

Expertos Invitados

EL TRATAMIENTO OPIOIDE PIERDE EFICACIA CUANDO ES PROLONGADO Y SE SUMINISTRA EN DOSIS ALTAS



Columnista Experta de SIIC
Dra. Jane Carol Ballantyne

Chief, Division of Pain Medicine, Department of Anesthesia and Critical Care, Boston, EE.UU.

Sinopsis del artículo original¹

Competencia

El artículo revisó prácticas contemporáneas para la prescripción de opioides en pacientes con dolor crónico no terminal ni debido a neoplasia. Las pruebas científicas que apoyan la práctica actual fueron revisadas y recopiladas. Además, para evaluar los resultados generales se buscaron indicios sobre resultados específicos que incluyeran la reducción de la eficacia analgésica debida a tolerancia, así como a efectos hormonales e inmunes. El artículo también sugería un protocolo terapéutico con el objeto de mantener una dosis de opioides con efecto analgésico efectivo y a la vez evitar un incremento indeseable y potencialmente perjudicial de las dosis.

Práctica actual

Datos anecdóticos (casos, series y estudios no controlados) sustentaron con fuerza el uso prolongado de opioides para el dolor crónico. Se logró analgesia satisfactoria usando dosis moderadas y estables (generalmente hasta 195 mg por día de morfina o equivalente) por hasta 6 días, con un riesgo mínimo de adicción y escasa repercusión funcional. Los estudios incluyeron solamente 16 ensayos controlados (14 aleatorizados), los cuales sustentaron la eficacia analgésica con dosis moderadas (hasta 180 mg por día de morfina o su equivalente). Sin embargo, para los ensayos controlados, la duración del tratamiento fue de hasta 8 meses, no se evaluó la adicción y los informes sobre la función eran mixtos. Los ensayos publicados dejaron dos preguntas sin responder: 1) ¿es la terapia con opioides beneficiosa en el largo plazo (a lo largo de años, no de meses)?, y 2) ¿la dosis tiene efecto sobre la eficacia y la seguridad en las terapias prolongadas?

Disminución de la eficacia analgésica

Se discutieron dos mecanismos: tolerancia farmacológica y sensibilidad dolorosa anormal inducida. El receptor NMDA está comprometido en ambos. La tolerancia no asociativa compromete varios mecanismos, entre ellos la desensibilización, proceso que compromete la cascada del receptor NMDA. Al mismo tiempo, la administración repetida de opioides induce actividad del NMDA, lo cual resulta en sensibilización, proceso pronociceptivo. La sensibilización puede exacerbar y confundir el cuadro clínico de tolerancia farmacológica.

Efectos hormonales

Es un hecho conocido que los opioides afectan los ejes hipotálamo-hipofisario-suprarrenal e hipotálamo-hipofisario-gonadal con consecuencias hormonales importantes. Se revisó la literatura que describe esos efectos. El que más se destaca en la clínica es la supresión de testosterona en los varones, la cual tiene lugar principalmente, pero no exclusivamente, en pacientes que reciben opioides intratecales. Los estudios llevados a cabo en adictos a la heroína y en ex adictos que recibían metadona confirman que esos efectos se ven también en pacientes tratados con opioides

sistémicos. La depleción de testosterona resulta en pérdida de la libido, energía e impulso, mientras que la insuficiencia de testosterona y otras carencias producen supresión adrenocortical e infertilidad masculina y femenina.

Efectos inmunes

También se los consideró. Estos trastornos se observan debido a los efectos neuroendocrinos de los opioides (particularmente la supresión de cortisol), o por una acción directa de los opioides sobre las células inmunes. La importancia clínica exacta de estos fenómenos no es clara, y el hecho de que el dolor mismo es un conocido inmunosupresor hace difícil distinguir los efectos positivos de los negativos generados por la terapia opioide en relación con la inmunosupresión.

Protocolo terapéutico sugerido

Se incluyó un algoritmo terapéutico cuyos principales requisitos son: 1) la necesidad de una cuidadosa valoración previa al tratamiento y la selección de pacientes, 2) considerar como condición imprescindible procurar un seguimiento amplio y abarcativo, 3) evitar un excesivo incremento de la dosis y 4) reconocer cuándo fracasa el tratamiento y en consecuencia disponer su interrupción cuando hay analgesia inadecuada.

Conclusión

Una terapia opioide prolongada y con altas dosis puede ser indeseable, especialmente cuando disminuyó la eficacia analgésica y los efectos neuroendocrinos interfieren con la salud y las funciones.

Impacto del artículo original

El artículo produjo un considerable impacto debido a que por varias décadas la letanía sobre el manejo de opioides indicaba responder a la analgesia inadecuada con incrementos de las dosis. Hoy, médicos e investigadores opinan que hubo problemas con el aumento indefinido de las dosis. La antigua teoría proclamaba que el incremento de la dosis era seguro, y que se podía superar la tolerancia y restaurar la efectividad. Esta aseveración se fundamentaba en la experiencia de pacientes con dolor agudo y en aquellos con cáncer terminal, en quienes por lo general era verdadera. Pero los autores comenzaron a ver pacientes tratados por mucho más tiempo que aquellos con dolor agudo o terminal. Al observar tanto a los pacientes con dolor crónico como a los sobrevivientes con dolor neoplásico, pudieron percibir que: primero, el control del dolor en los pacientes tratados con altas dosis de opioides no era siempre bueno, y peor aun cuando se producía dolor agudo, y segundo, los pacientes no progresaban. Estas observaciones clínicas, junto con las de científicos básicos realizadas en el laboratorio, impulsaron a los autores a la búsqueda de los mecanismos que pudieran aclarar la disminución de la analgesia y el mal estado de salud en pacientes tratados con altas dosis por tiempo prolongado. Los hallazgos sugirieron que el incremento indefinido de las dosis podría ser problemático y su publicación en el *New England Journal of Medicine* lanzó a la comunidad médica a un frenético debate en la web y en la prensa (tanto médica como leg). Muchos partidarios afirmaban, y afirman aún, que sus pacientes evolucionan bien en términos de función y alivio del dolor cuando se les suministra terapia opioide en altas dosis y que además nunca observaron hiperalgesia o toxicidad neuroendocrina. Muchos otros relacionaron su experiencia con pacientes que no respondieron bien a los opioides, con un curso de dolor estable, mal estado de salud y frecuente discapacidad no resuelta. Los pacientes comenzaron describiendo sus propias experiencias, como hiperalgesia inducida por opioides y la mejoría del estado de salud una vez que los opioides habían sido interrumpidos. El artículo fue consultado por 62 529 lectores dentro de los tres primeros meses después de su publicación; a la fecha, los lectores son ya 294 681 y fue citado por lo menos 45 veces. También se lo empleó con el objetivo de validar requisitos para control de dosis en regulaciones estatales y pautas de aseguradoras.

Nuevas comprobaciones desde que el artículo fue publicado

Nuevos ensayos controlados y un metaanálisis

Cinco ensayos controlados aleatorizados (ECA) se publicaron desde la revisión de 2003.²⁻⁶ Los primeros tres evaluaron el uso de opioides para el dolor neuropático (neuropatía diabética, dolor neuropático central y periférico, 215 pacientes).²⁻⁴ Estos estudios empleaban dosis diarias de hasta 120 mg de morfina durante periodos de hasta 6 semanas. De este modo, al igual que los estudios incluidos en la revisión de 2003, las dosis eran moderadas y la duración, breve. En los

tres estudios el dolor mejoró por los opioides. Hale y col.⁵ compararon con placebo dos opioides diferentes en 213 pacientes con dorsalgia crónica baja. El tratamiento se prolongó por 32 días con dosis de 232 mg de equivalente de morfina, y el tratamiento produjo buena analgesia. Cowan y col.⁶ siguieron un abordaje inverso y evaluaron 10 pacientes crónicamente tratados durante un período en que la medicación estaba suspendida. No hallaron pruebas de dependencia psicológica o ansiedad por recibir la droga, pero el dolor aumentó su intensidad a la vez que las mediciones mostraron que la calidad de vida se había deteriorado. A la luz de sus resultados concluyeron que el tratamiento prolongado con opioides puede ser beneficioso sin que por el tiempo de uso se generen mayores inconvenientes. Sin embargo deben ser interpretados con cuidado debido al pequeño número de pacientes. Los nuevos ECA, por lo tanto, no modifican las conclusiones de la revisión de 2003.

Además de los nuevos ECA, también se publicaron metaanálisis que evaluaban el tratamiento con opioides en 1 025 pacientes (11 estudios) con dolor crónico no neoplásico.⁷ Ya se determinó que en todos los ECA existentes se demostró buena eficacia en el corto plazo por tratamiento con opioides en dolor crónico, incluido el neuropático, por lo que se espera encontrar igual resultado en este metaanálisis. Sin embargo, los autores de este último también revisaron los resultados de seguimientos a largo plazo cuando estos datos estaban disponibles (338 pacientes en 6 seguimientos abiertos). Sólo la minoría de estos pacientes (44%) obtuvo analgesia significativa prolongada con reacciones adversas tolerables. Las razones comunes para interrumpir el tratamiento fueron la falta de eficacia y los efectos adversos, pero no pudieron obtenerse conclusiones sobre su incidencia relativa. El pequeño número de pacientes incluidos en estos estudios de seguimiento no permite sacar conclusiones sobre la aparición de tolerancia o adicción.

Avances en la exploración científica de sensibilidad dolorosa anormal inducida por opioides y otras neurotoxicidades

Se encuentran encaminados diversos estudios de laboratorio, ya que estos aspectos son de gran importancia para avanzar en el control del dolor por opioides en forma segura y prolongada. Se están investigando especialmente nuevos mecanismos de sensibilización (pronocicepción) que incluyen neurotransmisión por neuroquinina 1,⁸ y el papel de la colecistoquinina para disminuir la facilitación⁹ y regulación en más de los receptores de glucocorticoides.^{10,11}

Nuevas pruebas de que los efectos hormonales de los opioides surgen durante el tratamiento del dolor crónico

Cuando fue escrita la revisión de 2003, la demostración clínica sobre los efectos hormonales de la terapia con opioides provenía sobre todo de la literatura relacionada con adicciones y estudios de adictos a la heroína y ex adictos que reciben metadona.

Desde entonces se publicaron estudios en pacientes con dolor crónico que sustentan la teoría presentada en la revisión del 2003 en el sentido de que los efectos hormonales de los opioides en verdad se presentan y tienen manifestación clínica (Rajagopal 2003, 2004).^{12,13} El revisor está en conocimiento de que existe ya un estudio¹⁴ y que otro se encuentra actualmente en prensa.¹⁵

Debate activo

La revisión del 2003 desencadenó un activo debate sobre si es cierto o no, y en qué circunstancias, que la eficacia analgésica se mantiene cuando el empleo de opioides es prolongado. Por primera vez se presentaron pruebas convincentes sobre que el aumento de la dosis no siempre es la mejor forma de mejorar la analgesia y que la terapéutica prolongada en altas dosis puede dar lugar a toxicidades adversas clínicamente importantes (independientemente de los bien conocidos efectos adictivos). Se encuentran encaminados importantes esfuerzos de investigación para probar y clarificar aspectos clínicamente vinculados, como los mecanismos de sensibilidad dolorosa anormal inducida por opioides y otros efectos tóxicos sobre el sistema nervioso. Quedan muchas preguntas sin responder, pero tal vez las más importantes son las siguientes: 1) ¿la tolerancia se produce con mayor probabilidad como consecuencia de la administración continua o intermitente? 2) ¿la sensibilidad dolorosa anormal inducida por opioides es un a función de la droga, del modo en que se administra u obedece a la presencia de metabolitos? Estas son preguntas clave aparentemente simples, pero cuyas soluciones pueden tener enorme impacto clínico y encontrarse en los complicados mecanismos que lenta mente se vayan comprendiendo mejor.

Avances

A pesar de que la revisión de 2003 no pretende discutir temas de comportamiento conflictivo y

adicción yatrogénica, probablemente sea importante, al menos en términos de cómo avanzar, que se plantee brevemente este asunto. Los temores a la adicción, así como otros vinculados con los controles regulatorios, han sido las razones más poderosas para la escasa indicación de opioides y esta situación probablemente condujo a la persistencia del dolor y la consiguiente prescripción excesiva de la droga. En verdad, el problema reside en que es difícil lograr el equilibrio, dado que su empleo requiere –por cierto– un enfoque equilibrado, en especial si se considera que los opioides tienen una eficacia única pero que a la vez se acompaña de efectos adictivos. Ayudaría mucho la comprensión de los mecanismos tanto de la analgesia como de la adicción, pero hasta que futuros hallazgos de la ciencia básica contribuyan a entenderlos, necesitamos suministrar tratamientos fundamentados en resultados clínicos.

A pesar de que los ensayos aleatorizados se consideran la “mejor” prueba,¹⁶ hay muchas razones por las cuales los ECA puede no ser la mejor elección para evaluar ciertas terapias. En el caso de los opioides, la incapacidad de los ECA para contribuir a información vital ha sido puesta de manifiesto en la revisión de 2003, y más tarde por Kalso, en su metaanálisis de 2004.⁷ Los ensayos aleatorizados, en primer lugar, reclutan una población seleccionada que acepta recibir un posible placebo (probablemente excluyendo una proporción de pacientes potencialmente conflictivos), y en segundo término, por razones prácticas sólo pueden llevarse a cabo en un lapso limitado. Por lo tanto, existe poca confianza en que los grupos evaluados representen a la verdadera población clínica, además de que los datos están relacionados con el tratamiento a lo largo de meses, más que de años, que es el período de verdadero interés. Parece, por consiguiente, que el mejor recurso podría ser la recolección de datos observacionales a lo largo de años, por ser el reflejo de la práctica médica real. Reconocer que se está “volando a ciegas”¹⁷ y que se necesita contar con datos observacionales para sustentar el uso crónico de opioides, así como la identificación de riesgos y desviaciones, indujo a varios grupos a comenzar el desarrollo de herramientas estandarizadas de pesquisa.¹⁸⁻²² El anhelo es que la difusión del empleo de estas herramientas prácticas y utilitarias conducirá a una mejor disponibilidad de datos relevantes sobre los resultados, y a una mayor capacidad para predecir y evitar consecuencias adversas. Además, se podrán desarrollar pautas adecuadas con el objetivo de seleccionar pacientes aptos para la terapia opioide y elaborar criterios para determinar cuándo se ha fracasado, y disponer en tal caso la rápida interrupción del tratamiento. Se necesita con urgencia una mejor comprensión de los resultados terapéuticos y de los mecanismos por los cuales se produce analgesia y adicción, para asegurar que se potencie la eficacia de la medicación opioide suministrada en forma crónica y se minimicen los posibles efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballantyne JC, Mao J. Opioids for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349:1943-53.
2. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60(6):927-34.
3. Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliative Med* 2003; 17(7):576-87.
4. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105:71-8.
5. Hale ME, Dvergsten C, Gimbel J. Efficacy and safety of oxymorphone extended release in chronic low back pain: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *J Pain* 2005; 6(1):21-8.
6. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Vaughan DJ, Gondhia A, Allan LG. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study to assess the effects of long-term opioid drug consumption and subsequent abstinence in chronic noncancer pain patients receiving controlled-release morphine. *Pain Med* 2005; 6(2):113-21.
7. Kalso E, Edwards J, Moore R, McQuay H. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112:372-80.
8. King T, Gardell LR, Wang R et al. Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2005; 116(3):276-88.
9. Xie JY, Herman DS, Stiller CO, Gardell LR, Ossipov M H, Lai J, Porreca F, Vanderah TW. Cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2005; 25(2):409-16.
10. Lim G, Wang S, Zeng Q, Sung B, Mao J. Evidence for a long-term influence on morphine tolerance after previous morphine exposure: role of neuronal glucocorticoid receptors. *Pain* 2005; 114(1-2):81-92.
11. Wang S, Lim G, Zeng Q et al. Expression of central glucocorticoid receptors after peripheral nerve injury contributes to neuropathic pain behaviors in rats. *J Neurosci* 2004; 24(39):8595-605.
12. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004; 100(4):851-8.
13. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Hypogonadism and sexual dysfunction in male

- cancer survivors receiving chronic opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(5):1055-61.
14. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002; 3(5):377-84.
15. Sherburne S, Adler G, Mutter G, Katz N. The effects of long-term opioid therapy on endocrine function in male patients with chronic pain. Submitted.
16. Devereaux PJ, Yusuf S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Int Med* 2003; 254: 105-13.
17. Von Korff M, Deyo R A. Potent opioids for chronic musculoskeletal pain: flying blind? Editorial. *Pain* 2004; 109:207-9.
18. Chabal C, Erjavec MK, Jacobson L et al. Prescription opiate abuse in chronic pain patients: clinical criteria, incidence and predictors. *Clin J Pain* 1997; 13:150-5.
19. Compton P, Darakjian J, Miotto K. Screening for addiction in patients with chronic pain with "problematic" substance use: Evaluation of a pilot assessment tool. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16:355-63.
20. Passik SD, Kirsh KL, Whitcomb L et al. A new tool to assess and document pain outcomes in chronic pain patients receiving opioid therapy. *Clin Therapeut* 2004; 26(4):552-61.
21. Adams LL, Gatchel RJ, Robinson RC et al. Development of a self-report screening instrument for assessing potential opioid medication misuse in chronic pain patients. *J Pain Sympt Manage* 2004; 27(5):440-59.
22. Butler SF, Budman SH, Fernandez K, Jamison RN. Validation of a screener and opioid assessment measure for patients with chronic pain. *Pain* 2004; 112:65-75.

RESONANCIA MAGNETICA PARA EL DIAGNOSTICO DE LAS LESIONES HEPATICAS. MEDIOS DE CONTRASTE



Columnista Experto de SIIC
Dr. Jorg Gellissen

Consultant Physician MR Imaging, Luebeck, Alemania

Introducción

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) se utilizan cada vez con mayor frecuencia en pacientes en quienes se sospechan neoplasias hepáticas primarias o secundarias. El tamaño, el número y el compromiso estructural del hígado en las metástasis hepáticas se consideran factores pronósticos principales para la supervivencia. La estadificación precisa del tumor hepático es de fundamental importancia debido a que se puede lograr supervivencia a largo plazo ya que los conceptos de terapéuticas multimodales mejoran de manera continua.

En pacientes con cirrosis, se apoya a las IRM como el método de elección para la evaluación del hígado. Aunque se han descrito características clásicas de las IRM del carcinoma hepatocelular (CHC), las pertenecientes a las imágenes de tumores benignos –como los nódulos displásicos– se solapan con aquellas de tumores malignos. En consecuencia, es importante descartar la presencia del CHC para determinar la elegibilidad de los candidatos a trasplante del órgano.¹

Con el progreso permanente de los programas de computación y del equipamiento necesario para la adquisición de imágenes, y la implementación de imágenes paralelas y de las mediadas por la respiración, se pueden lograr barridos tomográficos con cortes múltiples y con gran resolución espacial y temporal durante las imágenes secuenciales obtenidas con contención de la respiración. Las secuencias en pulsos ponderadas en T2 aportan información sobre el contenido líquido (reflejado por una elevada intensidad de señal elevada) y el contenido de hierro (reflejado por una baja intensidad de señal) y se las utiliza para mejorar la sensibilidad y especificidad, en especial luego de la administración de partículas de hierro oxidadas del sistema retículoendotelial TOPIC. Sin embargo, no es aconsejable confiar solamente en las imágenes ponderadas en T2, ya que algunas metástasis hepáticas que son quísticas (como las del cáncer de ovario) o hipervasculares (como las de los tumores de las células de los islotes pancreáticos) tienen un contenido líquido elevado y, en consecuencia, presentan una elevada intensidad de señal en estas imágenes ponderadas.

El excelente contraste intrínseco que produce el tejido en las IRM no realizadas puede aumentarse aun más mediante el empleo de medios de contraste tisulares específicos y no específicos. Según el medio de contraste (MC), se aplican protocolos optimizados para detectar las propiedades fisicoquímicas y la biodistribución de los agentes. Las imágenes ponderadas en T1 dinámicas y de fases múltiples se utilizan como protocolo para la detección y caracterización de la sospecha de lesiones hepáticas focales con una resolución espacial que resulta comparable a la tomografía computarizada (TC) moderna con detectores múltiples. Con énfasis sobre las metástasis y el CHC, se pueden diferenciar distintos grupos de MC de

acuerdo con sus efectos de contraste, biodistribución y propiedades fisicoquímicas.^{2,3}

Medios de contraste para las imágenes del hígado

- MC no específico, extracelular, distribuido dentro del espacio extracelular (EEC).
- MC específicos de tejido (o compartimentos), que evalúan y analizan los hepatocitos, el sistema retículo-endotelial (principalmente las células de Kupffer del hígado, los ganglios linfáticos y el bazo) y el conjunto (*pool*) sanguíneo (bajo investigación).

MC no específicos, extracelulares

Preparaciones

La unión del gadolinio a los complejos hidrofílicos de quelatos evita que el gadolinio forme partículas coloidales que serían fagocitadas por el sistema retículo-endotelial y detiene la toxicidad del gadolinio libre. Aparte del Gd-DTPA (gadopentotato de dimeglumina), un compuesto iónico que se halla disponible desde hace más de diez años, se encuentran en el mercado diversas preparaciones más nuevas como Gd-DOTA (gadoterato meglumina), Gd-DTPA-DMA (gadodiamida), Gd-HP-DO3A (gadoteriol), Gd-DO3 A-but rol (gadobutrol) y Gd-DTPA-bis-metoxietilamida (gadoversetamida) [tabla 1]. Las cuatro últimas no son compuestos iónicos. Sin embargo, en comparación con los MC basados en rayos X, no existen diferencias significativas entre los MC iónicos y no iónicos para las IRM en cuanto a la seguridad y tolerabilidad (tasa global de efectos colaterales < 2% con inclusión de todos los efectos indeseables). A pesar de la aprobación y disponibilidad limitadas de algunos de estos MC, se los emplea frecuentemente debido a su practicidad.

Tabla. 1: Agentes de contraste utilizados para las RM abdominales y hepáticas

Acronimo	Genérico	Nombre comercial ®	Compañía	Disponibilidad
No específico (ECS)				
Gd-DTPA	Gadopentotato dimeglumina	Magnevist	Schering, Berlex	Mundial
Gd-DOTA	Gadoterato meglumina	Dotarem	Guerbet S.A.	Europa Occidental – Australia
Gd-DTPA-BMA	Gadodiamida	Omniscan	GE Healthcare	Europa Occidental - EE. UU, Australia
Gd-HP-DO3A	Gadoteriol	ProHance	Bracco	Europa Occidental - Australia, Japón
Gd-DO3A-butrol	Gadobutrol	Gadovist	Schering	Alemania, Suiza, Australia, EE. UU (fase III) Japón (fase III)
Gd-DTPA-bis-metoxietilamida	Gadoversetamida	OptiMARK	Mallinckrodt Medical	EE. UU, Australia
Específicas para los hepatocitos				
MnDPDP	Mangafodipir trisódico	Teslascan	GE Healthcare	Europa Occidental, EE. UU.
Gd-BOPTA	Gadobenato dimeglumina	MultiHance	Bracco	Europa Occidental, Australia, Japón
Gd-EOB-DTPA	Gadoxetato	Eovist / Primovist	Schering, Berlex	Europa Occidental, EE. UU, Japón (pendiente)
Específicas del SRE				
AMI-25	Ferumoxidas	Endorem/ Feridex I.V.	Advanced Magnetics, Guerbet S.A., Berlex, Semi Lostaló	Europa Occidental, EE. UU, Japón, Argentina, Brasil, Corea del Sur, Israel, China
SH U 555	Ferucarbotran	Resovist	Schering	Europa Occidental, Japón EE. UU (fase III)

Biodistribución

Luego de la inyección por vía intravenosa, el MC se distribuye rápidamente dentro del espacio intersticial. Las imágenes dinámicas rápidas ponderadas en T1 bidimensionales y tridimensionales

(multifásicas) permiten la visualización de estructuras vasculares y parenquimatosas, delineando diferencias en la vascularización, las diferentes fases en la perfusión de los órganos, y de la tasa de distribución del MC entre el espacio intersticial normal y el tejido patológico.

Características de las imágenes

Las imágenes de fases múltiples aportan patrones de realce que ayudan a la detección y caracterización de lesiones hepáticas focales:

A) La fase dominante de la arteria hepática es el conjunto de datos más importante cuando se emplea un quelante del gadolinio extracelular y no específico. Es crucial capturar el primer pasaje o el realce del lecho capilar de los tejidos durante esta fase. La demostración de gadolinio en las arterias hepáticas y en las venas porta, y su ausencia en las venas hepáticas son puntos o marcas fidedignos. Esto resulta de importancia debido a que muchas de las lesiones focales, en especial las metástasis y el CHC son perfundidas principalmente por las arterias hepáticas. En el hígado, la obtención de imágenes tempranas en la etapa de "arterias hepáticas solas" disminuye la capacidad de reconocer los patrones distintivos de las metástasis y del CHC. En las imágenes ponderadas en T1 durante la fase dominante de la arteria hepática se pueden observar patrones típicos de realce en diversos tipos de lesiones: los quistes no presentan realce, los hemangiomas muestran con frecuencia realce periférico de tipo nodular en forma de anillo discontinuo, los adenomas no hemorrágicos y la hiperplasia nodular focal presentan un realce intenso y uniforme, en las metástasis se observa realce en anillo, y los CHC muestran un realce difuso y heterogéneo. La capacidad de utilizar esta información para definir lesiones tan pequeñas como de 1 cm puede ser única para las IRM. Las metástasis hepáticas han sido clasificadas como *hipovasculares* (como por ejemplo, las del cáncer de colon o del carcinoma de células transicionales), *hipervasculares* (tumores de las células de los islotes, cáncer de mama y carcinoma de células renales), o *cercanas a la isointensidad* (en referencia a la lesión cuyo realce que es muy semejante al del parénquima hepático). En raras ocasiones las metástasis hepáticas pueden pertenecer a esta última categoría en las imágenes ponderadas en T1 con MC o sin él y en las imágenes con ponderación en T2, por lo que pueden escapar a la detección.

b) Fase correspondiente a la vena porta, adquirida entre los 45 y 60 segundos posteriores al inicio de la inyección de gadolinio. En esta fase se obtiene el realce máximo del parénquima del hígado, por lo cual las lesiones hipovasculares como los quistes, las metástasis hipovasculares y el tejido cicatrizal, se observan con mayor claridad como regiones con un menor refuerzo o realce.

C) La fase venosa hepática o intersticial puede adquirirse entre 90 segundos y 5 minutos luego de la administración del MC. Las características de realce tardío de las lesiones hepáticas focales pueden ayudar en la definición, como el lavado periférico o heterogéneo del contraste en las metástasis hepáticas o el refuerzo de las cicatrices centrales de la hiperplasia nodular focal, así como el llenado sucesivo de los hemangiomas. El realce central tardío aporta información más precisa sobre el grado de necrosis en comparación con las imágenes ponderadas en T2 y las ponderadas en T1 de multifase temprana. El uso simultáneo de técnicas que permiten la supresión del tejido graso es esencial para mejorar la demostración de estos hallazgos.

MC específicos para los hepatocitos

Existen dos tipos diferentes de MC que tienen como blanco los hepatocitos.

Preparaciones

El gadobenato dimeglumina (Gd-BOPTA) y el gadoxetato dimeglumina (GD-EOB-DTPA) son derivados químicos de Gd-DTPA en los cuales el grupo carboxilo está reemplazado por una rama lipofílica. Esto permite que los compuestos sean reconocibles en la membrana plasmática del hepatocito.

Un compuesto con características farmacocinéticas diferentes es el mangafodipir trisódico (Mn-DPDP).

Biodistribución de los derivados del gadolinio

Existen mecanismos de transporte específicos para la captación de este MC hacia el interior de los hepatocitos. Mediante transportadores de aniones orgánicos (TAO), los MC son trasladados hacia el espacio intracelular, donde son metabolizados y excretados en la bilis (del 2% al 10% para Gd-BOPTA; del 45% al 55%, en el caso de Gd-EOB-DTPA), o eliminados a través de la filtración glomerular. En consecuencia, estos MC podrían describirse como "trifásicos", con una fase de distribución intravascular, una hepatocitaria (de almacenamiento hepatocelular) y una de

eliminación biliar o renal. Además, la inyección rápida permite la realización de estudios comparables a los efectuados con quelatos de Gd.

Biodistribución del manganeso

Se cree que el complejo MnDPDP es transportado hacia el hepatocito y degradado en el plasma. Se presume además que el manganeso libre es transportado, de manera selectiva, hacia el interior del hepatocito. Se puede observar captación en el páncreas, corazón y en otros órganos. El manganeso libre intracelular y plasmático se elimina tanto por vía biliar (50%) como renal, pancreática y por la mucosa gástrica. Este agente se administra en forma de infusión intravenosa lenta, de un minuto de duración.

Características de las imágenes

Por lo general, el mejor contraste entre el parénquima hepático y la lesión se observa durante la fase de almacenamiento en el hígado (aproximadamente entre 20 y 120 minutos posteriores a la inyección). Debido a la falta de hepatocitos, las metástasis presentan, de manera característica, ausencia de realce, mientras que se observa realce en los tumores hepatocelulares benignos o malignos. Esta característica depende del grado de diferenciación del tumor. Los nódulos regenerativos en la cirrosis pueden tener un realce variable, lo que puede obstaculizar la diferenciación entre lesiones benignas y potencialmente malignas. La distinción entre las lesiones que contienen hepatocitos y las que no los contienen podría tener una importancia limitada, debido a que la diferenciación entre lesiones benignas y malignas es crucial.

MC específicos del sistema retículo-endotelial

Preparaciones

Los disponibles en el mercado son el ferucarbotran y las ferumoxidas. En ambas preparaciones, el núcleo de óxido de hierro cristalino (con un diámetro de entre 4 a 5 nm) está cubierto por dextrán (en el caso de las ferumoxidas) o de carbodextrán (para el ferucarbotran), con un tamaño resultante de entre 50 a 150 nm y de 40 a 80 nm, respectivamente.

Biodistribución

Luego de la administración (en el caso de las ferumoxidas, se infunden en un período de 30 minutos mientras que el ferucarbotran puede emplearse en bolo), las partículas son fagocitadas en 8 a 15 minutos por el sistema retículo-endotelial del hígado (80%), bazo (12%), ganglios linfáticos y médula ósea. Estas partículas se agrupan en los lisosomas del sistema retículo-endotelial. La elevada concentración resultante de partículas superparamagnéticas conduce a los diferentes efectos de sensibilidad responsables de la pérdida significativa de intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T1 y T2. Luego de algunos días, en los cuales el efecto de realce puede seguir observándose, las partículas se degradan y el núcleo de hierro ingresa en la vía metabólica normal de este elemento.

Características de las imágenes

La principal característica de las imágenes de las partículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO, por sus siglas en inglés) es el acortamiento considerable y marcado de los tiempos de relajación de T1 y T2, lo que provoca una pérdida sustancial de intensidad de señal en ambas ponderaciones. En imágenes por *gradiente de eco* ponderadas en T1, puede observarse un incremento temporario en las intensidades de las señales, de un grado comparable a los MC extracelulares no específicos de tipo gadolinio. La explicación de este efecto es la presencia de una baja concentración de partículas circulantes dentro de los vasos y de una fracción de SPIO más pequeñas, llamadas USPIO (*ultrasmall SPIO* = partículas SPIO ultrapequeñas).^{3,4}

En el hígado normal y en el tejido tumoral que contiene células de Kupffer (adenoma hepatocelular, hiperplasia nodular focal, carcinoma hepatocelular bien diferenciado) existe una pérdida más o menos fuerte de la intensidad de señal luego de la administración de SPIO. Por el contrario, la intensidad de señal de las lesiones que no contienen células de Kupffer no se altera. Sin embargo, se puede observar un realce positivo debido al efecto T1 durante la obtención de imágenes dinámicas en lesiones hipervascularizadas (por ejemplo, hemangiomas, metástasis hipervascularizadas).

Detección y caracterización del CHC y de las metástasis

A pesar de la publicación de diversos informes, todavía resulta contradictorio si las IRM realizadas

con ferumoxida o con Gd-DTPA son óptimas para la detección de metástasis o de CHC, en especial en pacientes con cirrosis.

Carlos y col. (2002)⁵ documentaron que las IRM dinámicas logradas con la administración de gadolinio y con la presentación de un tiempo de lavado venoso es el predictor más significativo de malignidad en comparación con el valor de alfa-fetoproteína (*odds ratio* [OR]; 9.2 contra 3.2, respectivamente), y del número de lesiones presentes (OR, 1.5). Este dato fue similar al informado por Ito y col. (2004),⁶ quienes informaron que la presencia de un lavado central rápido luego de l refuerzo temprano de la lesión con Gd-DTPA y que el realce coronal alrededor de la lesión son altamente específicos y que constituyen hallazgos diagnósticos de los CHC hipervasculares. Shimizu y col. (2003)⁷ evaluaron lesiones hepáticas pequeñas con IRM dinámicas y reforzadas con Gd en pacientes con cirrosis y detectaron que hasta el 72% de estas lesiones pequeñas con refuerzo inicial fueron consideradas como seudolesiones definitivas debido a la presencia de derivaciones (*shunting*) o de nódulos displásicos.

Con el empleo de ferumoxidas, la elevada intensidad de señal de las estructuras vasculares en relación con la intensidad de la señal del hígado puede provocar resultados falsamente positivos. Durante la evolución de los CHC a partir de los nódulos displásicos, la pérdida del número y de la función de las células de Kupffer dentro de la lesión se produce en forma gradual. Así, los CHC bien diferenciados pueden contener un número similar de estas células al presente en el parénquima hepático normal. En consecuencia, en estas lesiones se puede observar una captación similar de ferumoxidas. Por otro lado, la captación de estas últimas en el parénquima hepático no maligno puede verse alterada de manera considerable en la fibrocirrosis difusa y confluyente.⁸

La comparación del rendimiento diagnóstico entre las IRM dinámicas reforzadas con Gd-DTPA y las realizadas con ferumoxidas para el CHC no detectó diferencias significativas en cuanto a la sensibilidad (94.1% contra 95.3%, respectivamente; $p > 0.05$), al compararse las imágenes obtenidas de 86 CHC comprobados mediante anatomía patológica y estudio de seguimiento.⁹

Además, la sensibilidad y especificidad para la detección de CHC con IRM realizadas con ferumoxidas y Gd fueron dependientes de la presencia de fibrosis (leve, moderada, grave) y del tamaño de la lesión (menor a 1.5 cm o mayor a este valor). Las IRM reforzadas con Gd fueron independientes en términos de la tasa de detección de CHC con diferentes estadios de fibrosis mientras que las imágenes reforzadas con ferumoxidas mostraron una dependencia con una tasa de detección menor de CHC en pacientes con cirrosis en un estadio más avanzado.

La precisión de las IRM reforzadas con gadolinio y de alta resolución espacial, dinámicas y tridimensionales para las metástasis hepáticas demostró ser semejante a las imágenes reforzadas con SPIO. Ambas técnicas superaron el desempeño de la tomografía computarizada dinámica con cortes finos y múltiples.¹⁰

Una técnica con doble contraste podría mejorar la sensibilidad de las IRM para la detección de CHC. De esta manera, el incremento en el contraste entre el hígado normal y el parénquima tumoral observado en las imágenes ponderadas en T2 luego de la administración de SPIO puede continuarse con IRM dinámicas y reforzadas con gadolinio, para provocar un aumento en la intensidad de la señal y en el contraste entre el hígado y la lesión de aquellas anomalías hipervasculares observadas en las imágenes ponderadas en T1. Sin embargo, la sensibilidad de las imágenes con doble contraste para la detección del CHC menor de 1 cm es, hasta el momento, decepcionante.¹¹

Mientras que las imágenes dinámicas ponderadas en T1 obtenidas luego de la administración de ferucarbotran –en lugar de las imágenes más tardías que se logran con ferumoxidas– ayudan para la definición de las lesiones hepáticas focales, dichas imágenes provocan un incremento menor en la intensidad de la señal en comparación con las imágenes reforzadas con Gd-DTPA y por lo general no permiten la reconstrucción de los vasos a partir de la obtención de datos para imágenes tridimensionales.¹²

Las IRM dinámicas con empleo de quelatos de gadolinio demostraron ser satisfactorias para la adecuada definición de las imágenes. El empleo del Gd-DPTA, menos costoso, en un protocolo estándar tiene la ventaja de permitir que los estudios se completen rápidamente sin latencia para la fagocitosis de partículas. Además, los protocolos con ponderación en T1 dinámicos con cortes finos y con una relación señal-ruido y contraste elevados, permiten la visualización exacta del compromiso vascular, de la anatomía vascular y segmentaria y de la extensión u origen de los tumores extrahepáticos, así como la visualización de la diseminación hacia los ganglios linfáticos del abdomen superior, en un único estudio. Las ferumoxidas o el ferucarbotran podrían ser útiles para descartar focos adicionales de CHC pequeños o de metástasis cuando se planean procedimientos de resección hepática o de terapéuticas multimodales y cuando el tamaño de la

lesión es de importancia fundamental.

Los quelatados del gadolinio específicos para los hepatocitos (Gd-BOPTA y Gd-EOB-DTPA) posibilitan la diferenciación entre lesiones hepáticas y no hepáticas, y de una mayor tasa de detección de lesiones malignas de pequeño tamaño durante la fase de distribución intravascular y la fase de almacenamiento hepatocelular. Durante la fase de eliminación biliar, las imágenes tridimensionales con cortes finos y con ponderación en T1 aportan información funcional acerca de la excreción biliar y exceden el valor de la colangiorresonancia realizada con imágenes ponderadas en T2 sensibles a los líquidos.¹³ Durante la fase de perfusión (entre 60 a 90 segundos luego de la inyección del material de contraste), se espera que las características de realce dinámico observadas luego de la inyección de Gd-EOB-DTPA sean similares a las halladas con Gd-DTPA. En la etapa hepatobiliar (de 1.5 minutos a 4 horas luego de la inyección), las imágenes realizadas con Gd-EOB-DTPA producen una mejoría dependiente de la dosis en la tasa de detección de metástasis, CHC y hemangiomas en comparación con las imágenes no reforzadas y las realizadas con Gd-DTPA ($p < 0.05$).¹⁴

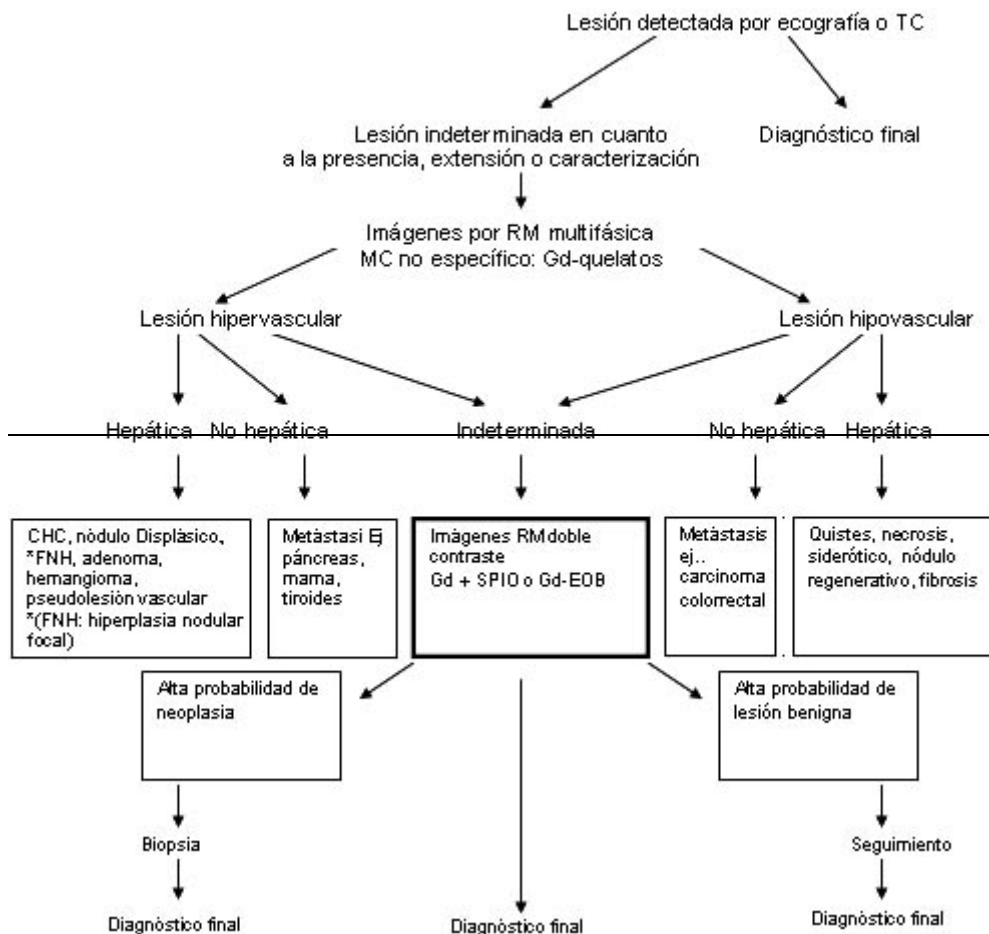
Para la detección de CHC pequeños, los estudios efectuados con imágenes reforzadas con Gd-BOPTA mostraron un mejor desempeño diagnóstico que las obtenidas con ferumoxidas, mientras que la administración de estas últimas provocó un aumento en la sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas en comparación con las imágenes obtenidas con la administración de Gd-BOPTA.^{15,16} El valor diagnóstico de Mn-DPDP para la detección y definición de las imágenes hepáticas focales es polémico. Los estudios que informan acerca de la superioridad de este tipo de imágenes en comparación con la tomografía helicoidal y las IRM no contrastadas se contradicen con los trabajos que informaron equivalencia entre las imágenes obtenidas con Mn-DPDP y tomografía helicoidal.¹⁷ Estudios propios no hallaron cambios significativos del contraste entre el hígado y la lesión antes y después del empleo de Mn-DPDP para la definición de lesiones hepáticas focales.¹⁸

Sinopsis

Según la necesidad de detección, localización y caracterización de las lesiones hepáticas focales en pacientes con cirrosis o sin ella, se establecieron diferentes vías diagnósticas para el seguimiento de las imágenes hepáticas por medio de la resonancia magnética. En este sentido, el empleo de gadolinio continúa desempeñando el papel principal en las IRM contrastadas de primera elección para el hígado, y es muy probable que este tipo de imágenes aporte un resultado casi integral para la planificación de terapéuticas multimodales más complejas. La validación, localización y extensión de una imagen neoplásica sospechosa son fundamentales. Si la lesión es de origen hepático o no, tiene, habitualmente, una importancia limitada. Por este motivo, se elaboran diferentes MC para abarcar esta cuestión y para el recuento preciso de las lesiones, sin perder la detección de CHC y metástasis pequeñas. La exclusión o la definición de imágenes malignas pequeñas en la cirrosis, donde las seudolesiones podrían semejar neoplasias es otra de las áreas sobre MC específicos en las IRM.

Nuestro abordaje institucional y las vías diagnósticas evolucionaron junto con el advenimiento de nuevos medios contrastados. Su biodistribución y sus propiedades fisicoquímicas se resumen en la figura 1.

Figura 1: Algoritmos diagnósticos en las imágenes de RM con contraste de lesiones hepáticas sospechosas de cáncer



BIBLIOGRAFÍA

1. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology* (2003) 226:533-542
2. Helmlinger T, Semelka RC. New contrast agents for imaging of the liver. *Magn Reson Imaging Clin N Am* (2003) 9:745-66.
3. Helmlinger TK. Contrast agents for body MRI. Syllabus 13th scientific meeting Int'l society for magnetic resonance in medicine (2005), Mira Digital Publishing.
4. Gellissen J, Axmann C, Prescher A et al. Extra- and intracellular accumulation of ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIO) in experimentally induced abscesses of the peripheral soft tissues and their effects on magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* (1999) 17 (4):557-567.
5. Carlos RC, Kim HM, Hussain HK et al. Developing a prediction rule to assess hepatic malignancy in patients with cirrhosis. *AJR* (2002) 180:893-900.
6. Ito K, Fujita T, Shimizu A et al. Multiarterial phase dynamic MRI of small early enhancing hepatic lesions in cirrhosis or chronic hepatitis. *AJR* (2004) 183:699-705.
7. Shimizu A, Ito K, Koike S et al. Cirrhosis or chronic hepatitis: Evaluation of small (
8. Mori K, Scheidler J, Helmlinger T et al. Detection of malignant hepatic lesions before orthotopic liver transplantation: accuracy of ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR* (2002) 179(4):1045-51.
9. Simon G, Link TM, Wörtler K et al. Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of Gd-DTPA and ferumoxides-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* (2005) 15:895-903.
10. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: Comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* (2005) 26: [Epub ahead of print].
11. Bhartiya B, Ward J, Guthrie JA et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: double-contrast thin-section MR imaging with pathologic correlation of explanted tissue. *AJR* (2003) 180(3):577-84.
12. 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* (2002) 13:1266-1276.
13. Stroszczynski C, Gaffke G, Gnauck M et al. Current status of MRI diagnostics with liver-specific contrast agents. Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA. *Radiologe* (2004) 44:1185-1191.
14. Vogl TJ, Schwarz W, Blume S et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol* (2003) 13:262-272.
15. Kim YK, Lee JM, Kim CS. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MR imaging: value of dynamic and delayed imaging for the characterization and detection of focal liver lesions. *Eur Radiol* (2004) 14:5-13.
16. Del Frate C, Bazzocchi M, Mortelet KJ et al. Detection of liver metastases: comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations. *Radiology* (2002) 225 (3):766-772.
17. Bartolozzi C, Donati F, Cioni D et al. Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparino

unenanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT. Eur Radiol (2004) 14: 14-20.

18. Helmberger TK, Laubenberger J, Rummeny E et al. MRI characteristics in focal hepatic disease before and after administration of MnDPDP: discriminant analysis as a diagnostic tool. Eur Radiol (2002) 12(1):62-70.

-

Trabajos Distinguidos, Serie Oncología, integra el Programa SIIC-ASARCA de Educación
Médica Continuada