficos permiten el control durante el procedimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

CONTRASTES ECOGRÁFICOS: PROPIEDADES FÍSICAS, TÉCNICAS DE DETECCIÓN Y SEGURIDAD²

Propiedades físicas. Interacción de los contrastes ecográficos con los ultrasonidos

Los agentes de CE consisten en una suspensión de MB de un gas fisiológicamente inerte, cuyo tamaño oscila entre 2 y 7 μm , tamaño que les permite cruzar los filtros capilares sin riesgo de embolización. Las MB tienen una cubierta que las estabiliza, que puede ser blanda (fosfolípidos) o más rígida y estable (albúmina o biopolímeros).

Hay 2 tipos de gas: *a)* los que presentan solubilidad alta, como el aire (p. ej., Levovist[®], Schering AG, Berlín, Germany; CE de primera generación), y *b)* los que presentan una solubilidad baja, como los perfluorcarbonos, que son más estables y, por lo tanto, la duración de la señal es superior (p. ej., SonoVue, Bracco, SPA, Milán [Italia]; CE de segunda generación). Los CE son puramente intravasculares y no difunden al espacio extracelular. Después de la inyección, permanecen en el torrente sanguíneo durante varios minutos (aproximadamente 6 min), y el gas es eliminado de forma gradual por los pulmones, mientras que el hígado y el riñón metabolizan y eliminan las cubiertas.

La respuesta de las MB a los ultrasonidos se basa en sus propiedades acústicas: compresibilidad y capacidad de resonar. La resonancia de la MB está influida por la amplitud (o energía) del pulso transmitido de ultrasonidos. La estimación de esta amplitud se realiza mediante el índice mecánico (IM) o presión acústica. Cuando la presión acústica es muy baja, el radio de la MB fluctúa de forma sinusoidal y el grado de compresión durante la fase positiva es igual al grado de expansión durante la fase negativa (fig. 1A). Cuando se eleva la presión acústica, el patrón de la excursión del radio de la MB pierde simetría y el grado de expansión (durante la fase negativa) es superior al de compresión, y genera componentes de frecuencia en la onda

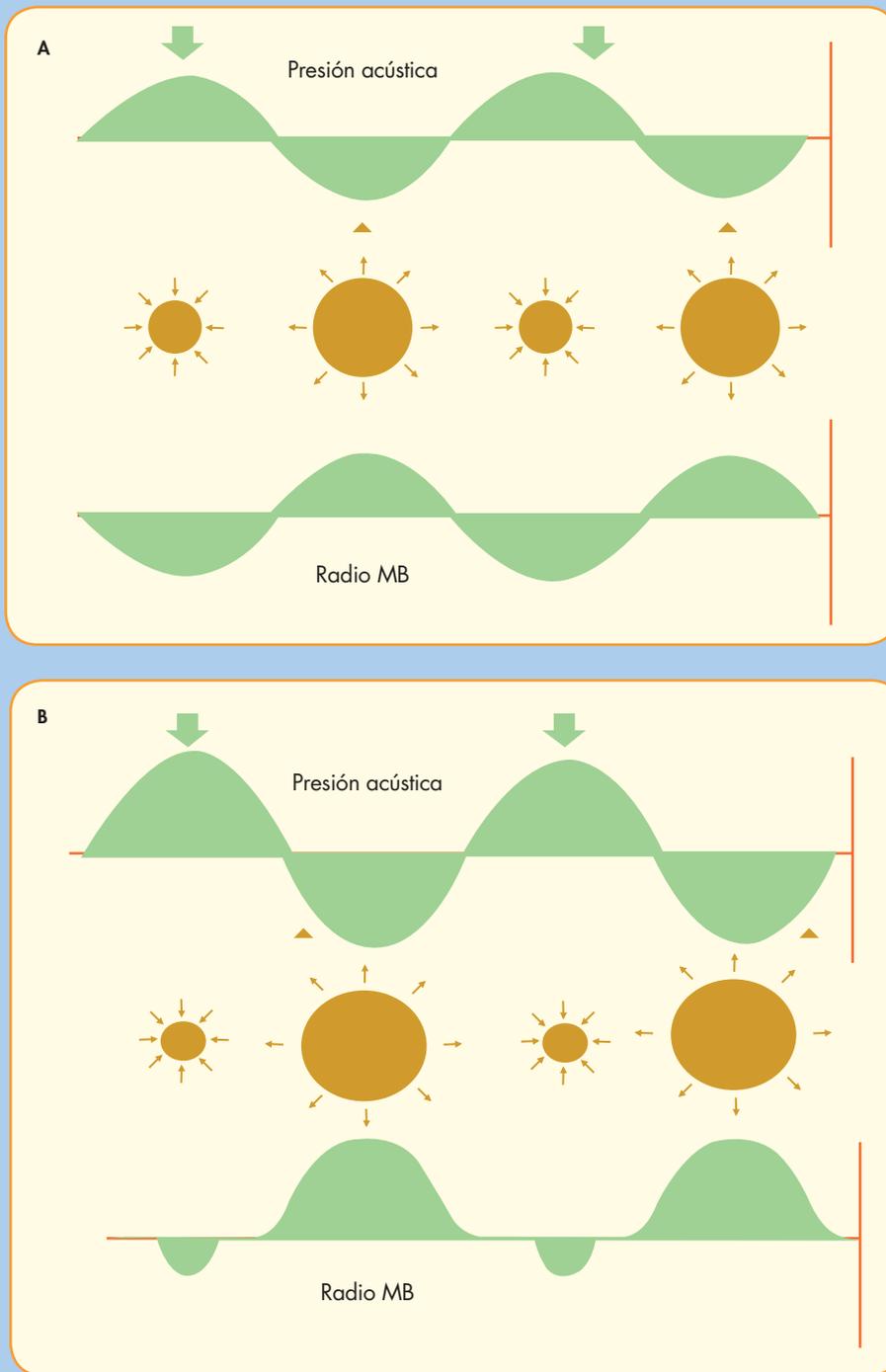


Figura 1. A. Cuando la presión acústica con que insonamos la microburbuja (MB) es muy baja, el radio de la MB fluctúa de forma sinusoidal (respuesta lineal): el grado de compresión durante la fase positiva (flecha) es igual al grado de expansión durante la fase negativa (cabeza de flecha). B. Si se eleva la presión acústica, el patrón de la excursión del radio de la MB pierde simetría: el grado de expansión (durante la fase negativa) es superior al de compresión (durante la fase positiva). Esta es una respuesta no lineal y genera componentes de frecuencia que reciben el nombre de armónicos.

reflejada que son múltiplos de la frecuencia fundamental (2° , 3° y 4°). Estos componentes reciben el nombre de armónicos y son el resultado de la oscilación no lineal de las MB, y se analizarán con las técnicas específicas de detección de contraste (fig. 1B). Si se sigue incrementando la presión acústica, la MB se rompe y se libera el gas.

Técnicas específicas de detección de contraste

Los CE constituidos por aire producen una señal débil al ser insonados con un IM bajo. Cuando se utilizan $IM > 0,5$ producen

una señal de intensidad alta. El inconveniente de este sistema es la poca duración de la señal por la gran destrucción de MB que se causa, a pesar de obtener la imagen sólo de forma intermitente.

Los CE en los que el gas es un perfluorocarbono tienen una respuesta armónica superior, incluso con IM bajos ($< 0,2$). Con este IM, la destrucción de MB es mínima, aunque estemos explorando de forma continua, lo que posibilita además la supresión de la señal de los tejidos adyacentes. Los CE de segunda generación (SonoVue[®], es el CE aprobado en Europa para estudio abdo-

minal) permiten realizar una exploración prolongada en tiempo real, y con una calidad de la imagen excelente.

Otro aspecto a considerar son las técnicas específicas de detección de contraste. Éste es un tema amplio que excede los límites de la revisión. Hay que comentar que en la actualidad se emplean las técnicas con modulación de fase y amplitud, con IM bajos. Con estas técnicas, se cancela la respuesta lineal de los tejidos, y se analiza la respuesta no lineal de las MB.

Efectos adversos

Los CE son seguros, la incidencia de reacciones anafilácticas graves (0,001%) es inferior a la reportada para los agentes de contraste de TC y RM. Sin embargo, están contraindicados en pacientes con enfermedad cardiopulmonar grave (documento European Medicines Agency, 2004; Food and Drug Administration, 2007). El documento de la European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)² incluye las recomendaciones para su uso.

INDICACIONES DE LOS CONTRASTES ECOGRÁFICOS EN EL ESTUDIO HEPÁTICO

La guía clínica elaborada en la última reunión del panel de expertos de la EFSUMB² ha establecido las indicaciones siguientes, en las cuales el uso de CE de segunda generación tiene un impacto clínico claro: *a)* caracterización de lesiones focales hepáticas en pacientes sin historia conocida de enfermedad hepática crónica; *b)* caracterización de lesiones focales hepáticas detectadas en el programa de seguimiento de pacientes con enfermedad hepática crónica; *c)* estadificación y seguimiento de pacientes con cáncer; *d)* control de la respuesta al tratamiento ablativo percutáneo, y *e)* caracterización de la trombosis portal. La revisión se va a centrar en estas indicaciones; evidentemente existen otras, ya establecidas con los CE de primera generación, como es el estudio de la permeabilidad vascular en pacientes en los que el estudio Doppler basal es subóptimo (p. ej., TIPS, trasplante hepático). Otras posibles indicaciones de los contrastes de segunda generación, pero de las que hay escasa experiencia, son el estudio de la enfermedad inflamatoria intestinal y el traumatismo abdominal de impacto bajo.

CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES FOCLES HEPÁTICAS

La caracterización de las lesiones focales hepáticas es la indicación más importante de los CE en el estudio abdominal. El hallazgo incidental de una lesión focal hepática es un hecho frecuente en las exploraciones ecográficas abdominales, ya que la prevalencia de lesiones focales benignas (LFB) en la población general es alta. El estudio ecográfico en modo B presenta una especificidad baja en la caracterización de las lesiones focales hepáticas, y como ha demostrado el estudio de Quiaia et al³, el uso del CE incrementa la precisión diagnóstica del 49 al 88%.

El hígado tiene una vascularización doble, la arteria hepática (25-30%) y la vena porta (70-75%), y al igual que los estudios contrastados con TC y RM, después de la administración de

CE podemos analizar las fases arterial, portal y tardía. La fase arterial (10-35 s postinyección) proporciona información sobre el grado y el patrón de la vascularización. Las fases portal (30-45 a los 120 s) y tardía (> 120 s) proporcionan información sobre el lavado del contraste de la lesión. El análisis de las 3 fases aumenta la sensibilidad (98%) y la especificidad (92%) para la diferenciación entre malignidad y benignidad, respecto al análisis exclusivo de la fase tardía (el 78 y el 80%, respectivamente)⁴.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que los CE son puramente intravasculares y, a diferencia de los contrastes de TC y RM, no difunden al espacio extracelular, por lo que las fases portal y tardía de los CE no son estrictamente comparables con los de la TC y la RM. Este hecho explica la discrepancia que en ocasiones se encuentra cuando se comparan los estudios entre estas técnicas⁵.

Lesiones focales benignas

En el contexto de un paciente sin enfermedad hepática crónica, la captación mantenida en la fase portal y tardía caracteriza la mayoría de las LFB²⁻⁴. El análisis del patrón de captación en la fase arterial permite establecer el diagnóstico diferencial entre ellas. El hemangioma se caracteriza por presentar un patrón de captación nodular periférico en la fase arterial, seguido por el llenado centrípeto, total o parcial en las fases portal y tardía (fig. 2A-D). El patrón típico de la hiperplasia nodular⁶ focal muestra una captación intensa en la fase arterial, con un llenado centrífugo y visualización de la arteria nutricia central (patrón en rueda de carro), seguido de la isoecogenicidad de las fases portal y tardía (fig. 3A-D). Ante un patrón de captación típico de HNF, puede obviarse la punción con aguja fina de corte. El adenoma se caracteriza por la intensa captación centrípeta o mixta en la fase arterial, seguida por la isoecogenicidad en las fases portal y tardía, aunque puede ser hipoeoico o bien presentar un patrón heterogéneo si hay áreas de necrosis⁶. En los casos en que hay la sospecha de adenoma, o bien en los patrones de captación no concluyentes de HNF, está indicada la punción con aguja fina de corte. La esteatosis focal y las áreas preservadas de esteatosis, así como los nódulos de regeneración típicos, son isocaptantes con el parénquima hepático adyacente.

Lesiones focales malignas

La hipocogenicidad de las lesiones sólidas en la fase portal y tardía caracteriza a las lesiones malignas²⁻⁴. En las metástasis, la fase arterial es variable, las hipervasculares presentan captación y aparecen como lesiones hiperecogénicas, mientras que las hipovasculares son hipoeoicas y pueden presentar o no un anillo periférico de captación de contraste. Con los CE, es posible detectar en tiempo real la llegada del contraste desde los primeros segundos tras la inyección, con lo que con mucha más frecuencia se detecta la presencia de metástasis hipervasculares en la fase arterial más inicial, y puede que la TC y la RM no las detecten de forma tan fácil.

El carcinoma hepatocelular (CHC) se caracteriza por la presencia de hipercaptación en la fase arterial, con lavado de contraste en las fases venosas (fig. 4A-D). En la actualidad, hay un consenso entre las principales sociedades para el estudio de las enfermedades hepáticas (EASLD, AASLD), que sitúa el estudio ecográfico con CE al mismo nivel que la TC y la RM en la guía para el diagnóstico y el tratamiento de CHC. En pacientes con cirrosis hepática y tumor de > 2 cm, sólo es

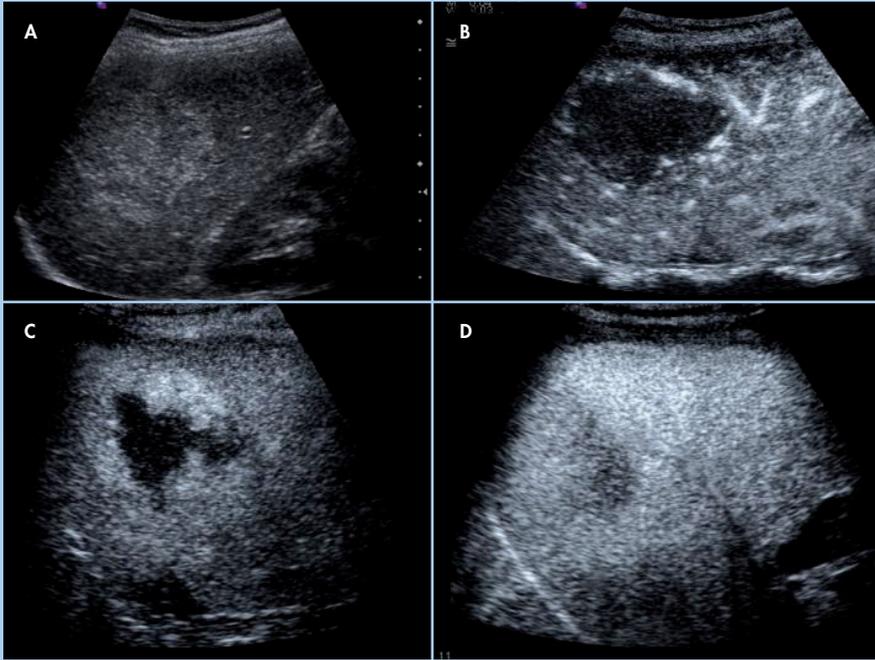


Figura 2. Hemangioma. Imagen nodular ecogénica, discretamente heterogénea localizada en el lóbulo derecho hepático (A). Después de la administración de contraste se observa un patrón de captación de llenado nodular periférico en la fase arterial (B), con progresión centripeta de éste en las fases portal y tardía (C-D).

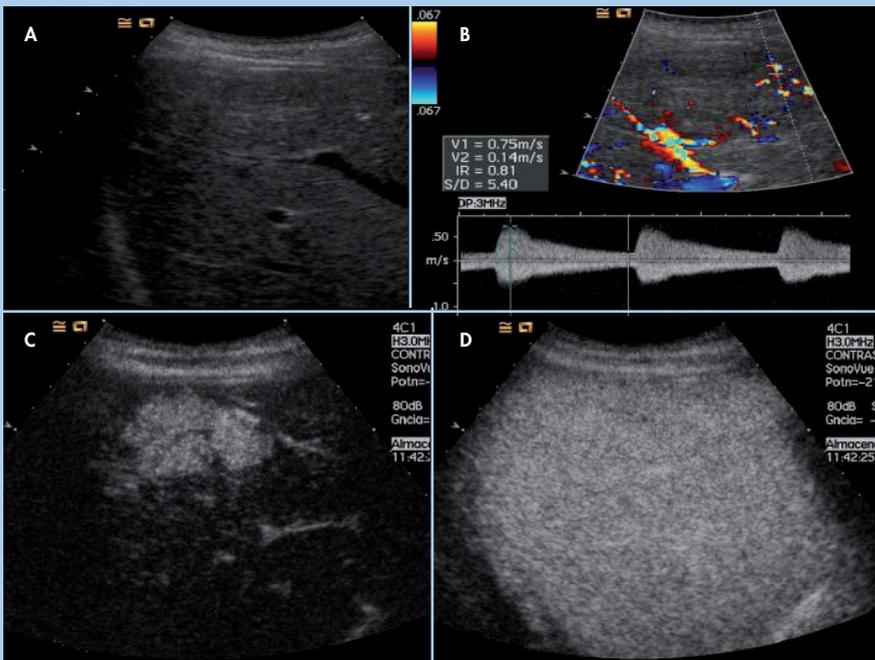


Figura 3. Hiperplasia nodular focal. En el estudio en modo B se observa una imagen nodular isoecoica (A), difícil de delimitar, en la que en el estudio Doppler color (B) se observa vascularización arterial periférica. En el estudio con contraste el nódulo presenta una vascularización arterial notable, con llenado centrífugo e imagen de cicatriz central (C), siendo el nódulo isoecoico con el resto del parénquima en las fases portal y tardía (D).

necesaria una de las 3 técnicas de imagen con patrón característico para establecer el diagnóstico de CHC. Cuando el tamaño está entre 1 y 2 cm, es necesario que al menos 2 de estas 3 técnicas de imagen coincidan. En caso que no coincidan o sean dudosas, se indica la punción-biopsia con aguja fina. Los problemas diagnósticos con las técnicas de imagen ocurren con los nódulos más pequeños, que no suelen tener aún un patrón de imagen característico y frecuentemente requieren de múltiples pruebas de imagen en su seguimiento e incluso varias biopsias hasta obtener un diagnóstico de certeza⁸. En estos casos, el CHC puede presentar patrones de captación

atípicos, como la ausencia de hipervascularización arterial, o bien del lavado de la lesión en las fases venosas, por lo que el diagnóstico diferencial se plantea con la presencia de nódulos de regeneración o nódulos displásicos.

El patrón de captación del colangiocarcinoma se caracteriza por la presencia de hipercaptación o captación en anillo en la fase arterial, con lavado rápido del contraste en las fases portal y tardía. La trombosis portal tumoral presenta el patrón de captación de malignidad: captación en la fase arterial, con detección de registros arteriales en el estudio Doppler en el trombo, que queda hipoecoico en la fase tardía⁹.

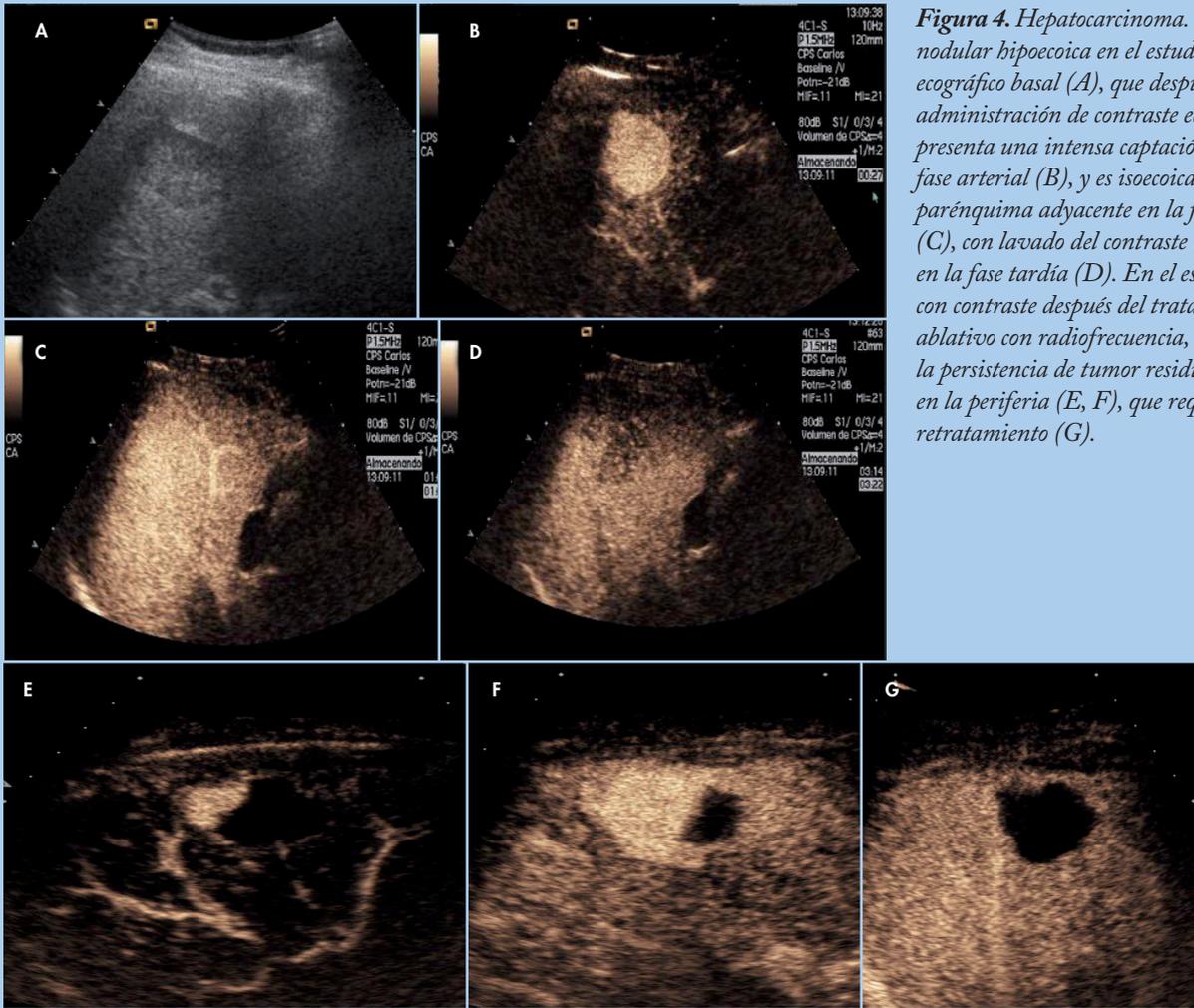


Figura 4. Hepatocarcinoma. Imagen nodular hipoeoica en el estudio ecográfico basal (A), que después de la administración de contraste ecográfico presenta una intensa captación en la fase arterial (B), y es isoecoica con el parénquima adyacente en la fase portal (C), con lavado del contraste (hipoeoica) en la fase tardía (D). En el estudio con contraste después del tratamiento ablativo con radiofrecuencia, se observa la persistencia de tumor residual en la periferia (E, F), que requirió retratamiento (G).

DETECCIÓN DE LAS LESIONES FOCALES HEPÁTICAS: ESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER

La ecografía en modo B es menos precisa que la TC, la RM y la ecografía intraoperatoria en la detección y la estadificación de las lesiones hepáticas malignas. Las razones son varias: localización profunda, pequeño tamaño y características ecoestructurales de las lesiones. La administración de CE mejora el índice de detección de metástasis respecto a la ecografía en modo B, y las fases portal-tardía son las más útiles, ya que permiten detectar las metástasis como imagen nodular sin captación de CE¹⁰. En el estudio de Larsen et al¹¹, en el que se compararon la TC y el estudio con CE, el primero tenía una sensibilidad superior (el 89 frente al 80%), en tanto que la especificidad de la ecografía con CE (98%) fue discretamente superior a la de la TC (94%). En estudios recientes en los que se han utilizado los CE con la ecografía intraoperatoria, se ha observado también un aumento de la sensibilidad y la especificidad¹².

Respecto al CHC, la situación es más compleja. La corta duración de la hipercaptación en la fase arterial hace que no sea factible el estudio completo y adecuado del hígado en esta fase con una sola inyección de CE. Por otro lado, aunque en los casos típicos la captación de contraste en la fase tardía está ausente, éste no es un hallazgo constante. Estos datos no apoyan la introducción del uso sistemático de los CE en los programas de detección del CHC, ni tampoco como técnica de estadificación, para el cual son necesarias la RM/TC.

CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS ABLATIVOS PERCUTÁNEOS

Los tratamientos ablativos percutáneos son una opción terapéutica en casos seleccionados de pacientes con CHC o metástasis hepáticas. Las aplicaciones del estudio con CE incluyen: a) facilitar la colocación de las agujas o electrodos en las lesiones de visualización subóptima en el estudio en modo B; b) evaluación de la respuesta postratamiento inmediato, su uso reduce el número de necrosis parciales del 16 al 5%¹³, al posibilitar detectar áreas de tumor residual que pueden tratarse durante el procedimiento, y c) evaluación de la respuesta al tratamiento en el seguimien-

to con resultados comparables a la TC¹⁴. El dato que indica la ablación completa es la ausencia de la hipercaptación tumoral (fig. 4E-G). Ésta tiene que evaluarse en todo el volumen del tumor. También tiene que compararse el tamaño de la lesión pretratamiento y postratamiento, ya que este último tiene que ser superior (margen de seguridad, de 0,5-1 cm) con el objetivo de tratar también las posibles lesiones satélites marginales no detectables por las técnicas de imagen¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

- Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol.* 1968;3:356-66.
- Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Calliada F, Correas JM, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS)- Update 2008. *Ultraschall in Med.* 2008;29:28-44.
- Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and sulphur hexafluoride filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology.* 2004;232:420-30.
- Nicolau C, Vilana R, Catala C, Bianchi L, Gilabert R, Garcia A, et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR.* 2006;186:158-67.
- Wilson SR, Kim TK, Jang HY, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: discordant between contrast-enhanced zoography and contrast-enhanced CT and MRI. *Am J Roentgenol.* 2007;189:W7-W12.
- Kim TK, Jang HY, Burns PN, Murphy-Lavallee J, Wilson SR. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR.* 2008;190:58-66.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.
- Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the non-invasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;47:97-104.
- Rossi S, Ghitoni G, Ravetta V, Viera FT, Rosa L, Serassi M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography and spiral computed tomography in the detection and characterization of portal vein thrombosis complicating hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2008;18:1749-56.
- Larsen LPT, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig I, Christiansen T, et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastasis from colorectal cancer. A prospective double-blinded study. *Eur J Radiol.* 2007;62:302-7.
- Larsen LPT, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig I, Christiansen T, et al. Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector computed tomography in the detection of liver metastasis from colorectal cancer? *Eur J Radiol.* 2009;69:308-13.
- Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Gleen P, Mac Quarric J, Angerson WJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomies for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg.* 2006;243:236-40.
- Numata K, Isozaki T, Ozawa Y, Sakaguchi T, Kiba T, Kubota T, et al. Percutaneous ablation therapy guided by contrast-enhanced sonography for patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2003;180:143-9.
- Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sanchez M, Ayuso C, et al. Is microbubble-enhanced sonography sufficient for the assessment of response to percutaneous ethanol treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur Radiol.* 2006;16:2454-62.
- Sasaki A, Kai S, Iwashita YM, Hirano S, Ohta M, Kitano S. Microsatellite distribution and indication of locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2005;103:299-306.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Calliada F, Correas JM, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS)- Update 2008. *Ultraschall in Med.* 2008;29:28-44.

Guía de práctica clínica del uso de los contrastes ecográficos de última generación. Se revisan los tipos de contraste, vías de administración, efectos adversos e indicaciones de uso basado en una extensa revisión de la bibliografía. Se incluyen las tablas con los patrones de captación de las lesiones focales hepáticas. En los anexos se incluyen los equipos que disponen de software específico de contraste.

Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Gleen P, Mac Quarric J, Angerson WJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomies for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg.* 2006;243:236-40.

En un grupo de 60 pacientes con N. colon y metástasis hepáticas, la ecografía intraoperatoria con contrastes ecográficos fue más sensible que la tomografía computarizada/resonancia magnética. La ecografía intraoperatoria cambió el tratamiento quirúrgico en el 29% de los casos.

Nicolau C, Vilana R, Catala C, Bianchi L, Gilabert R, Garcia A, et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR.* 2006;186:158-67.

Análisis retrospectivo de la utilidad de la evaluación de la fase arterial frente a las fases arterial/portal/tardía en un grupo de 152 lesiones focales.

Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and sulphur hexafluoride filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology.* 2004;232:420-30.

Estudio retrospectivo que analiza la utilidad de la ecografía con contraste ecográfico en un grupo de 452 lesiones focales hepáticas, no caracterizadas en el estudio ecográfico basal en modo B.

Wilson SR, Kim TK, Jang HY, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: discordant between contrast-enhanced zoography and contrast-enhanced CT and MRI. *Am J Roentgenol.* 2007;189:W7-W12.

Estudio retrospectivo que analiza las causas de discordancia en la valoración del patrón de captación con contraste ecográfico/tomografía computarizada/resonancia magnética en las lesiones focales hepáticas.