


VNIVERSITAT  VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA




VALORACIÓN DE LOS TUMORES HEPÁTICOS
MEDIANTE EL ESTUDIO DINÁMICO CON
RESONANCIA MAGNÉTICA

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D. Carlos Casillas Meléndez

Valencia, 2003

VNIVERSITAT  VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

“VALORACIÓN DE LOS TUMORES
HEPÁTICOS MEDIANTE EL ESTUDIO
DINÁMICO CON RESONANCIA MAGNÉTICA”

Trabajo realizado para la obtención del grado académico de Doctor por el
Licenciado D. Carlos Casillas Meléndez.

Valencia, Mayo de 2003

D. Luis Martí Bonmatí, Doctor en Medicina y Cirugía, jefe de sección de la Unidad de Resonancia Magnética del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, y D. José L. Vilar Samper, Doctor en Medicina y Cirugía, jefe del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia,

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada: **“VALORACIÓN DE LOS TUMORES HEPÁTICOS MEDIANTE EL ESTUDIO DINÁMICO CON RESONANCIA MAGNÉTICA”** de la que es autor **D. Carlos Casillas Meléndez**, ha sido realizada bajo nuestra dirección en la Unidad de Resonancia Magnética del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Doctor Peset de Valencia.

Para que así conste a los efectos oportunos, expiden la presente certificación en Valencia, a quince de Mayo de dos mil tres.

Fdo.:

Dr. Luis Martí Bonmatí.

Dr. José L. Vilar Samper.

Para Ana, con todo mi amor

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, me gustaría agradecer al Dr. Luis Martí Bonmatí por todo aquello que me ha enseñado, especialmente por su ayuda para comprender el rompecabezas de la resonancia magnética. Su método de lectura racional me hizo descubrir los secretos del diagnóstico radiológico, así como diferenciar entre la excelencia y la mediocridad profesional. Su incansable búsqueda del conocimiento y aprendizaje me ha transmitido la necesidad de profundizar día a día en el estudio de la resonancia magnética. Quisiera agradecer su confianza y apoyo durante los años de mi residencia en el Hospital Universitario Doctor Peset y el período en el que trabajamos juntos, ya como radiólogo, tanto en la Unidad de Resonancia Magnética de dicho hospital, como en la Clínica Quirón de Valencia. Su clarividencia ha sido esencial para el diseño de esta tesis, que comenzó, como muchos otros trabajos, con un esquema improvisado en una servilleta de papel de un bar. Gracias Luis.

Igualmente, no olvidaré las enseñanzas del Dr. José Vilar Samper, que ya antes de comenzar mi residencia en su servicio me dijo, refiriéndose a la radiología: “cada día te gustará más”... y no se ha equivocado. Su apoyo en momentos difíciles ha sido esencial. Su moderna radiología, realmente valorada al estar lejos de su servicio, se traduce en el sello de calidad que acompaña a la mayoría de los radiólogos formados bajo su tutela, no sólo en el acto diagnóstico sino en el concepto global de las diferentes técnicas disponibles para el diagnóstico por la imagen, es decir, en su uso racional. Gracias Josele.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración inestimable de Luis Masía Segura ni de los componentes de su empresa Radicom S.L. El programa ASYMED empezó mediante la colaboración de un ingeniero y un radiólogo. El trabajo entre ambos ha dado como fruto un programa informático robusto, que sacia todas las necesidades que puede tener un radiólogo. Su ayuda desinteresada, ha sido esencial para el aprendizaje y aplicación del programa, sacándole el máximo partido para la valoración de las lesiones focales hepáticas.

Ha sido un ejemplo en el que se debería de basar el progreso tecnológico y la investigación y desarrollo de muchas empresas.

A mis padres, Carlos e Isabel, que siempre me han apoyado y soportado durante mis estudios de medicina. Su cariño y dedicación han hecho fácil lo difícil.

A mi hermano Quino, al que he intentado servir de ejemplo. Tú también me has enseñado muchas cosas. Gracias por estar ahí.

A mis papás políticos, Henri y Pilar, por su Ana, su cariño y atención. Gracias por la ayuda académica y la orientación metodológica para escribir esta tesis.

Al Dr. Daniel Bautista Rentero, por su gran ayuda en el análisis estadístico de este trabajo, tanto por sus consejos para la utilización de los programas informáticos, como por sus explicaciones para comprender el significado de las herramientas utilizadas.

Si deseáis aprender de las formas de las cosas, empezad por el detalle, y sólo paséis de un detalle a otro cuando hayáis fijado el primero firmemente en la memoria y os hayáis familiarizado bien con él.

*Leonardo Da Vinci,
Códice Trivulzianus*

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1. SECUENCIAS DE PULSO EN LA DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES FOCALES HEPÁTICAS.....	14
1.1.1. <i>Potenciación T1.....</i>	15
1.1.2. <i>Potenciación T2.....</i>	17
1.1.3. <i>Secuencia dinámica.....</i>	18
1.2. AGENTES DE CONTRASTE INTRAVENOSO PARA RM.....	19
1.2.1. <i>Mecanismo de acción.....</i>	21
1.2.2. <i>Medios de contraste extracelulares.....</i>	23
1.2.3. <i>Agentes de contraste tejido-específicos.....</i>	39
1.3. PERFUSIÓN HEPÁTICA.....	43
1.3.1. <i>Fisiología y fisiopatología de la vascularización hepática.....</i>	44
1.3.2. <i>Vascularización tumoral y secuencias dinámicas.....</i>	45
1.3.3. <i>Alteraciones hepáticas relacionadas con su vascularización.....</i>	47
1.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LESIONES FOCALES HEPÁTICAS.....	50
1.4.1. <i>Lesiones benignas.....</i>	53
1.4.2. <i>Lesiones benignas con potencial maligno.....</i>	61
1.4.3. <i>Lesiones malignas.....</i>	65
1.4.4. <i>Otras lesiones.....</i>	73
2. OBJETIVOS.....	76
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO.....	78
3.1. PACIENTES.....	78
3.2. LESIONES.....	79
3.3. OBTENCIÓN DE LAS IMÁGENES.....	81
3.4. SECUENCIA DINÁMICA.....	83
3.5. TRATAMIENTO INFORMÁTICO.....	85
3.5.1. <i>Análisis de secuencias.....</i>	85
3.5.2. <i>Reconstrucciones temporales.....</i>	87
3.5.3. <i>Perfil del mapa de reconstrucción temporal de captación.....</i>	90
3.6. ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES.....	92
3.6.1. <i>Análisis de las imágenes originales de la secuencia dinámica.....</i>	92
3.6.2. <i>Análisis de las imágenes procesadas con el programa informático ASYMED® v3.0.....</i>	95
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	100
3.7.1. <i>Índices estadísticos.....</i>	100
3.7.2. <i>Significación estadística.....</i>	106
3.7.3. <i>Pruebas de significación que relacionan variables cualitativas en grupos independientes.....</i>	108
3.7.4. <i>Pruebas de significación que relacionan variables cualitativas con variables cuantitativas en grupos independientes.....</i>	112
4. RESULTADOS.....	115

4.1.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS VISUAL DE 4 IMÁGENES DE LA SECUENCIA DINÁMICA.....	115
4.2.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES PROCESADAS CON EL PROGRAMA INFORMÁTICO ASYMED® v3.0.	155
4.2.1.	<i>Análisis del mapa de reconstrucción temporal de captación.....</i>	<i>155</i>
4.2.2.	<i>Análisis del mapa de reconstrucción temporal de velocidad.....</i>	<i>173</i>
4.2.3.	<i>Análisis del perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación.</i>	<i>182</i>
4.3.	RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE EL TIPO DE INTENSIDAD DE LA CAPTACIÓN EN EL MAPA DE RECONSTRUCCIÓN TEMPORAL DE CAPTACIÓN Y EL TIPO DE CAPTACIÓN EN LAS 4 IMÁGENES ESCOGIDAS DE LA SECUENCIA DINÁMICA....	194
4.4.	RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE LA MORFOLOGÍA DE LA CAPTACIÓN ANALIZADA CON EL MAPA DE RECONSTRUCCIÓN TEMPORAL DE CAPTACIÓN Y CON LAS 4 IMÁGENES DE LA SECUENCIA DINÁMICA.....	197
4.5.	RESULTADOS COMPARATIVOS DEL ANÁLISIS DE LA VELOCIDAD DE LA CAPTACIÓN DEL CONTRASTE EN LAS LESIONES FOCALAS HEPÁTICAS, MEDIANTE EL MAPA DE RECONSTRUCCIÓN TEMPORAL DE VELOCIDAD Y LAS 4 IMÁGENES DE LA SECUENCIA DINÁMICA.	201
4.6.	RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS PATRONES DE CAPTACIÓN DEL ANÁLISIS VISUAL DE LAS 4 IMÁGENES DE LA SECUENCIA DINÁMICA CON EL ANÁLISIS DEL PERFIL SUPERIOR DEL MAPA DE RECONSTRUCCIÓN TEMPORAL DE CAPTACIÓN.	207
5.	DISCUSIÓN.....	215
6.	CONCLUSIONES.....	250
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	253

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Captación capsular tardía en CHC.	117
Figura 2. Captación con ascenso rápido y lavado lento del contraste en CHC.	119
Figura 3. CHC con captación lenta y progresiva.	119
Figura 4. CHC con captación marcada y persistente.	120
Figura 5. CHC con captación muy lenta y progresiva.	120
Figura 6. CHC con captación de ascenso y lavado rápidos.	121
Figura 7. CHC avascular.	121
Figura 8. CHC con captación marcada y progresiva.	122
Figura 9. Hemangioma con captación lenta y progresiva.	124
Figura 10. Hemangioma con captación marcada y progresiva.	124
Figura 11. Hemangioma con captación de tipo ascenso rápido y lavado lento.	125
Figura 12. Hemangioma con captación marcada y persistente.	125
Figura 13. Hemangioma con captación muy lenta y progresiva.	126
Figura 14. Metástasis hepática con captación lenta y progresiva.	127
Figura 15. Metástasis con captación tipo ascenso rápido y lavado lento.	127
Figura 16. Metástasis con captación tipo ascenso y lavado rápidos.	128
Figura 17. CHC con captación muy lenta y progresiva.	128
Figura 18. HNF con captación tipo ascenso rápido y lavado lento.	130
Figura 19. HNF con captación marcada y persistente.	130
Figura 20. Absceso con captación lenta y progresiva.	131
Figura 21. Absceso con captación marcada y progresiva.	131
Figura 22. Adenoma con captación marcada y progresiva.	132
Figura 23. Adenoma con captación tipo ascenso rápido y lavado lento.	132
Figura 24. Captación lenta y progresiva.	135
Figura 25. Captación de ascenso rápido y lavado lento.	137
Figura 26. Patrón de pared.	140
Figura 27. Hepatocarcinomas.	144
Figura 28. Hemangiomas.	146
Figura 29. Metástasis.	148
Figura 30. Hiperplasias nodulares focales.	151
Figura 31. MRTC de CHC con intensidad tenue.	157
Figura 32. MRTC de CHC con intensidad marcada.	157
Figura 33. MRTC de CHC avascular.	157
Figura 34. MRTC de hemangiomas con intensidad marcada.	159
Figura 35. MRTC de hemangiomas con intensidad tenue.	159
Figura 36. MRTC de metástasis.	159
Figura 37. MRTC de HNF.	160
Figura 38. MRTC: morfología de captación de CHC.	167
Figura 39. MRTC: morfología de captación de hemangiomas.	167
Figura 40. MRTC: morfología de captación de metástasis.	169
Figura 41. MRTC de HNF.	169
Figura 42. MRTV de CHC.	177
Figura 43. MRTV de hemangiomas.	177
Figura 44. Perfil superior MRTC (CHC): ascenso rápido y lavado lento.	184

Figura 45. Perfil superior MRTC (CHC): captación marcada y persistente.	184
Figura 46. Perfiles superiores MRTC de CHC.....	184
Figura 47. Perfil superior MRTC (Hemangiomas): captación marcada y progresiva..	186
Figura 48. Perfil superior MRTC (Hemangiomas): captación de ascenso rápido y lavado lento.	186
Figura 49. Perfiles superiores MRTC de hemangiomas.....	186
Figura 50. Perfiles superiores MRTC de metástasis.....	188
Figura 51. Perfiles superiores MRTC de metástasis.....	188
Figura 52. Perfiles superiores MRTC de HNF.	188
Figura 53. Comportamiento dinámico de CHC hiperintenso.....	237
Figura 54. Discrepancia entre análisis 4 imágenes y perfil superior del MRTC.....	238
Figura 55. ROI múltiple.	239
Figura 56. ROI múltiple y perfil superior del MRTC.	240
Figura 57. Hemangioma hepático: ROI múltiple y perfil superior del MRTC.	241

ABREVIATURAS.

ACR-NEMA: American college of radiology and national electrical manufacturers association.
 ANOVA: Análisis de la varianza.
 BHE: Barrera hematoencefálica.
 CHC: Carcinoma hepatocelular.
 DICOM: Digital imaging and communications in medicine.
 DP: Densidad protónica.
 DS: Desviación estándar.
 DTPA: Ácido dietilén-triamino-pentacético.
 EE. Error estándar.
 EG: Eco de gradiente.
 EPI: Imagen eco planar.
 ES: Eco del espín.
 FFE: Fast field echo.
 FLASH: Fast low angle shot.
 Gd: Gadolinio.
 Gd-BOPTA: Gadobenato.
 GRE: Gradient recalled echo.
 HASTE: Half Fourier single shot turbo spin echo.
 HNF: Hiperplasia nodular focal.
 HNR: Hiperplasia nodular regenerativa.

IS: Intensidad de señal.
 Mn²⁺: Manganeseo.
 Mn-DPDP: Mangafodipir.
 MRTC: Mapa de reconstrucción temporal de captación.
 MRTV: Mapa de reconstrucción temporal de velocidad.
 PAAF: Punción aspiración con aguja fina.
 QH: Quiste hidatídico.
 RARE: Rapid acquisition with relaxation enhancement.
 RM: Resonancia magnética.
 ROI: Región de interés.
 SNC: Sistema nervioso central.
 SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón simple.
 SPIO: Superparamagnetic iron oxide.
 SRE: Sistema retículo endotelial.
 STIR: Short tau inversion recovery.
 TC: Tomografía computarizada.
 UH: Unidades Hounsfield.
 USPIO: Ultra small superparamagnetic iron oxides.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

Una de las grandes aportaciones de la resonancia magnética (RM) en la práctica clínica es el diagnóstico de las lesiones focales hepáticas, no sólo ayudando a determinar la localización tridimensional exacta de los tumores, dato fundamental para el tratamiento percutáneo, endovascular o quirúrgico, sino también en la caracterización de los mismos.

En esta introducción vamos a exponer el estado actual de esta técnica con relación a las lesiones focales hepáticas, describiendo las secuencias de pulso usadas para su diagnóstico y caracterización. Asimismo, describiremos los diferentes medios de contraste intravenosos que se emplean en el estudio del hígado con RM, haciendo especial hincapié en los quelatos de Gadolinio. A continuación, detallaremos la fisiología y fisiopatología de la perfusión hepática, cuyo conocimiento será fundamental para el estudio dinámico con RM de los tumores y pseudotumores hepáticos. Por último, enumeraremos las diferentes lesiones focales hepáticas, describiendo, fundamentalmente, sus características en RM.

1.1. Secuencias de pulso en la detección y caracterización de las lesiones focales hepáticas.

Los parámetros implicados y necesarios para la obtención de una imagen de RM son múltiples, incluyendo, entre otros, el tiempo de repetición, el tiempo de eco, el número de adquisiciones, el ancho de banda del pulso de radiofrecuencia, el espesor de corte y la separación entre cortes. Cada parámetro puede variar dentro de un amplio rango. La combinación óptima de los mismos no ha sido establecida científicamente¹.

Añadido a la complejidad de las secuencias de pulso, se puede afirmar que el principal problema del estudio del hígado con RM es que este órgano

abdominal se mueve con la respiración. Durante años los tiempos de adquisición largos hacían imposible obtener imágenes con la suficiente calidad para el diagnóstico. Los movimientos respiratorios ocasionan artefactos, con disminución subsiguiente de la capacidad para detectar y caracterizar lesiones. Para evitar estos problemas con las secuencias clásicas eco del espín, potenciadas tanto en T1 como en T2, se han desarrollado algoritmos de compensación del movimiento, promedio de excitaciones múltiples, reordenación de la fase, anulación del momento del gradiente, saturación de la grasa y sincronismo respiratorio. Estas soluciones de *software* fueron acompañadas por mejoras tecnológicas como los sistemas de gradientes rápidos de alta potencia y antenas o bobinas de superficie *phased array*, posibilitando la obtención de imágenes en apnea. Al inmovilizar los órganos con la apnea durante la adquisición de la secuencia, se consigue eliminar los artefactos, así como el efecto de volumen parcial ocasionado por la respiración.

Por los motivos expuestos, el desarrollo y optimización de las secuencias de pulso se basa en datos empíricos aislados y en predicciones teóricas. Independientemente de los criterios de calidad (contraste entre tejidos o relación señal/ruido), las técnicas deben elegirse en función de su capacidad para mejorar la precisión en la detección y exclusión de lesiones malignas en la práctica clínica.

En las publicaciones revisadas hay escaso consenso con respecto a qué métodos utilizar para la obtención de las imágenes con potenciación T1 o T2 y los parámetros óptimos de las mismas^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}.

1.1.1. Potenciación T1.

Las imágenes potenciadas en T1 pueden obtenerse por diferentes técnicas. El desarrollo de nuevas bobinas y amplificadores de gradientes ha permitido aumentar su amplitud y rapidez. Estos avances tecnológicos han sido el soporte para la creación de nuevas secuencias de pulso basadas en la utilización de los mismos, las secuencias eco de gradiente rápidas. Estas se denominan de forma diferente según el fabricante: FFE (*Fast Field Echo*), FLASH (*Fast Low Angle*

Shot), Turbo FLASH, etc. Estas secuencias muestran una gran eficiencia, con una relación señal/ruido elevada, permitiendo obtener un elevado número de secciones por unidad de tiempo¹⁷. El contraste T1 es potente, lo que las hace ideales para la combinación con agentes de contraste intravenosos extracelulares. La evolución de estas secuencias de pulso ha disminuido el tiempo de estudio, pudiendo realizarse en apnea, suprimiendo así los problemas motivados por la respiración del paciente¹⁸.

El mayor inconveniente de las secuencias rápidas en apnea es la menor relación señal/ruido y contraste/ruido entre las lesiones y el hígado, que las secuencias rápidas con respiración normal y sincronismo respiratorio. Esto es debido, principalmente, a la modificación necesaria de los parámetros de la secuencia para reducir el tiempo de adquisición de la imagen, alterando de forma negativa su calidad.

Otra de las limitaciones de las secuencias en apnea es la extensión craneo-caudal que es necesario cubrir para estudiar todo el órgano. Las adquisiciones con eco de gradiente (EG) potenciadas en T1 usan un tiempo de repetición y de eco cortos, lo que impide adquirir un número suficiente de imágenes para visualizar todo el hígado. Por este motivo, hay que repetir la secuencia en varias ocasiones, con el fin de estudiar la totalidad hepática. El estudio con diferentes adquisiciones puede no identificar lesiones de pequeño tamaño. No obstante, con los últimos equipos disponibles en el mercado no existe esta limitación.

La mencionada técnica turbo-EG consigue la obtención de imágenes ultrarrápidas con potenciación T1, por medio de un pulso previo de inversión de 180°, seguido de una adquisición eco de gradiente rápida. Una modificación de la misma, donde aún se obtienen mayores relaciones contraste/ruido y señal/ruido, denominada turbo-EG segmentado, se consigue adquiriendo en cada pulso de radiofrecuencia un segmento específico del espacio k¹⁹.

1.1.2. Potenciación T2.

En el estudio hepático con RM se ha utilizado de forma estándar la secuencia eco del espín (ES) potenciada en T2. En estas imágenes se detectan bien las lesiones hepáticas y ayudan a distinguir los quistes y los hemangiomas de las lesiones sólidas. De nuevo, uno de los problemas intrínsecos de este tipo de imágenes es la aparición de artefactos ocasionados por los movimientos respiratorios del paciente durante la exploración, disminuyendo la calidad de las mismas. Como se ha comentado anteriormente, se han empleado diferentes técnicas para paliar estos artefactos, como la supresión espectral de la grasa o el uso de compensación respiratoria²⁰.

El desarrollo de secuencias rápidas RARE (*rapid acquisition with relaxation enhancement*), con acrónimos turbo eco del espín (*Turbo Spin Echo*) o eco del espín rápido (*Fast Spin Echo*), ha permitido obtener las imágenes en menor tiempo, disminuyendo la posibilidad de la aparición de artefactos por movimiento del paciente. Asimismo, el contraste entre los tejidos es similar al de las imágenes obtenidas con ES potenciado en T2^{21,22}, aunque la grasa brilla mucho más y las lesiones sólidas muestran menor intensidad de señal.

La utilización de múltiples ecos, también llamados tren de ecos, permite obtener imágenes potenciadas en T2 en apnea con gran calidad^{23,24,25}. Estas secuencias aceleran la obtención de la imagen por un factor igual al tren de ecos utilizado. Como contrapartida, se evidencia una disminución de la relación señal/ruido de las lesiones sólidas hepáticas, que parece estar relacionada con los efectos de transferencia de magnetización¹².

Las secuencias más rápidas con imágenes potenciadas en T2 se adquieren con un solo pulso de excitación. En las técnicas de imagen eco planar (EPI; *echo planar imaging*) el tren de ecos consiste en ecos de gradiente²⁶. Las secuencias ultrarrápidas también pueden usar ecos del espín como tren de ecos (p. ej.: HASTE; *half-Fourier single-shot turbo spin echo*). Ambas técnicas se denominan de “disparo único”, siendo capaces de evitar la aparición de artefactos

respiratorios debido a su gran rapidez, incluso en pacientes que no pueden mantenerse en apnea durante ese pequeño tiempo de adquisición²⁷.

Las imágenes obtenidas con EPI tienen la limitación de la aparición de artefactos por heterogeneidad del campo, ya que conllevan gran susceptibilidad magnética inherente al tren de ecos de gradiente. La resolución de las imágenes es escasa, apareciendo ruido en las mismas. La técnica HASTE carece prácticamente de susceptibilidad magnética, debido al uso del tren largo de ecos del espín.

1.1.3. Secuencia dinámica.

Se entiende por secuencia dinámica de RM aquella que permite visualizar parte o toda la extensión del hígado en distintas fases temporales tras la administración de contraste intravenoso en forma de bolo. El primer artículo disponible al respecto²⁸, data del año 1986, en el que, basándose en las experiencias previas con TC dinámico, concluyen que los hallazgos con RM dinámica, en dos casos de tumores hepáticos, son similares a los obtenidos con TC dinámico y arteriografía, usando agentes de contraste yodado intravenoso. Por este motivo, sugieren que el estudio con RM dinámica, menos invasivo que las otras técnicas, dado que no utiliza radiaciones ionizantes, podría reemplazar al TC dinámico convencional, para el estudio de las características hemodinámicas de los tumores hepáticos. A partir de este momento, varios estudios demostraron la utilidad de la RM dinámica para caracterizar las particularidades hemodinámicas de las lesiones focales hepáticas. En general, los autores han usado dos métodos distintos para la realización de estas exploraciones. El primero de ellos, le da más importancia a la resolución temporal que a la espacial, estudiando la distribución del contraste en el tumor durante el tiempo que dura la secuencia. Para ello, se obtiene la sección más representativa del mismo, generalmente en la que el tumor muestra su diámetro mayor, repitiéndola en diferentes momentos antes y después de la administración intravenosa en bolo de contraste paramagnético extracelular (quelato de Gd)^{29,30,31,32,33}. El segundo método es la utilización de secuencias dinámicas en la que prevalece la resolución espacial sobre la temporal. Son

secuencias multicorte, en apnea, en las que se representa todo el hígado, en distintas fases tras la administración del contraste. Generalmente, se obtiene una secuencia previa a la administración del contraste y posteriormente se repite en las fases de perfusión arterial, portal e intersticial tardía.

Las secuencias dinámicas de un solo corte permiten aproximarse con mayor precisión al conocimiento de la biodistribución del contraste paramagnético, pero sólo de las lesiones focales hepáticas que aparezcan en esa sección, sin poder identificar este comportamiento en el resto de posibles lesiones hepáticas que tenga el paciente. Por el contrario, con las secuencias dinámicas de RM multicorte, se visualiza el comportamiento dinámico de todos los tumores en un solo estudio, pero con menor número de fases de perfusión³⁴. Las técnicas dinámicas multicorte usan secuencias eco de gradiente rápidas (FLASH), ya que son más sensibles que las eco del espín a los quelatos de Gd, y se pueden efectuar en apnea.

En el punto 1.3.2 se comentarán estas secuencias dinámicas y su utilidad para el conocimiento de la perfusión de las lesiones focales hepáticas.

1.2. Agentes de contraste intravenoso para RM.

Antes de la evolución tecnológica de la RM, con el desarrollo de secuencias rápidas en apnea o la utilización de matrices elevadas, las técnicas radiológicas recomendadas para el diagnóstico de las lesiones focales hepáticas eran la ecografía y la tomografía computarizada (TC). Ambas técnicas de imagen son incruentas y rápidas, con gran sensibilidad para la detección de lesiones y precisión diagnóstica en la diferenciación de los tumores hepáticos. El TC helicoidal bifásico, el TC-portografía y la RM facilitan con detalle la información de la anatomía segmentaria y las relaciones entre las estructuras vasculares, biliares y abdominales. Esta información es de suma importancia para la estadificación de los tumores hepáticos antes de su tratamiento.

El diagnóstico radiológico en las imágenes obtenidas con RM se basa en la diferencia de la intensidad de señal de los tejidos, tanto normales como

patológicos. La intensidad de señal de los tejidos en las imágenes de RM es el resultado de la interacción de múltiples factores, que incluyen las propiedades intrínsecas de los mismos, como los tiempos de relajación T1 y T2 o la densidad protónica, y los relacionados con el equipo, como la intensidad de campo utilizada o las secuencias de pulso. Los tiempos de relajación de los tejidos normales y patológicos se solapan, debido a la amplia variación biológica, limitando la capacidad de la RM para detectar y caracterizar el tejido anormal. Generalmente, las imágenes muestran un contraste variable entre las lesiones y el parénquima hepático normal. Una solución para paliar esta limitación es el uso de medios de contraste que alteran los tiempos de relajación de los tejidos y, por lo tanto, pueden utilizarse para modificar su intensidad de señal.

Como demuestran estudios clínicos³⁵, el uso de agentes de contraste intravenosos aumenta la sensibilidad y el contraste entre el tejido hepático normal y el tumoral. Estos contrastes pueden ser tanto extracelulares como tejido-específicos (hepatobiliares y del sistema retículo endotelial).

Para mejorar el diagnóstico de las lesiones focales hepáticas visualizadas en las imágenes de RM con contraste intravenoso se usan criterios cualitativos y cuantitativos. Estos criterios incluyen la detección de tumores desconocidos, la delimitación de los tumores sospechados, la exclusión de lesiones tumorales, la mejora de su visualización y de la información anatómica. Los criterios cualitativos más importantes comprenden la homogeneidad y forma de la lesión, su arquitectura interna, como la presencia de necrosis, cicatriz central o cápsula, y la captación de contraste, central o periférica. Asimismo, es importante valorar de forma cualitativa el estado del parénquima hepático, identificando la presencia de fibrosis, otros nódulos, hipertrofia de segmentos y características de la superficie hepática. Los criterios cuantitativos valoran el número de lesiones, su tamaño, número de segmentos hepáticos afectados, relaciones señal/ruido y contraste/ruido, así como el porcentaje de captación y el porcentaje de pérdida de intensidad de señal (IS).

Relación Contraste-Ruido:

$$\text{CR} = (\text{IS lesión} - \text{IS hígado}) / \text{IS fondo}$$

Porcentaje de Captación de una lesión:

$$\text{PC} = ((\text{IS post-contraste} - \text{IS precontraste}) / \text{IS precontraste}) \times 100$$

1.2.1. Mecanismo de acción.

Los medios de contraste en RM producen una alteración físico-química del tiempo de relajación de los protones. Ciertos compuestos químicos poseen propiedades magnéticas únicas, que provienen del movimiento de los electrones, protones y neutrones cargados eléctricamente. Cuando los protones y neutrones coexisten en parejas, como en los núcleos con un mismo número de protones y neutrones, sus momentos magnéticos se orientan en direcciones opuestas, cancelándose. Por el contrario, los núcleos con un número impar de protones y neutrones tienen un momento nuclear magnético que no es igual a cero, precesando en la frecuencia de Larmor si se aplica un campo magnético externo; los electrones de alrededor también responden al campo magnético aplicado. Los dipolos magnéticos resultantes que proceden de los electrones son considerablemente mayores que los momentos magnéticos de los núcleos. Por este motivo, si los átomos, iones o moléculas con dipolos electrónicos grandes se sitúan adyacentes a los protones, sus dipolos magnéticos pueden interactuar para aumentar la relajación de los protones y alterar la intensidad de señal del tejido. Los compuestos con grandes dipolos magnéticos electrónicos pueden utilizarse como agentes de contraste en RM.

1.2.1.1. Paramagnetismo.

El paramagnetismo tiene lugar en los átomos que tienen electrones impares. Estos átomos, sometidos a un campo magnético externo, muestran una red de magnetización significativa, debido a la orientación preferencial de los momentos del dipolo paramagnético paralelos al campo magnético aplicado; su magnitud es proporcional a la magnitud del campo magnético externo. Los

subgrupos químicos más importantes de compuestos paramagnéticos son los iones metálicos, como Mn^{2+} y Fe^{3+} , y los elementos lantánidos, como el gadolinio (Gd) y el disprosio (Dy). El gadolinio es una de las sustancias paramagnéticas más fuertes debido a sus 7 electrones impares. Los agentes paramagnéticos acortan predominantemente los tiempos de relajación T1 y T2.

1.2.1.2. Superparamagnetismo.

El superparamagnetismo está inducido por las partículas ferromagnéticas más pequeñas que tienen un único dominio magnético. En un campo magnético externo, estas partículas muestran una curva de magnetización como la de los agentes paramagnéticos, pero con una respuesta mucho más fuerte, con efectos de saturación. Los medios de contraste superparamagnéticos son básicamente partículas de óxido de hierro pequeñas o ultrapequeñas que acortan principalmente el tiempo de relajación T2. Las partículas más pequeñas también acortan el tiempo de relajación T1.

1.2.1.3. Tiempos de Relajación, Tasas de Relajación y Relajatividad.

Los tiempos de relajación T1 y T2 son tiempos característicos que describen cuánto tarda el mecanismo de señal de resonancia magnética en regresar a su estado original o a su relajación. El tiempo que tarda en volver a la magnetización longitudinal original se describe como el tiempo de relajación T1. El tiempo de relajación T2 se refiere al componente de la mayor parte del vector de magnetización, indicando la rapidez con que la magnetización transversal desaparece. Ambos tiempos no son medidas exactas del tiempo hasta la relajación; son constantes temporales que describen la velocidad de este proceso. Los tiempos de relajación T1 y T2 son específicos para cada tejido. Un T1 corto aparece como una señal brillante y un T2 corto como una señal oscura en las imágenes de RM.

Como se ha mencionado anteriormente, los contrastes paramagnéticos y superparamagnéticos acortan los tiempos de relajación T1 y T2. Esta capacidad

depende de la concentración del medio de contraste en el tejido respectivo y del tiempo de relajación intrínseco de dicho tejido. Una concentración 0,1 mM de quelato de Gd paramagnético es un potente estimulante de la relajación, suficiente para disminuir los tiempos de relajación de los líquidos biológicos en un 50%. No obstante, para influir en los tejidos con tiempos de relajación intrínsecos más cortos en la misma proporción, se necesita una mayor concentración de medio de contraste. La potencia o eficiencia de un medio de contraste para incrementar la tasa de relajación se denomina relajatividad. La tasa de relajación se define como $1/T_1$ y $1/T_2$. Debido a que la relajación T_1 tisular es inherentemente menor que la relajación T_2 , su efecto predominante es sobre T_1 .

1.2.2. Medios de contraste extracelulares.

Los agentes de contraste extracelulares pueden dividirse en aquellos con bajo y alto peso molecular. El prototipo de los de bajo peso molecular es el Gd-DTPA (Magnevist[®], Schering AG, Berlin, Alemania), introducido en el mercado en 1988. A partir de esa fecha se han ido comercializando otros quelatos de Gd, que se resumen en la siguiente tabla:

Nombre genérico y comercial	Empresa	Estructura del Quelato
Gadopentetato (Gd-DTPA/ dimeglumina) Magnevist [®]	Schering AG	Iónico de cadena abierta
Gadoterato (Gd-DOTA/ me-glumina) Dotarem [®]	Guerbet	Iónico macrocíclico
Gadobenato (Gd-BOPTA) MultiHance [®]	Bracco	Iónico de cadena abierta
Gadodiamida (Gd-DTPA- BMA) Omniscan [®]	Amershan- Health	Neutro de cadena abierta
Gadoteridol (Gd-HP-DO3A) ProHance [®]	Bracco	Neutro macrocíclico
Gadobutrol (Gd-Do3A- butrol) Gadovist [®] 1,0	Schering AG	Neutro macrocíclico

La concentración de estos compuestos es 0,5 M, excepto el Gadobutrol que es 1M.

1.2.2.1. Principios básicos y propiedades de los quelatos de Gadolinio.

Debido a su potente efecto paramagnético, el Gd ha sido el metal elegido para todos los agentes de contraste extracelulares para RM. El Gd, de forma libre, posee una gran toxicidad, de modo que tiene que unirse firmemente a un ligando, formando complejos Gd-quelato altamente hidrofílicos. La estabilidad de todos los compuestos de Gd es muy alta, con constantes de disociación del orden de 10^{23} . Esto garantiza que el efecto del Gd libre carezca de relevancia toxicológica. Dependiendo del producto, las moléculas de estos agentes de contraste pueden ser de estructura lineal o macrocíclica, característica que tiene escasa relevancia en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas. La osmolalidad de estos compuestos varía desde 590 mosmol/kg H₂O hasta 1980 mosmol/kg H₂O. Debido a las bajas dosis por peso corporal usadas en la práctica clínica, la carga osmótica total, que se corresponde con la cantidad de partículas osmóticas activas, es, a las dosis más altas, incluso más baja que la de los agentes de contraste no iónicos de baja osmolalidad utilizados en las exploraciones radiológicas con radiaciones ionizantes. Por este motivo, la osmolalidad de estos agentes de contraste no tiene ningún efecto sobre la seguridad o perfil de tolerancia de ninguno de estos contrastes.

Mientras que el Gd es el responsable del efecto paramagnético de estos complejos, el ligando determina el comportamiento farmacocinético. Debido a la alta hidrofilia de los quelatos de Gd y a su bajo peso molecular, difunden rápidamente al espacio intersticial tras su inyección intravenosa, con una fase intravascular corta. Las partículas relativamente pequeñas, como el Gd-DTPA (547 daltons), rápidamente se equilibran entre el espacio sanguíneo y el espacio intersticial extravascular³⁶. La eliminación de los complejos de Gd se produce mediante excreción renal, con una vida media plasmática de aproximadamente 90 minutos. Los compuestos son completamente eliminados tras un máximo de

24 horas, si la filtración glomerular no está disminuida. La vida media se prolonga en pacientes con escasa función renal, pero esto no cambia su perfil de seguridad.

1.2.2.2. Indicaciones clínicas.

Los medios de contraste extracelulares tienen un amplio espectro de indicaciones. Entre el 60% y 70% de las exploraciones de RM en las que se utilizan son para el estudio del sistema nervioso central. El principal motivo para su uso en esta localización es la existencia de la barrera hematoencefálica (BHE). En el cerebro normal los contrastes extracelulares se comportan como agentes de contraste intravasculares. Solamente difunden al espacio intersticial, conllevando un realce, en el caso de roturas de dicha BHE, ocasionada por un tumor, traumatismo, infarto o enfermedad inflamatoria o desmielinizante. Por este motivo, las metástasis, que carecen de BHE, aumentan su intensidad de señal tras la inyección de estos medios de contraste.

Las enfermedades del sistema musculoesquelético, como tumores óseos o enfermedades inflamatorias, son otra de las indicaciones principales de los agentes de contraste extracelulares. También están indicados en tumores renales, glandulares, órganos pélvicos, mama e hígado. En los estudios hepáticos, los agentes extracelulares aportan información importante para la detección de lesiones hipervasculares y para la caracterización en general de los tumores hepáticos, mediante el uso de secuencias dinámicas. Actualmente, se están ampliando continuamente las indicaciones, siendo fundamentales en los estudios de angio-RM con técnicas de adquisición 3D, permitiendo no sólo la visualización de los grandes vasos sino de las arterias periféricas. Igualmente, son necesarios para los estudios de perfusión cerebral, donde el análisis del primer paso de contraste aporta una valiosa información en pacientes con alteraciones cerebro-vasculares.

1.2.2.3. Dosis.

La dosis inicialmente establecida para el uso de Gadopentetato de Dimeglumina (Gd-DTPA) en las indicaciones del SNC fue de 0,1 $\mu\text{mol/kg}$ de

peso corporal o 0,2 ml/kg de peso corporal. La dosis recomendada para los quelatos de Gd en el resto de las indicaciones del organismo es la misma, siendo aceptada como la dosis estándar para los estudios de imagen con RM. Esta dosis se modifica en casos específicos; en los estudios por sospecha de microadenoma de hipófisis se reduce la dosis a la mitad, es decir, a 0,05 $\mu\text{mol/kg}$ (0,1 ml/kg). Por el contrario, se utilizan dosis mayores en las angiografías con RM, en la detección y caracterización de lesiones focales del SNC y en los estudios de perfusión cerebral.

No hay una dosis estándar recomendada para las angio-RM, ya que en función de la rapidez del equipo en el que se realiza el estudio, esta puede variar de forma significativa. Inicialmente, cuando se introdujo esta técnica en el año 1995, las dosis usadas llegaban a 0,5 $\mu\text{mol/kg}$ (1 ml/kg). Con el desarrollo de secuencias más rápidas y mejores técnicas de administración del contraste, las dosis usadas varían de 0,1-0,3 $\mu\text{mol/kg}$ (0,2-0,6 ml/kg). Actualmente, se aconsejan dosis de 0,15-0,2 $\mu\text{mol/kg}$ (0,3-0,4 ml/kg), que producen imágenes con calidad suficiente y reproducible.

Aumentando la dosis a 0,2-0,3 $\mu\text{mol/kg}$ (0,4-0,6 ml/kg) se pueden detectar metástasis cerebrales adicionales en aproximadamente el 20% de pacientes con respecto a la dosis estándar³⁷. Una dosis doble o triple permite caracterizar mejor los gliomas de bajo grado, detectar mejor la presencia de recidiva tumoral y ayudar a elegir una región más representativa de la lesión para la toma de biopsia. Así, sólo se debería aumentar la dosis recomendada de 0,1 $\mu\text{mol/kg}$ (0,2 ml/kg) de cualquier quelato de Gd en aquellos pacientes en los que pueda proporcionar información adicional que implique un impacto directo en su manejo clínico.

La imagen de perfusión cerebral se realiza normalmente usando secuencias potenciadas en T2*, en lugar de secuencias potenciadas en T1³⁸. La dosis óptima de contraste para estos estudios depende, de manera importante, de la secuencia utilizada. Si se realiza una secuencia rápida eco de gradiente, la dosis recomendable es de 0,3 $\mu\text{mol/kg}$ (0,6 ml/kg); dosis inferiores empeoran de

forma significativa la reproducibilidad. El uso de secuencias EPI permite reducir la dosis ligeramente, debido a la mayor sensibilidad a los efectos de susceptibilidad magnética.

En algunas entidades la dosis de contraste ha sido muy debatida por diferentes autores, especialmente en la esclerosis múltiple. La mayoría de trabajos publicados sugieren que la utilización de triple dosis ayuda a detectar mayor número de lesiones hipercaptantes^{39,40}. La relevancia clínica de estos hallazgos aún no está bien establecida. Consecuentemente, la dosis recomendada es, todavía, la dosis estándar de 0,1 $\mu\text{mol/kg}$ (0,2ml/kg).

1.2.2.4. Seguridad.

La mayor parte de los datos sobre la seguridad de los quelatos de Gd están basados en experiencias con el Gadopentetato de Dimeglumina, el cual ha sido administrado en más de 20 millones de pacientes en la última década. Tras la comercialización del mismo y con la salida al mercado de otros quelatos, se han efectuado ensayos clínicos comparativos entre los diferentes compuestos de Gd extracelulares, que permiten asumir que todos ellos tienen un perfil de seguridad comparable⁴¹. Con mucho, estos contrastes son los más seguros comparados con otros agentes de contraste.

Los datos acerca de las reacciones adversas, a partir de ensayos clínicos controlados en varios millones de pacientes, muestran una incidencia global no superior al 1-2%. Esta incidencia es de dos a tres veces más alta en pacientes con historia de alergias y en pacientes con asma. Las reacciones adversas más frecuentes son la cefalea, frío en el lugar de la inyección y náuseas. El resto de reacciones ocurren en menos del 1% de los pacientes, incluyendo signos inflamatorios en el lugar de la inyección, vómitos, parestesias, vértigo, urticaria y convulsión focal, entre otros⁴².

La reacción adversa más relevante que puede ocurrir tras una inyección intravenosa de quelatos de Gd es la reacción anafilactoide, que también aparece con otros contrastes. Su incidencia es al menos 6 veces inferior que con los

contrastes yodados no iónicos usados en exploraciones con radiaciones ionizantes. Los datos publicados concuerdan en que no hay relación entre la incidencia de las reacciones adversas y la dosis administrada^{43,44,45}.

A diferencia de los contrastes intravenosos yodados utilizados en las exploraciones con radiaciones ionizantes, que alteran la función renal, los quelatos de Gd no la afectan, de tal forma que pueden ser administrados en pacientes con función renal anómala. En caso de un hipotético fallo renal agudo, los complejos de Gd pueden eliminarse del torrente sanguíneo mediante hemodiálisis, con una desaparición casi total tras tres sesiones⁴⁶.

En cuanto a la utilización en pacientes con edad inferior a 2 años y entre 2 y 18 años, la seguridad es la misma que en adultos. En un estudio clínico con niños menores de 2 años sólo se identificó un 2,7% de reacciones adversas, consistentes en diarrea y edema facial⁴⁷. No hay ningún riesgo de la inyección de quelatos de Gd relacionados con la edad de los pacientes.

A continuación, vamos a desarrollar con mayor detalle las características de los dos contrastes extracelulares utilizados en este trabajo: el gadopentetato de dimeglumina y la gadodiamida.

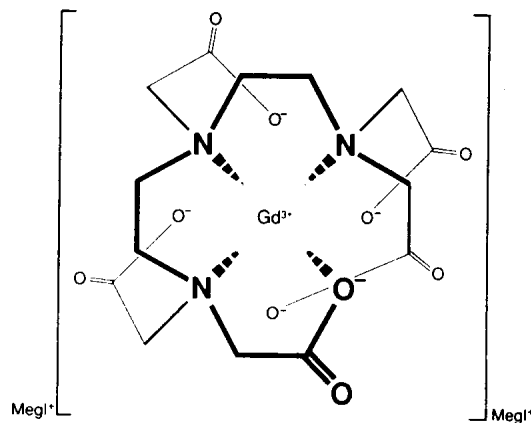
1.2.2.5. Gadopentetato de Dimeglumina (Gd-DTPA).

Este compuesto fue el primer medio de contraste aprobado para uso clínico en RM de cabeza y columna en EEUU y Japón en el año 1988. Este agente de contraste paramagnético es un quelato muy hidrofílico, sin unión significativa a las proteínas (<2%) ni activación del complemento. Combinando el catión Gd^{3+} y DTPA (ácido dietilén-triamino-pentacético) libre para formar un compuesto, disminuyen sustancialmente los efectos adversos de los componentes individuales.

En los estudios preclínicos con animales se encontró baja toxicidad y buena tolerancia local y sistémica. Los hallazgos de los estudios experimentales con animales no indican que pueda producirse lesión específica de órgano alguno con el empleo adecuado de Magnevist[®] (0,5 mmol/ml) para la exploración con

RM en el hombre. Según los resultados de los estudios experimentales de toxicidad, tampoco existen datos que indiquen la posibilidad de efectos citotóxicos, mutagénicos o teratogénicos, ni de signos importantes de intolerancia local. Los resultados de los estudios de tolerancia local muestran que la administración paravenosa accidental, puede dar lugar a reacciones locales leves en el lugar de la inyección.

La forma comercial utilizada en este trabajo (Magnevist[®]) es una solución que contiene la sal dimeglumínica del ácido gadopentético; 1 ml contiene, en solución acuosa, 469,01 mg de gadopentetato dimeglumina (dihidrógeno [N, N-bis [2-[bis(carboxi-metil)-amino] etil] glicinato (5-)] gadolinato (2-) sal dimeglumínica. Su fórmula molecular es $C_{28} H_{54} Gd N_5 O_{20}$, con un peso molecular de 938. Las características más relevantes son: concentración del medio de contraste: 469 mg/ml, 0,5 mol/l; contenido de medio de contraste en 20 ml: 9,4 g; osmolaridad a 37°C: 1,44 osm/l; osmolalidad a 37°C: 49,8 atm, 5,06 Mpa; densidad a 20°C: 1,210 kg/l, a 37°C: 195 kg/l; viscosidad a 20°C : 4,9 mPa.s o cP, a 37°C: 2,9 mPa.s o cP; pH: 6,5-8,0.



El realce del contraste que produce el compuesto es debido al Gd^{3+} , mientras que las propiedades farmacocinéticas vienen determinadas por el DTPA. El gadopentetato se comporta en el organismo de forma similar al manitol o la insulina, sustancias que poseen, igualmente, alta hidrofilia y son biológicamente inertes. Un estudio farmacocinético en hombres mostró que, tras alcanzar su máximo rápidamente después de su inyección, el nivel plasmático de Gd-DTPA disminuyó a un ritmo constante siguiendo una función bi-

exponencial⁴⁸. Esto es una clara indicación de que, tras la rápida distribución en el compartimento vascular, el compuesto difunde exclusivamente en el compartimento extracelular del cuerpo. Su excreción está determinada por la tasa de filtración glomerular, sin evidencia de metabolismo de Gd-DTPA durante su paso por el cuerpo. El compuesto no atraviesa ni la barrera hematoencefálica intacta ni la hematotesticular. La pequeña cantidad que atraviesa la barrera placentaria es eliminada rápidamente por el feto. Su farmacocinética es independiente de la dosis. El nivel plasmático cae tras una fase inicial de distribución que dura sólo unos minutos; su vida media es de 90 minutos, que se corresponde con la velocidad de eliminación renal. El gadopentetato se elimina completamente por vía renal, incluso en caso de función renal alterada, siempre que el valor de aclaramiento de creatinina sea superior a 20 ml/min. La vida media plasmática aumenta con relación al grado de insuficiencia renal.

La tolerancia del Gd-DTPA ha sido demostrada y confirmada en numerosos ensayos clínicos (Fases I-IV), reflejándose en la baja incidencia de reacciones adversas. Sobre la base de los estudios clínicos, la tolerancia general y local al compuesto se puede describir como muy buena. A pesar de la hiperosmolalidad relativamente alta de la solución, la inyección intravenosa del pequeño volumen necesario sólo produce una leve sensación de dolor o calor en el 1% de los casos, aproximadamente. La incidencia y tipo de efectos adversos tras la administración de suero salino es muy similar a la objetivada tras la administración de Gd-DTPA, con cefalea, náuseas, vómitos, hipertensión, sensación de quemazón local e hipo. La incidencia de efectos adversos debidos a las propiedades específicas del Gd-DTPA se asume que sea del orden del 1%⁴⁹. Los resultados en cuanto a grupos de edad revelan una ausencia de correlación entre la edad de los pacientes y la aparición de efectos adversos. Los efectos adversos graves, como laringoespasma, reacciones anafilactoides severas o *shock* anafiláctico muestran una incidencia muy baja, con publicaciones de casos aislados^{43,44,45}.

La inyección de Gd-DTPA conlleva un aumento leve, transitorio y dependiente de la dosis, de los niveles séricos de hierro y bilirrubina, volviendo a

la normalidad a las 24h de su administración. En el estudio fase I donde se evidenció este hallazgo no comportó ningún significado clínico⁵⁰.

El factor de riesgo más importante para que un medio de contraste produzca un fallo renal es la existencia de un deterioro renal previo. Dependiendo del grado de esta alteración, la tasa de filtración glomerular y el aclaramiento de creatinina pueden disminuir tras la administración de medio de contraste. Invariablemente, todas las sustancias que experimentan filtración glomerular son retenidas. En los estudios clínicos con Gd-DTPA se ha visto que no hay cambios significativos de la creatinina sérica en los 5 primeros días tras la administración de 0,1 mmol Gd-DTPA/kg de peso. Asimismo, los pacientes con fallo renal que requerían diálisis, el Gd-DTPA pudo ser fácilmente eliminado con hemodiálisis⁵¹. La concentración de Gd-DTPA en el plasma muestra una vida media de $1,87 \pm 0,71$ h, que equivale a la de los pacientes con función renal normal. Por consiguiente, la tolerancia renal a este compuesto es muy buena.

El modo de administración del Gd-DTPA ha cambiado desde la aparición de los inyectores mecánicos y el interés por los estudios dinámicos de perfusión. En los primeros ensayos clínicos se realizaba una inyección lenta (10 ml/min), seguida de un lavado con suero salino, para asegurar la aplicación de la dosis completa. El uso de la técnica en bolo, con inyección manual lo más rápida posible, en un amplio grupo de pacientes, también conllevó una gran seguridad del Gd-DTPA, sin aumento de los efectos adversos ni cambios significativos en los parámetros de laboratorio ni hemodinámicos, si bien se han descrito sensaciones gustativas transitorias⁵². Si se produce extravasación, la solución hiperosmolar, puede causar dolor local en el lugar de la inyección.

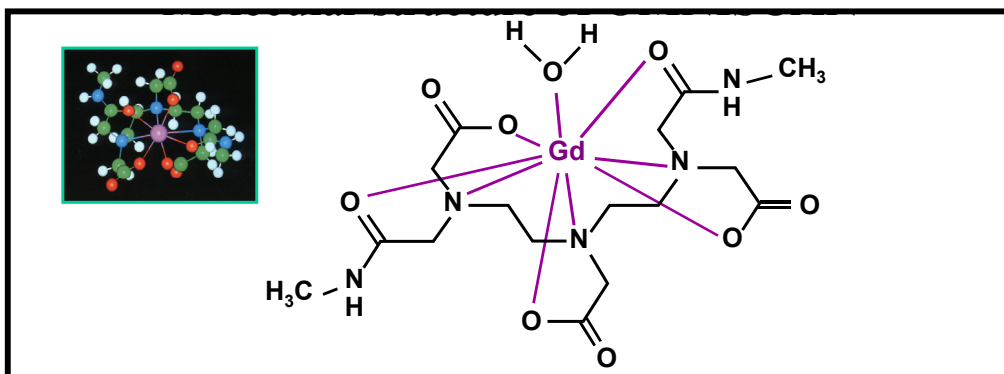
Para su administración, el paciente debe estar en ayunas desde 2 horas antes de la exploración. La dosis requerida se debe administrar de una sola vez en inyección intravenosa, que puede ser en forma de embolada. La RM puede comenzarse inmediatamente después, aunque el grado óptimo de contraste se observa generalmente unos 45 minutos después de su inyección.

Para la RM craneal y espinal en adultos y niños de 2 o más años de edad suele ser suficiente la administración de 0,2 ml de Magnevist[®]/kg. Si a pesar de una exploración sin hallazgos, existe una fuerte sospecha clínica de lesión intracraneal o intraespinal, el valor diagnóstico de la exploración puede incrementarse administrando otra dosis de Magnevist[®], equivalente a la inicial, a los 30 minutos de la primera y realizando de nuevo la exploración.

Las indicaciones inicialmente aprobadas para su uso en los estudios de RM de cabeza y médula, se centraron en la detección y caracterización de tumores, en los casos con sospecha de meningioma, neurinoma del acústico, tumores invasivos, como los gliomas, y las metástasis. Asimismo, está indicado para la demostración de la presencia de tumores pequeños o isointensos, sospecha de recidiva tras cirugía o radioterapia, neoplasias como el hemangioblastoma, ependimoma y microadenomas hipofisarios. Igualmente, se indicó para mejorar la evaluación de la extensión de tumores de origen no cerebral. En la RM de la médula espinal el uso del Gd-DTPA está indicado para la diferenciación de tumores intramedulares y extramedulares, representación de partes sólidas de tumores en los que se desarrolla siringomielia y en la valoración de la extensión de tumores intramedulares.

1.2.2.6. Gadodiamida (Gd-DTPA-BMA).

Este contraste fue el primer quelato del gadolinio no iónico comercializado. Posee una estructura lineal y su formulación empírica es $C_{16}H_{28}GdN_5O_9 \cdot xH_2O$.



Este compuesto es la formulación del complejo de gadolinio ácido dietilenotriamino pentacético bismetilamida. Cada ml contiene 287 mg de gadodiamida, 12 mg de caldiamida sódica y agua para inyectables. Su presentación comercial (Omniscan[®]) es una solución acuosa de 0.5 mol/l del [5,8-bis(carboximetil)-11-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-3-oxo-2,5,8,11-tetraazotridecan-13-oato-(3-)-[N₅,N₈,N₁₁,O₃,O₅,O₈,O₁₁,O₁₃] hidrato de gadolinio, con un peso molecular de 573,66 (anhidro). Los datos fisicoquímicos relevantes son los siguientes: osmolalidad (mOsm/kg de agua) a: 37° C, 789; viscosidad (cp) a: 20°, 2,0; 37° C, 1,4; densidad (g/ml) a: 20° C, 1,13. Tiene una osmolalidad 2,8 veces superior a la del plasma (285 mOsm/kg de agua) a 37° C, y es hipertónico bajo las condiciones de uso.

Es un agente paramagnético con espines electrónicos no apareados los cuales generan un campo magnético local. A medida que los protones del agua se mueven a través de este campo magnético local, se reorientan hacia el campo magnético principal, más rápidamente que en ausencia del agente paramagnético. Al aumentar el valor de relajación, la gadodiamida disminuye los tiempos de relajación T1 y T2 en aquellos tejidos donde se encuentre distribuida. En dosis clínicas, el efecto es principalmente en el tiempo de relajación T1, y produce un aumento de la intensidad de la señal. La gadodiamida no cruza la barrera hematoencefálica intacta y, en consecuencia, no se acumula en el tejido cerebral normal, ni en lesiones que no cursen con alteración de dicha barrera (p.ej.: quistes, cicatrices postoperatorias maduras.). Sin embargo, la rotura de la barrera hematoencefálica o la presencia de una vascularización anormal, permite la acumulación de gadodiamida en lesiones tales como neoplasias, abscesos e infartos subagudos.

No hay biotransformación detectable de la gadodiamida. La farmacocinética de la gadodiamida administrada por vía intravenosa, en sujetos normales, sigue un modelo abierto de 2 compartimentos, con vidas medias de distribución y de eliminación (informadas como el promedio \pm DS) de $3,7 \pm 2,7$ minutos y $77,8 \pm 16$ minutos, respectivamente. La gadodiamida es eliminada principalmente a través de la orina con un $95,4 \pm 5,5\%$ (promedio \pm DS) de la dosis administrada

en 24 horas. Las velocidades de aclaramiento renal y plasmático de la gadodiamida son prácticamente idénticas (1,7 y 1,8 ml/min/kg, respectivamente), y son similares a las de las sustancias que son excretadas principalmente por medio de filtración glomerular. El volumen de distribución de la gadodiamida (200 ± 61 ml/kg) es equivalente al del agua extracelular. *In vitro*, la gadodiamida no se une a las proteínas humanas séricas⁵³.

En los primeros ensayos clínicos realizados en adultos, se evaluó Omniscan[®] 0.1 mmol/kg, demostrándose su utilidad para aumentar el contraste en las imágenes por resonancia magnética del sistema nervioso central⁵⁴. Asimismo, fue evaluado en ensayos clínicos centrados en la dosis de administración, estudiados con dosificación secuencial de Omniscan[®] 0.1 mmol/kg, seguido por 0.2 mmol/kg en 20 minutos (llegando a una dosis acumulativa de 0.3 mmol/kg). Al comparar los resultados de las imágenes por resonancia magnética sin medio de contraste, con gadodiamida 0.1 mmol/kg y con gadodiamida 0.3 mmol/kg acumulativo (0.1 seguido de 0.2 mmol/kg), se observó que en el 96% de todos los pacientes, el aumento de contraste fue evidente tanto con la dosis de 0.1 mmol/kg, como con la dosis acumulativa de 0.3 mmol/kg. Comparando con las resonancias que no usaron medio de contraste, se detectó un mayor número de lesiones intracerebrales y medulares en aproximadamente el 42% de los pacientes que recibieron gadodiamida a cualquier dosis. Al comparar la dosis de 0.1 mmol/kg versus 0.3 mmol/kg, los resultados fueron comparables en 25/56 casos (45%); en 1/56 (2%), gadodiamida 0.1 mmol/kg brindó una mayor utilidad diagnóstica y en 30/56 casos (54%), la dosificación acumulativa de 0.3 mmol/kg fue de mayor valor diagnóstico. La utilidad relativa de una dosis única en bolo de 0.3 mmol/kg, en comparación con la dosis acumulativa de 0.3 mmol/kg (0.1 mmol/kg seguido de 0.2 mmol/kg) no ha sido establecida.

Omniscan[®] también se ha comparado, en dos estudios a doble ciego paralelo, con Magnevist[®] (gadopentetato de dimeglumina) en un total de 173 niños que fueron remitidos para un estudio del SNC por resonancia magnética. Los niños recibieron Omniscan[®] o Magnevist[®] en una sola dosis de 0.1 mmol/kg.

Omniscan[®] se administró a 84 niños (45 niños y 39 niñas), con una edad promedio de 8,9 años (rango: 2-18). Los resultados poscontraste de las imágenes por resonancia magnética mostraron información diagnóstica adicional, mayor fiabilidad diagnóstica y nueva información para el manejo de los pacientes en aproximadamente 76%, 67% y 52% de los niños que recibieron Omniscan[®], respectivamente. Estos hallazgos fueron similares a los de Magnevist[®]. En 70/173 (42%) niños que recibieron Omniscan[®] o Magnevist[®] se realizó una tomografía axial computarizada o un estudio histopatológico, y de ellos un 98,6% fueron confirmados.

Omniscan[®] fue evaluado en un ensayo controlado de 276 pacientes remitidos para un estudio de resonancia magnética de los órganos internos torácicos, abdominales, pelvianos o retroperitoneales. Estos pacientes (170 varones y 106 mujeres) tenían una edad promedio de 57 años (rango: 9-88). Los pacientes recibieron 0.1 mmol/kg de Omniscan[®] para visualizar áreas del organismo tales como el tórax (patología extracardíaca), el abdomen y la pelvis, o una dosis de 0.05 mmol/kg para estudiar los riñones. Las imágenes sin y con Omniscan[®] fueron evaluadas, en doble ciego, con relación al grado de contraste, valor diagnóstico y detección de lesiones en una escala cualitativa. Los resultados tras la administración del contraste mostraron un valor diagnóstico calificado como marcadamente mejorado o mejor en el 90% de los estudios de tórax, hígado y pelvis, y en el 95% de las exploraciones renales. Estos hallazgos fueron similares a los que se obtuvo con Magnevist[®] a una dosis de 0.1 mmol/kg. En un estudio sobre el rango de dosis con 258 pacientes que fueron referidos para un estudio de resonancia de los órganos torácicos internos, abdominales, pélvicos o retroperitoneales, se evaluó Omniscan[®] a dosis de 0.025, 0.05, y 0.1 mmol/kg. La dosis eficaz más baja de Omniscan[®] para el riñón fue de 0.05 mmol/kg.

Omniscan[®] está indicado para uso intravenoso en el estudio por imágenes resonancia magnética de adultos y niños de 2 o más años de edad, para visualizar lesiones del sistema nervioso central (con vascularización anormal o con sospecha de alteración de la barrera hematoencefálica), de la médula

espinal y tejidos asociados. Igualmente, está indicado para administración intravenosa en el estudio por imágenes mediante resonancia magnética en adultos, para facilitar la visualización de lesiones con vascularización anormal dentro del tórax (no cardíacas), del abdomen, de la pelvis y del espacio retroperitoneal.

La dosis recomendada de Omniscan[®] en adultos es de 0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg) administrada en forma de bolo intravenoso. Se pueden administrar 0.4 ml/kg adicionales (0.2 mmol/kg) dentro de 20 minutos de administrada la primera dosis. Para los estudios renales e hipofisarios la dosis recomendada de Omniscan[®] es de 0.1 ml/kg (0.05 mmol/kg). Para el SNC, las cavidades intratorácica (no cardíaca), intrabdominal y pélvica, la dosis recomendada de Omniscan[®] es de 0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg). La seguridad y la eficacia de una dosis única de gadodiamida de 0.1 mmol/kg han sido comprobadas tanto en niños y adolescentes^{55,56} como en menores de 6 meses⁵⁷. Para asegurar una completa inyección del medio de contraste, al final de la misma se debe inyectar un volumen (de 5 a 20 ml) de cloruro de sodio al 0.9%. El procedimiento diagnóstico debe ser realizado dentro de la primera hora de haberse administrado Omniscan[®].

Los efectos adversos más frecuentes observados durante los ensayos clínicos^{58,59} con Omniscan[®] fueron náuseas, cefalea y mareos, que aparecieron en el 3% o menos de los pacientes; otros efectos colaterales se presentaron en un 1% o menos de los pacientes, la mayoría de intensidad leve o moderada (reacción en el sitio de la inyección, vasodilatación, reacciones anafilactoides, astenia, dolor torácico, fatiga, fiebre, malestar general, dolor, calofríos, síncope, fallo cardíaco, arritmias e infarto agudo al miocardio con resultado de muerte en pacientes con cardiopatía isquémica, tromboflebitis profunda, ataxia, convulsiones, coordinación anormal, exacerbación de la esclerosis múltiple (caracterizada por alteraciones sensoriales y motoras), parestesia, temblor, dolor abdominal, diarrea, artralgia, mialgia, flatulencia, melenas, boca seca, vómitos, alteración de la función hepática, anorexia, ansiedad, trastornos de personalidad, somnolencia, rinitis, prurito, *rash*, discromías de la piel, sudoración, urticaria,

pérdida de la sensibilidad gustativa, fallo renal agudo reversible, y visión anormal. No se ha esclarecido completamente la posible relación entre dosis y reacción adversa.

Su uso está formalmente contraindicado en la insuficiencia renal severa y en los pacientes con hipersensibilidad a la gadodiamida.

Se han observado cambios transitorios asintomáticos en los niveles del hierro sérico, desconociéndose el significado clínico de este hecho⁶⁰. No se han realizado estudios a largo plazo en animales con el fin de evaluar el potencial carcinogénico de la gadodiamida. Los resultados de los ensayos de genotoxicidad realizados muestran resultados negativos (ensayo de mutación reversa bacteriana, ensayo de mutación anticipada CHO/HGPRT, ensayo de aberración cromosómica CHO y ensayo in vivo de micronúcleo de ratón con dosis intravenosas de hasta 27 mmol/kg). No se observó trastornos de la fertilidad en ratas después de la administración intravenosa del compuesto, 3 veces por semana a una dosis de 1.0 mmol/kg, que fue la dosis máxima estudiada. Se ha visto que Omniscan[®] ejerce un efecto adverso sobre el desarrollo embrio-fetal en conejos, que ha sido observado como aumento de la incidencia de malformaciones esqueléticas, en dosis de tan sólo 0.5 mmol/kg/día en 13 días, durante la gestación (aproximadamente 2 veces la dosis acumulativa máxima en humanos, de 0.3 mmol/kg, basado en una comparación mmol/kg, o 0.6 veces la dosis humana, basada en una comparación mmol/m²). Las malformaciones esqueléticas pueden ser debidas a toxicidad materna, dado que el peso corporal de las hembras madres se encontró significativamente reducido tras la administración de Omniscan[®] durante el embarazo. En los estudios en ratas no se observaron anomalías fetales con dosis de hasta 2.5 mmol/kg/día, en 10 días, durante la gestación (8 veces la dosis acumulativa máxima de humanos en comparación de mmol/kg, o 1,3 veces la dosis humana en una comparación de mg/m²); sin embargo, no se alcanzó toxicidad materna en estos estudios ni una conclusión definitiva sobre teratogenicidad en ratas con dosis superior a 2.5 mmol/kg. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres

embarazadas. Omniscan[®] podría ser usado durante el embarazo, solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

La dosis mínima letal de Omniscan[®] por vía intravenosa en ratas y ratones es superior a 20 mmol/kg (200 veces la dosis recomendada en humanos de 0.1 mmol/kg; 67 veces la dosis acumulativa de 0.3 mmol/kg). Se ha visto en estudios *in vitro* que la gadodiamida es dializable.

En diversos ensayos clínicos se ha comparado la farmacocinética y el resto de las características, como seguridad y dosis, entre los dos contrastes extracelulares más utilizados, el gadopentetato de dimeglumina y la gadodiamida⁶¹. La inyección de gadodiamida tiene menos efectos sobre la función cardiovascular y hemodinámica que el Gd-DTPA. Igualmente, muestra menor alteración sobre la fragilidad eritrocitaria y la presión arterial. Estos efectos pueden atribuirse, al menos en parte, a la menor osmolalidad del Gd-DTPA-BMA.

	Magnevist	Omniscan	Dotarem	ProHance	MultiHance
Fabricante	Schering	Amersham	Guerbet	Bracco	Bracco
Sustancia	Gadopentetato dimeglumina Gd-DTPA	Gadodiamida Gd-DTPA-BMA	Meglumina gadoterato Gd-DOTA	Gadoteridol Gd-HP-DO3A	Gadobenato dimeglumina Gd-BOPTA
No iónico / iónico	Iónico	No iónico	Iónico	No iónico	Iónico
Estructura	Lineal	Lineal	Macrocíclica	Macrocíclica	Lineal
Toxicidad aguda (DL₅₀) (iv en ratones) (mmol/kg)	9	34	11	12	5-9
Osmolaridad (mOsm/kgH₂O)	1940	780	1350	630	1970
Viscosidad a 20°C (mPa*s)	4,9	2,8	3,2	2,0	5,3
Relajatividad en 0,15M NaCl a 37°C (20MHz, mM¹s⁻¹)	3,8	3,9 (en agua)	3,5	3,7	4,4
Constante de estabilidad termodinámica (Log K_{term})	22,2	16,8	25,6	23,8	18,4
Dosis (mmol/kg)	0,1 – 0,3	0,1 – 0,3	0,1 – 0,3	0,1 – 0,2	0,05
Contraindicado en insuficiencia renal	No	No	No	Sí	Sí

1.2.3. Agentes de contraste tejido-específicos.

La rápida extravasación extravascular de los medios de contraste extracelulares una vez inyectados en el sistema circulatorio conlleva un aumento transitorio, pero inespecífico, de la intensidad de señal en el parénquima de los órganos, como por ejemplo en el hígado y en el bazo. Como veremos más adelante, la fase de perfusión precoz que se consigue con el estudio dinámico con este tipo de contrastes permite la caracterización de las lesiones focales hepáticas. En ocasiones, el aumento difuso de la señal en el hígado enmascara la presencia de tumores hepáticos. Para aumentar la detección de las lesiones hepáticas, se han desarrollado contrastes más específicos. Aunque este tipo de contrastes no se han utilizado para el presente trabajo, vamos a exponerlos a continuación dada su importancia en el manejo de pacientes con sospecha de lesiones focales hepáticas. Asimismo, en determinados contextos clínicos se utilizan en combinación con los agentes de contraste extracelulares, comentados en el punto anterior.

Para mejorar la detección de las lesiones hepáticas se han elaborado dos grupos de contrastes: hepatobiliares (paramagnéticos), captados por los hepatocitos y con acción predominantemente T1, y los específicos del sistema retículo endotelial (SRE), fagocitados por las células de este sistema y actuando como agentes de contraste preponderantemente T2. Ambos tienen en común la especificidad por el tejido hepático, cada uno dirigido hacia un componente celular del mismo. De este modo, los tejidos que no tienen un origen hepático, como las metástasis, no presentan captación, aumentando de forma considerable el contraste con el tejido hepático de su alrededor. En el caso de los denominados contrastes “positivos”, con efecto T1 que aumentan la intensidad del hígado, las metástasis aparecen hipointensas. Por el contrario, al utilizar contrastes “negativos” con efecto T2, éstas se muestran hiperintensas, sobre un fondo hepático hipointenso. En las lesiones de origen hepático, la captación del contraste depende del número e integridad funcional de los hepatocitos o de las células del SRE. La diferente captación de las lesiones también ayuda en su caracterización. En general, todos los medios de contraste

hepato-específicos mejoran la detección de las lesiones hepáticas en aproximadamente un 20%.

1.2.3.1. Agentes de contraste hepatobiliares.

En la actualidad hay disponibles tres agentes de contraste hepatobiliares: Mangafodipir (Mn-DPDP) (Teslascan[®]), Gadobenato (Gadolinio-BOPTA) (MultiHance[®]) y Gd-EOB-DTPA (Eovist[®]). Los dos últimos son derivados químicos del gadopentetato de dimeglumina, en los que una parte lipofílica reemplaza a un grupo carboxilo. Este cambio químico posibilita la captación del contraste por los hepatocitos gracias a un sistema de transporte aniónico, la unión intracelular a las proteínas transportadoras y, finalmente, la secreción al sistema biliar. Hay una parte del medio de contraste que no es eliminado por la vía biliar, realizándolo por excreción renal, al igual que los agentes de contraste extracelulares.

El Mangafodipir (Mn-DPDP) es un quelato del Mn^{2+} . Después de una disociación *in vivo* del complejo Mn-DPDP, en Mn^{2+} libre y DPDP, el Mn^{2+} libre es captado por los hepatocitos y el DPDP experimenta una transmetilación con Zn^{2+} . Parte de los complejos no disociados del Mn-DPDP son captados por los hepatocitos mediante otro mecanismo específico de transporte, sufriendo una disociación intracelular. El DPDP y los complejos restantes no disociados de Mn-DPDP son eliminados por el riñón en 24 horas. Sin embargo, el Mn^{2+} libre permanece en el organismo durante varios días, acumulándose en el hígado y, en menor medida, en el páncreas, mucosa gástrica, glándulas adrenales y algunas estructuras intracerebrales, antes de que sea eliminado por las vías biliar o renal.

La dosis aprobada en los ensayos clínicos iniciales fue de 5 $\mu\text{mol/kg}$, inyectada lentamente en 15-20 minutos. Artículos posteriores evalúan la utilidad y seguridad de otras dosis y esquemas de administración, tanto en estudios con animales como en pacientes y voluntarios, validando su uso mediante la administración en bolo intravenoso^{62,63,64}. El tiempo de espera óptimo para la obtención de las imágenes es de 15-30 minutos tras finalizar la administración

del contraste. En ocasiones, se pueden adquirir imágenes tardías sobre las 4 horas para ayudar en la caracterización lesional.

La presencia y patrones de captación del Mn-DPDP en las imágenes de RM permiten la diferenciación entre tumores hepatocelulares y no-hepatocelulares⁶⁵. Igualmente, su captación hepática es útil en pacientes cirróticos, variando el grado de realce en función de la cantidad de necrosis hepática⁶⁶. El grado de captación de los hepatocarcinomas se correlaciona con el grado de diferenciación histológica de los mismos⁶⁷. Las lesiones bien diferenciadas presentan, de forma significativa, mayor captación de contraste que las pobremente diferenciadas.

El gadobenato (Gd-BOPTA), a diferencia del Mn-DPDP, se puede utilizar en estudios dinámicos de RM, con una inyección rápida de 0,1µmol/kg. Por el contrario, debido a su baja captación por parte de los hepatocitos (2-6%), es necesario obtener imágenes tardías (60-120 minutos) para que la cantidad de contraste en el hígado produzca un aumento de la intensidad en T1 comparable al Mn-DPDP^{68,69}.

El Gd-EOB-DTPA también permite la realización de estudios dinámicos con RM, mediante dosis entre 3µmol/kg y 50µmol/kg, recomendándose una dosis de 25µmol/kg. Con esta dosis se obtienen imágenes adecuadas, tanto en la fase dinámica como en la de captación hepatobiliar. El tiempo óptimo para la adquisición de las imágenes en la fase hepatobiliar es de 15 a 20 minutos tras la administración del contraste, pero se puede retrasar hasta los 120 minutos⁷⁰. En diferentes estudios realizados se concluye que este contraste mejora de forma significativa la relación contraste/ruido entre el tejido hepático normal y el tejido tumoral, aumentando la detección de las lesiones^{71,72}.

1.2.3.2. Agentes de contraste específicos del Sistema Retículo Endotelial.

Los óxidos de hierro superparamagnéticos (*superparamagnetic iron oxide*; SPIO) son pequeñas partículas de cristales de óxido de hierro rodeadas por

agentes estabilizantes como el manitol, el citrato o el dextrano. Este recubrimiento evita la agregación *in vivo* de las partículas, aumentando la tolerancia cardiovascular. El AMI-25 (Endorem[®]) tiene un diámetro hidrodinámico de 150 nm y utiliza el dextrano como cubierta de las partículas férricas. Otro compuesto de este grupo, el SH U 555 A (Resovist[®]), emplea partículas más pequeñas, de 60 nm, recubiertas con carboxidextranos de bajo peso molecular. Estos contrastes producen una pérdida significativa de señal en las imágenes potenciadas en T2 debido al acortamiento del tiempo de relajación T2.

Este tipo de contraste es captado por las células del Sistema Retículo Endotelial (SRE), principalmente fagocitado por las células hepáticas de Kupffer, pero también en el bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. Esta captación específica permite la “visualización” de la actividad fagocitaria. La vida media plasmática previa a la fagocitosis es bifásica. Hay una rápida captación de las partículas de mayor tamaño, con una vida media de 5 minutos, y una captación más lenta de las partículas más pequeñas, con una vida media de 2-3 horas. Tras la fagocitosis el hierro entra a formar parte del *pool* fisiológico de hierro y de su respectivo metabolismo fisiológico.

El óxido de hierro AMI-25 se administra por vía intravenosa a una concentración 0,2 mmol Fe/ml (11,2 mg de Fe/ml) y a una dosis de 15 μ mol/kg (0,75 ml/10 kg). Esta dosis se diluye en 100 ml de una solución glucosada al 5% y se administra, a través de un filtro específico, durante 30 minutos, mediante un protocolo de infusión bifásico. Las imágenes poscontraste se pueden obtener entre 30 minutos y 3 horas tras el comienzo de su inyección. El SH U 555 A se administra por vía intravenosa en forma de bolo, permitiendo obtener imágenes dinámicas. La dosis clínica es de 0,9 ml, para pacientes entre 35 y 60 kg, y 1,4 ml, para pacientes con más de 60 kg (6-11 μ mol Fe/kg).

Los efectos adversos aparecidos en los ensayos clínicos con AMI-25 varían entre el 10% y 15%, siendo uno de los más frecuentes la lumbalgia, con una frecuencia del 4%. Su etiología es desconocida y los síntomas desaparecen al reducir la velocidad de administración^{73,74}. Los efectos sobre el sistema

cardiovascular, que aparecieron en las fases iniciales de los ensayos clínicos con la administración en bolo del contraste, desaparecen al inyectarlo lentamente. El SH U 555 no presenta estos efectos, aunque se administre rápidamente⁷⁵. La incidencia global de efectos adversos es del 9%, siendo infrecuente la aparición de lumbalgia (0,5%), que cuando se manifiesta es de baja intensidad.

1.3. *Perfusión hepática.*

El conocimiento detallado de la vascularización hepática, tanto del tejido hepático sano como de los tumores que pueden desarrollarse en su seno, es de suma importancia para comprender el comportamiento en las imágenes de RM tras la administración de contrastes intravenosos. No sólo ayudará en la caracterización tumoral, ya que la biodistribución intratumoral del contraste expresará su composición interna, sino que evitará falsos diagnósticos (pseudotumores) producidos por alteraciones en la perfusión del hígado⁷⁶.

La hemodinámica del flujo sanguíneo en el hígado puede evaluarse con diferentes técnicas de diagnóstico por la imagen. Las variantes vasculares, así como las alteraciones patológicas de dicha vascularización, pueden influir en la apariencia del hígado, tanto en las imágenes previas a la administración de contraste intravenoso como en los estudios dinámicos tras su administración. La aparición de los nuevos equipos de TC y RM permiten la realización de estudios dinámicos de todo el hígado, en varias fases, tras la administración del contraste intravenoso. En las imágenes obtenidas pueden visualizarse cambios ocasionados por alteraciones del flujo sanguíneo con gran frecuencia, especialmente en las fases iniciales. Por este motivo, vamos a describir la fisiopatología de la vascularización hepática y su expresión en los estudios radiológicos.

1.3.1. Fisiología y fisiopatología de la vascularización hepática.

El hígado es el único órgano que tiene un aporte sanguíneo doble, a través de la vena porta y de la arteria hepática. El conocimiento de la comunicación entre ambos sistemas vasculares es esencial para comprender la fisiología y la fisiopatología de la irrigación hepática. Hay varios sistemas de comunicación entre ambos vasos, que incluyen rutas transinusoidal, transvasal y transplexal⁷⁷; el sistema más prominente es el plexo peribiliar (ruta transplexal). Este último juega un importante papel cuando la vena porta está comprometida por cualquier tipo de patología.

El sistema portal es el que presenta menor número de variantes, sirviendo como referencia estándar para determinar la anatomía segmentaria del hígado. Por el contrario, el aporte arterial hepático puede suplirse por otras arterias próximas, como la arteria frénica inferior derecha. Igualmente, la presencia de un tumor hepático hipervascular conlleva un aporte vascular parasitario. También hay aportes venosos sistémicos para el parénquima hepático (p.ej.: venas parabiliares, vena cística o vena gástrica aberrante), especialmente en la región subcapsular, tanto en condiciones normales como en estados patológicos. Las venas hepáticas presentan variantes y accesorias, como la vena hepática inferior derecha, así como venas hepáticas cortas procedentes del lóbulo caudado y de las venas hepáticas superficiales próximas a la cúpula diafragmática.

El compromiso de vasos hepáticos individuales produce, inmediatamente, varios cambios en el flujo sanguíneo vascular de su alrededor, debido a las relaciones mencionadas anteriormente. Una disminución en el flujo portal induce un aumento del flujo en la arteria hepática. Por el contrario, una disminución en el flujo de la arteria hepática no ocasiona un aumento del flujo portal⁷⁸. Este aumento compensatorio en el flujo de la arteria hepática también se ha puesto de manifiesto mediante TC dinámico⁷⁹. En los casos de obstrucción o compresión de la vena porta, el aumento del flujo sanguíneo de la arteria hepática ocurre principalmente a través del plexo peribiliar. Esto puede ocurrir por una obstrucción tumoral de la vena porta, por trombosis venosa, por

compresión extrínseca de tumores hepáticos o extrahepáticos, ligaduras quirúrgicas o *shunts* arterio-portales.

La obstrucción del flujo en un vaso arterial principal hepático supone nuevas rutas del flujo, ya que las arterias hepáticas comunican unas con otras en su porción central. En la fase arterial de un TC dinámico se puede identificar un retraso del flujo arterial a un área obstruida, manifestándose como diferencias de atenuación transitorias⁸⁰. Sin embargo, una obstrucción aguda del flujo de una arteria periférica no ocasiona ningún cambio del flujo portal en las técnicas de imagen (Doppler, TC o RM).

La oclusión aguda de la vena hepática ocasiona una inversión del sentido del flujo portal, en vez de aportar sangre al hígado, facilitando su drenaje. Secundariamente a la disminución del aporte sanguíneo portal se produce un aumento compensatorio en el flujo de la arteria hepática. Los tumores hepáticos y los tumores adrenales derechos grandes pueden obstruir las venas hepáticas y la vena hepática inferior derecha. En estos casos, el estudio dinámico demuestra una captación hepática prominente en la distribución anatómica que corresponde al área del drenaje venoso obstruido⁸¹.

Si la vena porta se obstruye en su tronco se desarrollan gradualmente múltiples colaterales; a este proceso se le denomina cavernomatosis portal. En estos casos, la zona central del hígado estará bien profundida por la sangre venosa portal, pero la región periférica recibirá menos flujo. En el TC-portografía la zona central aparecerá con una captación prominente, mientras que en la fase arterial de un TC dinámico, el aumento de captación aparecerá en la región periférica del hígado, debido al incremento del aporte por el sistema arterial⁸².

1.3.2. Vascularización tumoral y secuencias dinámicas.

En general, los tumores hepáticos reciben su aporte sanguíneo a través de la arteria hepática. La excepción más relevante se da en la periferia de las metástasis, los hepatocarcinomas sin cápsula y otras lesiones nodulares que se desarrollan en el hígado cirrótico⁸³.

Al administrar un medio de contraste, generalmente en la vena cubital, los tumores hepáticos muestran un aumento de su atenuación, principalmente en la fase de predominio arterial. Algunos tumores realzan su densidad en fases tardías y de forma prolongada⁸⁴. Los parámetros fundamentales en un estudio dinámico con contraste intravenoso son la velocidad de inyección, el volumen total del agente de contraste y el retardo para empezar el estudio desde el inicio de la inyección. Esto es válido tanto para las imágenes obtenidas con TC dinámico como para las estudiadas con RM dinámica. La RM dinámica es superior al TC dinámico para el análisis farmacocinético temporal, debido a que es más sensible para detectar realces de contraste y a que el bolo de contraste puede administrarse en un período de tiempo más corto, porque el volumen suministrado es de 5 a 7 veces inferior. El agente de contraste llega al hígado a través de la arteria hepática y de la vena porta. Los medios de contraste no específicos, extracelulares, como hemos descrito en el punto 1.2.2, se distribuyen en el espacio vascular y en el intersticial. En la fase de predominio arterial, el contraste simplemente refleja sus propiedades hemodinámicas, pero en la fase tardía el espacio intersticial puede jugar un papel más importante en el realce de la intensidad de señal.

Las imágenes con contraste intravenoso se reconocen visualmente por el contraste entre el tumor hepático y el parénquima de alrededor. El análisis cuantitativo de su farmacocinética se realiza calculando las unidades Hounsfield (UH) en el TC o la intensidad de señal relativa en la RM, en la región de interés del tumor. De esta forma, se pueden calcular curvas de atenuación-tiempo de los tumores hepáticos frente al parénquima sano con TC dinámico⁸⁵. Con esta metodología se han descrito diferentes tipos de curvas: rápido aumento de captación con descenso gradual, rápido aumento con rápido descenso, sin cambios durante el estudio dinámico, rápido descenso y ascenso gradual, y rápido descenso inicial con incremento lento pero mantenido, resultando en captación positiva minutos después de la administración del contraste^{84,86}. Estos tipos de captación fueron estudiados con RM dinámica y comparados con los hallazgos de microangiografía e histología en tumores hepáticos inducidos experimentalmente^{87,88}. Así, los tumores hipervasculares presentaron dos tipos

de curvas de captación-tiempo; las lesiones con lagos vasculares mostraban un pico temprano de captación seguido por una captación prolongada, y los tumores con abundantes vasos experimentaban también un pico precoz, pero un rápido descenso, similar al del parénquima hepático. Por el contrario, los tumores hipovasculares captaban contraste de forma lenta, pero progresiva. Las neoplasias necróticas, o con pocos vasos, exhibían escasa captación. El mecanismo de captación en las lesiones hipervasculares es debido al proceso de perfusión, mientras que la captación lenta y progresiva de los tumores hipovasculares es por difusión.

La captación portal, que comienza tras la fase arterial, significa que el medio de contraste llega a través de la vena porta o que la captación es ocasionada principalmente por el propio agente de contraste en el espacio intersticial (difusión). La duración prolongada de la captación refleja un flujo sanguíneo lento en el espacio vascular (como en los hemangiomas cavernosos), un espacio vascular extremadamente grande (vasos anormalmente dilatados) o la presencia del agente de contraste en el espacio intersticial y en el tejido fibroso. Los tumores hepáticos pueden caracterizarse con ayuda de estas curvas de captación-tiempo, así como conociendo la localización espacial y la forma del área de dicha captación (periférica, central o difusa). Para un correcto estudio dinámico de las lesiones focales hepáticas hay que analizar sus características espaciales y temporales.

El drenaje venoso de los tumores hepáticos es variable. Algunos autores afirman que las venas portales actúan de venas de drenaje en el hepatocarcinoma. También se ha descrito que la vena de drenaje de los hepatocarcinomas bien diferenciados es la vena hepática.

1.3.3. Alteraciones hepáticas relacionadas con su vascularización.

Hay que reconocer determinadas entidades que están ocasionadas por alteraciones en la vascularización hepática y que pueden simular patología en los estudios dinámicos con TC o RM. Estas imágenes pueden aparecer tanto en

las imágenes sin contraste como en el resto de imágenes de los estudios dinámicos.

Una de las entidades que puede simular lesiones focales en las imágenes previas a la administración del contraste es la esteatosis hepática. Las áreas respetadas por esta infiltración grasa pueden aparentar tumores hepáticos, visualizándose con mayor frecuencia alrededor de la vesícula biliar y en la vertiente dorsomedial del lóbulo hepático izquierdo. En estas localizaciones, las venas sistémicas (p.ej.: vena cística y vena gástrica derecha aberrante) pueden irrigar el parénquima, en lugar de la vena porta. Como regla general, si no hay flujo portal en un hígado graso, no hay depósito de grasa en el parénquima irrigado por dicho vaso⁸⁹. Esta última afirmación se pone de manifiesto alrededor de tumores con *shunt* arterio-portal en el seno de una esteatosis, donde se observa un área respetada de dicha infiltración grasa, de distribución segmentaria. Por el contrario, en un hígado no graso, una disminución del flujo sanguíneo portal induce esteatosis. Los depósitos focales de grasa sobre un hígado no esteatótico también pueden simular lesiones focales neoplásicas, pero parece que no hay una relación obvia con alteraciones del flujo vascular, ya que estos depósitos pueden ser irregulares y múltiples.

Los compromisos del flujo sanguíneo de las venas porta o hepática conllevan diferencias en la atenuación e intensidad. El área hepática afectada por una obstrucción venosa aumenta su contenido en agua, apareciendo hiperintensa en las imágenes potenciadas en T2 y, con menor frecuencia, hipointensa en las T1. Una hiperintensidad en T2 con forma de cuña indica un compromiso venoso intrahepático, que puede estar ocasionado por un tumor⁹⁰. El aumento compensatorio en el flujo arterial hepático no llega a sustituir el déficit portal, de tal forma que el área afectada disminuye de tamaño con el tiempo, apareciendo fibrosis en el seno del colapso.

En los casos de obstrucción del tronco principal de la vena porta la zona periférica del hígado se atrofia, mientras que la zona central, que incluye la

mayor parte del lóbulo caudado y del segmento lateral, experimenta una hipertrofia compensadora.

En las imágenes con contraste intravenoso también pueden aparecer una serie de imágenes pseudotumorales que son consecuencia de alteraciones vasculares. En el TC-portografía los defectos de perfusión relacionados con la ausencia de flujo venoso portal o hepático, generalmente aparecen con forma de cuña. Estas imágenes cuneiformes pueden aparecer, asimismo, en tumores que ocasionan compromiso vascular, ya sea por compresión venosa, invasión vascular o *shunt* arterio-portal. Los trombos tumorales o *shunt* arterio-portales suelen producir una imagen en forma de cuña, mientras que la compresión vascular conlleva imágenes en forma de abanico. El aporte sanguíneo a partir de venas sistémicas también produce imágenes en forma de cuña y, con menor frecuencia, defectos de perfusión redondeados. Para sospechar este origen vascular es útil analizar su localización, ya que estos defectos suelen presentarse en el borde dorso-medial del segmento medial, en los segmentos medial y antero-inferior alrededor de la vesícula biliar, y en la región ventromedial del segmento medial. La presencia de flujo laminar en la vena porta se ha descrito como causa de áreas hipodensas en forma de cuña, múltiples o aisladas^{91,92}.

En las imágenes obtenidas mediante TC-arteriografía las áreas que aparecen como defectos de perfusión en el TC-portografía generalmente lo hacen como zonas de hiperatenuación, demostrando que el flujo arterial está indemne. Como excepciones podemos citar el aporte venoso sistémico, el reemplazamiento de la arteria hepática, el aporte arterial parasitario y el denominado flujo laminar⁹³.

Las pseudolesiones hepáticas ocasionadas por alteraciones del flujo vascular se localizan frecuentemente en la periferia, pero ocasionalmente, en el interior del parénquima, alejadas de la superficie capsular. Habitualmente, tienen forma de cuña, pero pueden adoptar una morfología redondeada, simulando tumores hepáticos. Las imágenes periféricas en forma de cuña son indicativas

de obstrucciones venosas o *shunt* arterio-portal, independientemente de su causa. Las imágenes redondeadas pueden situarse adyacentes a las que tienen forma de cuña, debido a su relación tridimensional en la sección de TC. Además, las lesiones redondeadas pueden deberse a la presencia de venas portales o hepáticas que no alcanzan la cápsula hepática. Es importante reconocer la forma tridimensional de la lesión, ya sea con TC helicoidal o RM, para diferenciar estas imágenes de origen vascular de los tumores hepáticos.

En los estudios dinámicos con contraste intravenoso el compromiso de la vena porta o hepática puede demostrarse como una diferencia de atenuación transitoria en el hígado, de distribución anatómica, en la fase de predominio arterial de un estudio dinámico con TC o RM⁹⁴. Hay otras entidades que pueden ocasionar este mismo hallazgo, como las áreas de hipodensidad adyacentes a tumores hipervasculares –fenómeno de robo–, la hiperdensidad alrededor de tumores hipervasculares –drenaje de la sangre procedente del tumor–, el área hiperintensa o hiperdensa en relación con el aporte venoso sistémico –por retorno más rápido por la vena sistémica que por la vena porta– o hiperemia (p.ej.: abscesos, colangitis).

1.4. Diagnóstico diferencial de las lesiones focales hepáticas.

El diagnóstico y la caracterización de las lesiones focales hepáticas ha cambiado de una forma drástica desde la aparición de la RM. Actualmente, se considera como la segunda técnica de imagen electiva, después de la ecografía, en la caracterización de las lesiones hepáticas sólidas y en el manejo de las lesiones hepáticas que aparecen en pacientes con cirrosis hepática. También es de utilidad en pacientes con metástasis hepáticas, para conocer el número y la localización exacta de las lesiones, así como su naturaleza. En estos casos se practica después de la tomografía axial computarizada (TC) y antes del TC-portografía (portografía arterial mediante TC).

La tasa de detección de lesiones focales hepáticas con RM depende del tamaño y de la naturaleza de la lesión, así como de la técnica empleada. De esta forma, hay lesiones que poseen un gran contraste con el hígado que las rodea, como el hemangioma hepático que denota una marcada hiperintensidad de señal en las imágenes potenciadas en T2, visualizándose con facilidad, incluso si su tamaño es muy pequeño. Sin embargo, otras lesiones, como los carcinomas hepatocelulares pequeños o las metástasis con escaso diámetro, son difíciles de demostrar con RM, debido al bajo contraste que presentan respecto al parénquima hepático adyacente.

La detección de las lesiones hepáticas malignas ha mejorado con el uso de medios de contraste. Para ello se han desarrollado agentes positivos y negativos, sin una clara diferencia en la detectabilidad lesional. Se ha usado la combinación de agentes de contraste extracelulares de bajo peso molecular derivados del Gd y secuencias dinámicas multicorte para cubrir todo el hígado en las fases arterial, portal e intersticial tardía¹⁶. Asimismo, se han utilizado agentes de contraste específicos dirigidos a los hepatocitos (Mn-DPDP, Gd-BOPTA, Gd-EOB-DTPA) o al sistema retículo-endotelial (SPIO, USPIO). Estos pueden demostrar la captación del mismo en los tumores de origen hepatocelular o en aquellos con macrófagos en su interior, con una alta sensibilidad y especificidad (ver sección 1.2).

La caracterización por RM de las lesiones hepáticas es importante en la práctica clínica. Una vez detectada una o varias lesiones, su caracterización depende de la interpretación clínica de los resultados obtenidos con diferentes técnicas, que incluyen las exploraciones de diagnóstico por la imagen (ecografía, TC y RM, sin y con agentes de contraste), pruebas de laboratorio (marcadores tumorales, *tests* de función hepática) y los hallazgos clínicos (síntomas y signos físicos relacionados con la presencia de una masa hepática o enfermedad hepática difusa). Uniendo estos resultados a la experiencia del radiólogo se pueden evitar biopsias y citologías innecesarias, disminuyendo la tasa de errores citológicos, confirmar algunos diagnósticos y dirigir el procedimiento terapéutico.

La información que se obtiene con un estudio de RM es variada. Así, se pueden valorar las características de intensidad de señal de la lesión en las diferentes imágenes (potenciadas en T1, DP, T2, supresión grasa y oposición de fase), la morfología lesional (expansiva o invasiva), el patrón de crecimiento mediante la evidencia de cápsula tumoral o edema periférico, así como la arquitectura interna (homogénea o heterogénea: cicatrices, necrosis y septos). El uso de agentes de contraste extracelulares permite el análisis de la perfusión tumoral, mediante la evaluación de los diferentes patrones de captación tras la administración rápida en bolo, mejorando la especificidad en el diagnóstico^{95,96,97,98,99}.

Combinando de una forma racional las distintas informaciones descritas es posible caracterizar la mayoría de lesiones focales mayores de 1 cm. Aunque su utilidad es limitada en la caracterización de lesiones más pequeñas, los hemangiomas y quistes son fácilmente demostrados, independientemente de su tamaño, por lo que hay que considerar a la RM en el algoritmo diagnóstico de lesiones hepáticas en pacientes oncológicos, aunque estas sean inferiores a 1 cm de diámetro.

La mayoría de lesiones benignas pueden ser caracterizadas con precisión sin la necesidad de obtener ninguna muestra de tejido para su análisis. Sin embargo, los tumores malignos y las lesiones precancerosas se benefician del análisis histológico, especialmente para una correcta subclasificación tumoral y valoración pronóstica. En éstos pacientes debería de practicarse la biopsia de la lesión hepática solamente si se espera que su resultado pueda alterar la decisión terapéutica¹⁰⁰.

A continuación, vamos a describir la apariencia, especialmente en RM, de los tumores hepáticos más frecuentes y su diagnóstico diferencial, englobándolos en tres grandes grupos: lesiones benignas, lesiones benignas con potencial maligno y lesiones malignas.

1.4.1. Lesiones benignas.

La mayoría de los tumores benignos son hallazgos incidentales y no producen síntomas, descubriéndose en las técnicas de imagen realizadas por otros motivos. Por lo tanto, deberían de ser diagnosticados de forma precisa sin recurrir a técnicas cruentas.

1.4.1.1. Quiste hepático simple.

Son tumores hepáticos avasculares, con morfología redondeada y márgenes muy bien definidos, que se comportan marcadamente hipointensos en las secuencias potenciadas en T1 e hiperintensos en las secuencias potenciadas en T2. Su intensidad de señal en las secuencias potenciadas en DP es variable, dependiendo de los parámetros técnicos usados y de su contenido líquido. Estos tumores no acumulan agentes de contraste tejido-específicos.

El diagnóstico definitivo puede obtenerse mediante la combinación de los hallazgos de RM (lesión avascular, altamente hipointensa en T1 e hiperintensa en T2) y la información proporcionada por sus características en la ecografía o en el TC.

Hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras lesiones quísticas como las metástasis quísticas (de carcinoma mucinoso, carcinoide y sarcomas), abscesos, hamartoma mesenquimal, cistoadenomas y hematomas subagudos¹⁰¹. La presencia de pared con captación de contraste, septos, crecimientos papilares y edema descartan la posibilidad de quiste simple. Los quistes hidatídicos, como veremos a continuación, tienen cápsula periférica (periquística), estructura que se representa hipointensa, tanto en las imágenes potenciadas en T1 como en T2, y que muestra un aumento de intensidad tras la administración de Gd-DTPA¹⁰². Otros hallazgos que los diferencian de los quistes simples son la presencia de vesículas hijas, más hipointensas que la matriz en T1 y T2, así como el colapso de la membrana germinal, hipointensa, en el interior del quiste. Algunos hepatocarcinomas hipovasculares pueden simular quistes en RM, aunque normalmente tienen una pseudocápsula y captan

algo de contraste. El manejo apropiado de estas neoplasias quísticas reside en los hallazgos patológicos.

Generalmente, los quistes hepáticos simples no requieren tratamiento, aunque los sintomáticos pueden tratarse con técnicas mínimamente invasivas, ya sea con drenaje y esclerosis percutánea o con cirugía laparoscópica.

1.4.1.2. Quiste hidatídico.

Los quistes hidatídicos hepáticos están formados por una membrana laminar acelular que está tapizada por epitelio germinal. Tienen una cápsula periférica, denominada periquística, que, como se ha mencionado, es hipointensa tanto en las imágenes potenciadas en T1 como en T2. Esta cápsula se origina como respuesta del parénquima hepático al quiste parasitario, y está formada por fibroblastos, células gigantes, eosinófilos y parénquima comprimido¹⁰³. Este anillo periférico también se ha descrito en abscesos amebianos, hepatocarcinomas y hematomas^{104,105}. Tras la administración intravenosa de un quelato de Gd, la periquística capta en las fases tardías. Otro hallazgo orientativo hacia el diagnóstico de quiste hidatídico es la presencia de vesículas hijas, más hipointensas que la matriz en las imágenes T1 y T2, a veces asociadas con el colapso de la membrana germinal hipointensa. Debido a su alto contenido líquido su interior es hipointenso en las imágenes potenciadas en T1 y muy hiperintensos en las potenciadas en T2. La calcificación parcial o completa de un quiste hidatídico aparece hipointensa en todas las secuencias de RM.

La complicación más frecuente de un quiste hidatídico es su rotura, que puede ocurrir entre el 50% y 90% de casos. Se debe a la degeneración de las membranas parasitarias, ya sea por envejecimiento, reacciones químicas o mecanismo de defensa del huésped. Puede ser una rotura contenida, comunicante o directa. La rotura de la membrana en el interior del quiste aparece en RM como imágenes lineales hipointensas en T2¹⁰².

1.4.1.3. Absceso.

Los abscesos hepáticos pueden ser de origen bacteriano (p.ej.: *Escherichia Coli*, *Streptococo* o *Estafilococo Aureus*), amebiano (*Entamoeba histolítica*) o fúngico (Cándida). Los de origen bacteriano son los más frecuentes en los países desarrollados. La ruta de infección puede proceder de la vía biliar, del sistema portal, diseminación directa de órganos contiguos (colecistitis, úlcera péptica), traumatismo abdominal directo o por vía arterial. Con relativa frecuencia son múltiples (50-67%).

El cuadro clínico suele consistir en fiebre y leucocitosis, detectándose con ecografía o TC, dentro del protocolo diagnóstico de fiebre de origen desconocido. Cuando debutan clínicamente suelen encontrarse en un estadio crónico, apareciendo en ecografía, generalmente, como lesiones hipocóicas con pared visible (delgada o gruesa). En su interior se pueden ver ecos, por la presencia de *debris*, niveles líquido-líquido y aire, con su apariencia hiperrefringente¹⁰⁶. Estas lesiones focales, en el TC, son hipodensas, uni o multiloculadas. Tras la administración de contraste suelen presentar forma de “doble diana”, con un área central hipodensa rodeada de un anillo hipercaptante y, por fuera de este, una zona hipodensa que representa edema perilesional. La presencia de gas es menor que en los abscesos abdominales extrahepáticos (7-21%)¹⁰⁷. Pueden visualizarse pequeños abscesos en forma de racimo, que con el tiempo se unen para formar una sola lesión¹⁰⁸. En RM los abscesos aparecen hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, visualizándose en ocasiones septos internos uniformes, sin nodularidad. La presencia de aire se identifica con vacío de señal en la porción no-declive de la lesión. Tras la administración de un quelato de Gd, se ha descrito intensa captación en la pared del absceso en las fases iniciales del estudio dinámico, que persiste hasta las fases tardías¹⁰⁹. El tejido hepático perilesional también muestra captación de contraste en las fases iniciales.

El diagnóstico diferencial con TC y RM de estas lesiones hay que hacerlo con lesiones encapsuladas, como hepatocarcinoma, quiste hidatídico y hematoma.

1.4.1.4. Hemangioma.

Los hemangiomas hepáticos son lesiones benignas consistentes en espacios vasculares rellenos de sangre. Su prevalencia en la población general es alta y normalmente no ocasionan manifestaciones clínicas, aunque los hemangiomas gigantes pueden hacerlo. Sus límites están bien definidos, con contornos suaves en las lesiones pequeñas y lobulados en las de mayor diámetro. Estos tumores carecen de cápsula, si bien las lesiones gigantes pueden tener una pequeña cápsula fibrosa compuesta por parénquima hepático comprimido.

Estas lesiones aparecen hipointensas en las secuencias potenciadas en T1, hiperintensas en DP y marcadamente hiperintensas en T2. La hiperintensidad en secuencias altamente potenciadas en T2 aumenta al incrementar el tiempo de eco, hecho relacionado principalmente con el tamaño de sus espacios vasculares¹¹⁰. Los grandes hemangiomas pueden ser heterogéneos con tractos internos fibrosos, que aparecen hipointensos en T2, cicatrices vasculares o necrosis, que se demuestran como imágenes hiperintensas en T2. El aspecto en RM de los subtipos histológicos capilar y cavernoso es similar en ambos.

La mayoría de los hemangiomas presentan una acumulación marcada y progresiva de los agentes de contraste extracelulares, siendo hiperintensos respecto al parénquima hepático adyacente en las imágenes obtenidas en la fase intersticial tardía. Se han descrito grandes diferencias en cuanto a la velocidad de captación, comenzando a captar en la fase arterial, fase portal o en las imágenes más tardías, en fase intersticial⁹⁹. La captación se inicia frecuentemente en la periferia de la lesión, con una morfología globular, rellenándose posteriormente toda o la mayor parte de la misma¹¹¹. Este patrón está influenciado por el tipo de vasos nutrientes, su circulación interna y la dosis del agente de contraste. Algunos hemangiomas muestran patrones de captación diferentes del mencionado, con una acumulación tenue y lentamente progresiva del contraste, captando en las imágenes muy tardías, incluso hasta 1 hora tras la administración del contraste, o pueden mostrar un patrón de captación

hipervasculares, predominantemente arterial, con disminución de su intensidad en la fase intersticial tardía. La patogenia de este último tipo de captación parece deberse a la presencia de *shunts* arterio-portales¹¹².

La estructura de espacios vasculares de los hemangiomas conlleva una retención vascular prolongada. Este hecho hace que se observe una acumulación de contrastes compuestos por partículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPIO)¹¹³. Por el contrario los hemangiomas al no estar formados por hepatocitos no experimentan acúmulo significativo de contrastes específicos hepatobiliares en la fase parenquimatosa tardía⁶⁵.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la combinación de su apariencia típica en las imágenes de RM sin contraste (marcada hiperintensidad en T2) y tras la administración de quelatos de Gd (captación globular, marcada y progresiva), o bien con los hallazgos en la RM sin contraste, asociados a los de la ecografía o el TC con contraste. Los hemangiomas suelen mostrar un volumen estable, pero se han descrito casos con aumento del mismo a lo largo del tiempo debido, probablemente, a su ruptura o a un efecto trófico estrogénico¹¹⁴. La estabilidad de lesiones con características típicas de hemangioma en la ecografía no debe considerarse suficiente para su diagnóstico definitivo, porque otras lesiones con el mismo aspecto ecográfico son estables en el tiempo en cuanto a su volumen (lipomas, hamartomas o lesiones regenerativas).

El diagnóstico diferencial mediante RM debe realizarse con metástasis marcadamente hiperintensas (procedentes de tumores endocrinos, hipervasculares o productores de mucina, y de aquellos con necrosis), hepatocarcinomas (especialmente con diferenciación vascular) y quistes. Las secuencias muy potenciadas en T2, obtenidas principalmente con secuencias rápidas, los estudios dinámicos con quelatos de Gd y los hallazgos en la ecografía, aportan claves importantes para su correcta diferenciación. Ocasionalmente, es necesario practicar una PAAF.

Los hemangiomas no requieren generalmente tratamiento, aunque los hemangiomas grandes sintomáticos pueden ser tratados mediante embolización arterial percutánea o con su exéresis.

1.4.1.5. Hemangioendotelioma infantil.

Es un tumor hepático que generalmente se presenta en pacientes menores de 6 meses. Su estructura remeda a la de los hemangiomas, estando compuesto por canales vasculares que se anastomosan. Sus dimensiones son grandes y aparecen como lesiones únicas o múltiples, que se muestran heterogéneas en las secuencias potenciadas en T1 y marcadamente hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2, con áreas y septos hipointensos debidos a la presencia de hemorragia y fibrosis¹¹⁵. Se observa calcificación en cerca de la mitad de los casos, que pasa desapercibida en las imágenes por RM.

En los estudios dinámicos con contrastes extracelulares demuestran una hipervascularización periférica con relleno progresivo hacia el centro.

Estas lesiones muestran una tendencia a la regresión espontánea, disminuyendo su intensidad de señal en las diferentes secuencias de RM. Si los marcadores serológicos tumorales son negativos –se ha visto un discreto incremento de la α -fetoproteína en algunos casos–, los estudios de imagen son suficientes para evidenciar la regresión tumoral. Si las lesiones son sintomáticas se puede realizar una embolización percutánea.

1.4.1.6. Lipoma/angiomiolipoma.

Generalmente, son tumores compuestos por adipocitos (lipoma) asociados a células musculares lisas y vasos (angiomiolipoma). Pueden presentarse como lesiones solitarias o múltiples. En este último caso se suelen relacionar con la esclerosis tuberosa. Son lesiones redondeadas, con márgenes bien definidos, homogéneas (lipomas)¹¹⁶ o parcialmente compuestas por grasa (angiomiolipomas).

Debido a su composición, la presencia de grasa en las lesiones aparece como focos hipertensos en las secuencias potenciadas en T1, que se representan con muy baja intensidad de señal en la secuencia STIR y en las secuencias con supresión grasa. Las secuencias eco de gradiente con el tiempo de eco en oposición de fase muestran la naturaleza mixta de los angiomiolipomas, debido a que los lipomas, compuestos solamente por grasa, no experimentan disminución de su intensidad de señal en este tipo de secuencias.

La captación de contrastes extracelulares es mínima en los lipomas, siendo marcada y persistente en el componente vascular de los angiomiolipomas. El mielolipoma hepático -tumor hepático muy poco frecuente- es similar al angiomiolipoma, pero hipovascular.

El diagnóstico definitivo de estos tumores se puede hacer tanto con TC como con RM, debido a que ambas técnicas demuestran con gran sensibilidad y especificidad la presencia de grasa. El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con las metástasis del teratoma ovárico y del liposarcoma, que frecuentemente muestran una apariencia agresiva en las diferentes técnicas de imagen, en el contexto de un paciente oncológico. Los adenomas hepáticos y los hepatocarcinomas bien diferenciados pueden mostrar áreas macroscópicas de metamorfosis grasa. La presencia de pseudocápsula en el primero y de enfermedad hepática crónica en el segundo ayudan a su diferenciación.

1.4.1.7. Hiperplasia nodular focal.

La hiperplasia nodular focal es la segunda lesión hepática más frecuente, por detrás del hemangioma. Se presenta en el 3%-5% de la población, siendo más frecuente en mujeres fértiles¹¹⁷. Es una lesión benigna pseudotumoral, resultado de una respuesta hiperplásica a una vascularización anormal. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de hepatocitos normales con un sistema biliar malformado¹¹⁸.

Los hallazgos en la ecografía de estas lesiones son inespecíficos, mientras que el TC puede ser diagnóstico si presenta características típicas, como cicatriz central o hipervascularización uniforme^{119,120}.

En RM, la hiperplasia nodular focal es una lesión bien delimitada, sin cápsula y sin edema periférico. Las lesiones grandes suelen tener vasos de drenaje macroscópicos en su periferia. Son lesiones normalmente homogéneas y con bajo contraste entre éstas y el hígado, menor en el medio campo que en los equipos con alto campo magnético. La presencia de una cicatriz central es característica y se observa, con mayor frecuencia, en los tumores más grandes. Esta cicatriz es hiperintensa a la lesión en las imágenes potenciadas en T2 debido a edema, aunque se han visto algunos casos con cicatrices hipointensas¹²¹.

La hiperplasia nodular focal es normalmente una lesión hipervascular⁹⁵, con un corto, pero intenso, realce arterial homogéneo, haciéndose isointensa al hígado en las fases venosa e intersticial. La cicatriz muestra una captación más tardía que el resto de la lesión, aunque con una progresión variable. En las imágenes obtenidas en la fase intersticial tardía la cicatriz, normalmente, es visible, signo muy útil para su diagnóstico. Debido a que la hiperplasia nodular focal tiene hepatocitos y células retículoendoteliales, estas lesiones acumulan ambos tipos de agentes tejido-específicos^{65,113,122}. Los agentes hepatobiliares acumulan mayor cantidad de contraste en las lesiones hepatocelulares que en el hígado normal, debido a la alteración de la función secretora y excretora biliares de estas células tumorales.

El diagnóstico definitivo puede establecerse con RM en los casos típicos, combinando las imágenes sin contraste (lesión homogénea con pobre contraste respecto al hígado) y tras la administración de contraste (lesión hipervascular con cicatriz central que muestra captación tardía). Los contrastes hepatobiliares y retículoendoteliales pueden mostrar captación en los hepatocitos y en las células de Kupffer, mejorando la precisión del diagnóstico.

Si la confianza diagnóstica es elevada no se requiere ningún tratamiento, salvo evitar la toma de anticonceptivos orales. Si no puede establecerse con claridad y precisión la diferenciación con metástasis, carcinoma o hepatocarcinoma fibrolamelar, situación que ocurre entre el 30 y 40% de los casos, debe practicarse una PAAF o incluso la intervención quirúrgica.

1.4.1.8. Hiperplasia nodular regenerativa.

La hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado es una transformación micronodular difusa del parénquima hepático rodeada de células hepáticas atróficas comprimidas, en ausencia de septos fibrosos entre los nódulos. La ausencia de fibrosis es el rasgo diferencial con la cirrosis hepática. El pequeño tamaño de los nódulos ocasiona que, en la mayoría de los casos, no sean visibles con técnicas de diagnóstico radiológico. Cuando estos nódulos son de mayor tamaño, adquiriendo un aspecto pseudotumoral, pueden verse con ecografía, TC y, a veces, con RM. Su apariencia en RM es variable, pero generalmente son nódulos levemente hiperintensos en densidad protónica o no se identifican. Este hecho, probablemente esté relacionado con su histología, ya que son nódulos regenerativos parecidos a los hepatocitos normales y a las células de Kupffer. Otro dato que apoya esta apariencia en RM, es que tras la administración de contraste se comportan como el resto del parénquima hepático sano, con captación preferente en la fase portal¹²³.

La importancia de conocer esta entidad es que el diagnóstico diferencial hay que establecerlo con lesiones tumorales como el hepatocarcinoma, ya que puede presentarse con hipertensión portal, las metástasis, en pacientes oncológicos, y tumores primarios benignos en pacientes jóvenes asintomáticos.

1.4.2. Lesiones benignas con potencial maligno.

Entre las lesiones benignas y las malignas vamos a describir aquellas lesiones que primariamente son histológicamente benignas, pero que pueden evolucionar y degenerar en lesiones malignas. Entre ellas está el adenoma hepático y ciertas lesiones que aparecen en el hígado con cirrosis. En el apartado de las lesiones del hígado cirrótico, también hemos descrito otro tipo de

lesiones, tumorales o pseudotumorales, que, aunque no tengan un potencial maligno, aparecen con frecuencia en los estudios radiológicos hepáticos de estos pacientes y, por lo tanto, suponen un problema diagnóstico. Asimismo, aunque metodológicamente sea lógico separar los diferentes tipos de lesiones, en el hígado cirrótico se ha demostrado un proceso evolutivo de regeneración y desdiferenciación, que desaconseja una clasificación separada de las mismas.

1.4.2.1. Adenoma.

El adenoma hepatocelular es una lesión redondeada y bien delimitada. En más de un tercio de los casos presentan una pseudocápsula, normalmente rodeada por grandes vasos¹²⁴. En ocasiones, se asocia a la presencia de grandes venas tumorales y peritumorales. La intensidad de señal es variable, apareciendo normalmente isointensa al hígado en las secuencias potenciadas en T1 y discretamente hiperintensa en DP y T2. La mayoría de adenomas son heterogéneos, con necrosis hemorrágica, peliosis o elementos grasos en su interior¹²⁵. Aunque estos componentes pueden ser hiperintensos en T1, el uso de secuencias con supresión grasa, ayuda a la diferenciación de los mismos, demostrando la supresión de la señal en la metamorfosis grasa.

Tras la administración de contraste, normalmente muestran un fuerte realce, que se produce antes que el del resto del parénquima hepático⁹⁹. Estas lesiones experimentan un aumento de intensidad de señal tras la administración de contrastes hepato-específicos. La mayoría de adenomas también presentan una disminución de intensidad de señal tras la administración de SPIO, aunque en menor medida que el hígado¹²².

El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con el hepatocarcinoma bien diferenciado, el cual no puede llevarse a cabo mediante RM. Para su diferenciación está indicada la biopsia o incluso la cirugía, en un contexto clínico apropiado. Al igual que la hiperplasia nodular focal, pueden tener una cicatriz central e incluso células de Kupffer, por lo que ocasionalmente debe realizarse una biopsia para ayudar a diferenciarlos. Los adenomas con una apariencia distinta a la mencionada no pueden diferenciarse de las lesiones

metastásicas. Asimismo, debido a que los adenomas pueden complicarse (hemorragia) y tener un potencial maligno, si no desaparecen tras la supresión del factor predisponente, como los corticoides, debería indicarse el tratamiento quirúrgico¹²⁶. Las lesiones centrales que requieren una resección amplia pueden seguirse mediante RM. Todavía no hay datos disponibles en la literatura acerca del tratamiento percutáneo de estas lesiones.

1.4.2.2. Lesiones en el hígado cirrótico.

La presencia de lesiones nodulares grandes, hiperintensas en T2, en pacientes con cirrosis, expansivas o infiltrativas en su patrón de crecimiento, normalmente representan hepatocarcinomas. En los pacientes cirróticos es muy rara la aparición de adenomas y tal vez deberían considerarse como hepatocarcinomas muy bien diferenciados. Asimismo, los hemangiomas son infrecuentes en esta población pero, cuando se presentan, tienen la misma apariencia que en los pacientes con hígado normal.

En estos pacientes pueden visualizarse lesiones con una morfología en cuña, de aspecto triangular y cuyo vértice se dirige hacia el hilio con frecuencia, en proximidad a la cisura interlobar. Estos colapsos fibróticos son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, con pérdida de volumen asociada, pudiendo presentar vasos en su interior¹²⁷. Están ocasionados por fibrosis hepática confluyente. Debido al relativo aumento de volumen ocupado por el intersticio, los colapsos tienden a captar de forma temprana y prolongada los quelatos de Gd. No obstante, en los casos severos y crónicos estos pueden ser hipovasculares. El seguimiento con imagen normalmente es suficiente para el diagnóstico final de esta entidad.

Las lesiones sólidas inferiores a 2 centímetros de diámetro, normalmente descubiertas con estudios ecográficos protocolizados en los pacientes cirróticos, son un dilema diagnóstico, debido a que pueden representar nódulos regenerativos, hiperplasia adenomatosa o pequeños hepatocarcinomas. La formación de hepatocarcinomas en los pacientes con enfermedad hepática crónica es un proceso continuo y en varias etapas¹²⁸, desde la hiperplasia

(nódulos regenerativos) a la displasia (hiperplasia adenomatosa con o sin atipia) y al carcinoma (hepatocarcinoma temprano y pequeño). Los nódulos regenerativos son pequeñas áreas nodulares isointensas y homogéneas, limitadas por tractos fibrosos discretamente hiperintensos¹²⁹. En otras ocasiones estos nódulos son hipointensos en T2 debido a la acumulación de hierro; estos nódulos sideróticos son hipointensos en todas las secuencias. Las grandes áreas regenerativas están formadas por la transformación nodular hiperplásica del hígado cirrótico y por el acúmulo de nódulos, mostrando las mismas características de intensidad de señal que los nódulos regenerativos de pequeño tamaño. La hiperplasia adenomatosa es un nódulo displásico no encapsulado. Estas lesiones aparecen normalmente hiperintensas en T1 e iso o hipointensas en T2. La hiperintensidad en T1 parece relacionada con el acúmulo de glucógeno. Tanto los nódulos regenerativos como la hiperplasia adenomatosa tienen un aporte sanguíneo portal, comportándose en los estudios dinámicos con contraste como el parénquima hepático. Estos dos tipos de lesiones acumulan ambos contrastes tejido-específicos. El diagnóstico definitivo de los nódulos de regeneración puede hacerse mediante RM (pequeñas lesiones homogéneas e hipointensas), pero la hiperplasia adenomatosa necesita diferenciarse del hepatocarcinoma hipovascular, principalmente debido a su pronóstico y tratamiento. El trasplante hepático y la inyección percutánea de etanol son buenos procedimientos terapéuticos para la hiperplasia adenomatosa¹³⁰.

La identificación de una área nodular, hiperintensa en T2, en el interior de estos nódulos hipointensos, homogéneos y no encapsulados, dando una apariencia de nódulo-dentro-de-nódulo, probablemente representan una transformación maligna a hepatocarcinoma temprano¹³¹. En este caso debe considerarse la biopsia y el tratamiento, incluyendo la cirugía y la inyección de etanol. Si se decide el seguimiento de estas lesiones con RM es suficiente un intervalo de tres meses para demostrar el rápido crecimiento de estas áreas de hiperintensidad en el interior de los nódulos, confirmando la transformación maligna.

La nomenclatura para categorizar los nódulos hepáticos ha cambiado, permaneciendo en la actualidad la consensuada en el *International Working Party*¹³² de 1995, que las clasifica en dos grupos: lesiones regenerativas y lesiones displásicas o neoplásicas. Los nódulos regenerativos resultan de la proliferación localizada de los hepatocitos y su estroma de soporte. Las lesiones regenerativas incluyen nódulos regenerativos monoacinares, nódulos regenerativos multiacinares, nódulos cirróticos, hiperplasia lobar o segmentaria e hiperplasia nodular focal. Las lesiones displásicas o neoplásicas están compuestas por hepatocitos que muestran características histológicas de crecimiento anormal, ocasionadas por una alteración genética probada o posible. Los nódulos displásicos o neoplásicos incluyen el adenoma hepatocelular, los focos displásicos, los nódulos displásicos y el carcinoma hepatocelular.

1.4.3. Lesiones malignas.

La demostración de que una enfermedad maligna tiene una afectación hepática limitada tiene gran importancia en el tratamiento y pronóstico del paciente. Los tumores hepáticos malignos pueden ser divididos en neoplasias primarias malignas y tumores secundarios. La neoplasia maligna primaria más frecuente que afecta al hígado es de origen hepatocelular, el carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma. El segundo tumor maligno del hígado en frecuencia es el colangiocarcinoma intrahepático. Los tumores hepáticos malignos secundarios son las metástasis, con una alta prevalencia.

1.4.3.1. Hepatocarcinoma.

Es la lesión hepática maligna primaria más frecuente, habitualmente apareciendo en pacientes con hepatopatía crónica (cirrosis alcohólica, hepatitis crónica activa, hepatitis vírica o hemocromatosis).

Estas lesiones malignas tienen un comportamiento bastante diferente según el patrón de crecimiento tumoral. Este puede ser expansivo, infiltrativo o multifocal. Asimismo, los diferentes tipos histológicos influyen en su comportamiento (bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado). Los tumores de mayor tamaño, con un alto grado histológico,

tienden a acompañarse de nódulos satélites, así como invasión vascular de la vena porta o de las venas suprahepáticas. La invasión del hígado adyacente se asocia con mayor frecuencia a los tumores más grandes.

Los hepatocarcinomas moderadamente y pobremente diferenciados son lesiones grandes, generalmente hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. Estos pueden crecer de forma expansiva, apareciendo bien delimitados, o infiltrativa, limitados por un área difusa mal definida. Estos tumores normalmente son heterogéneos, con un patrón en mosaico, con múltiples áreas internas bien definidas de diferente intensidad de señal. La presencia de una pseudocápsula fibrosa se ha visto en menos de un tercio de los casos, apareciendo como un anillo periférico que puede tener una doble capa, siendo hipointensa la más profunda e hiperintensa la más externa.

Estudios comparativos han demostrado que la RM dinámica es superior al TC helicoidal bifásico para detectar estas lesiones en pacientes con hepatopatía crónica¹³³. Tras la administración intravenosa de un quelato de Gd estos tumores se comportan de forma hipervascular o muestran una captación moderada. Suelen presentar áreas de necrosis o una cicatriz central que no muestra captación. En las imágenes con contraste puede observarse la presencia de *shunts* arterio-portales, definidos como áreas de morfología triangular, cercanas al tumor, con captación de contraste. Estas áreas con captación segmentaria o subsegmentaria pueden encontrarse, también, si hay invasión de la vena porta.

El pronóstico es pobre, independientemente del tipo de tratamiento (transplante, cirugía o procedimientos radiológicos intervencionistas). Aunque la biopsia está indicada para confirmar el diagnóstico y antes de tomar una decisión terapéutica, cada vez se utiliza menos por los avances en la imagen radiológica.

Los hepatocarcinomas bien diferenciados son tumores pequeños (menores de 3 cm) con un crecimiento expansivo y lento. Típicamente, muestran una pseudocápsula y se comportan como lesiones iso o hiperintensas en T1 y tenuemente hiperintensas en T2, a veces con un patrón en mosaico y septos intratumorales. La hiperintensidad en T1 está relacionada con varios factores,

principalmente con la presencia de glucógeno, metamorfosis grasa, formación de células claras y presencia de cobre¹³⁴. Estas lesiones pueden aparecer, no infrecuentemente (20%), isointensas e incluso hipointensas en T2. Las imágenes en densidad protónica y STIR son mejores para la visualización de estos tumores. La calcificación es infrecuente, menor de 10%, y no aparente en las imágenes de RM.

Tras la administración de contraste intravenoso extracelular estas lesiones se comportan de forma hipervascular, con una captación homogénea, mostrando un pico corto, pero intenso, en la fase arterial. En las lesiones encapsuladas se ha visto que la pseudocápsula que aparece como un anillo delgado hipointenso, muestra una captación más lenta que el tumor, persistiendo en las imágenes más tardías. El subtipo histológico denominado hepatocarcinoma esclerosante presenta una captación temprana, pero mantenida, del contraste, así como ausencia de pseudocápsula¹³⁵. El subtipo de hepatocarcinoma temprano es hipovascular.

Los pasos en la carcinogénesis conllevan cambios en la vascularización de los hepatocarcinomas. Los hepatocarcinomas muy tempranos se comportan como los nódulos regenerativos y la hiperplasia adenomatosa, con una vascularización predominantemente portal, apareciendo como hipovasculares. Los hepatocarcinomas tempranos y la hiperplasia adenomatosa pueden tener la misma apariencia en las imágenes de RM, sin y con contraste. Por este motivo, debe realizarse una muestra citológica o histológica para establecer el pronóstico y la aproximación terapéutica, aunque también se acepta el tratamiento precoz de ambas entidades. Con la transformación neoplásica predomina el aporte arterial, desapareciendo el aporte portal, convirtiéndose, por este motivo, en hipervasculares. Los agentes de contraste hepatocelulares, como el Mn-DPDP, pueden usarse para identificar la presencia de hepatocitos en los tumores hepatocelulares (hepatocarcinoma, adenoma y los diferentes tipos de hiperplasias nodulares).

Los hepatocarcinomas de pequeño tamaño se tratan mediante cirugía (resección o trasplante), si lo permiten el tamaño, su localización y el estado del hígado sano. Si estas características contraindican el tratamiento quirúrgico se realiza la inyección percutánea de etanol o la quimioembolización arterial, en los tumores hipervasculares, pudiendo utilizarse de forma combinada.

Los agentes de contraste específicos del SRE presentan una gran sensibilidad para la detección de pequeñas metástasis intrahepáticas¹³⁶. La monitorización del tratamiento percutáneo se debe realizar con RM, con o sin la utilización de agentes de contraste extracelulares. La necrosis tumoral por el tratamiento es hipointensa en las secuencias potenciadas en T2 y tras la administración de quelatos de Gd, debido a la necrosis coagulativa; las zonas de tumor viables aparecen hiperintensas en T2 y captan tras la administración de dichos contrastes¹³⁷.

La variedad fibrolamelar de hepatocarcinoma ocurre normalmente en personas jóvenes sin cirrosis. Esta lesión aparece como un tumor bien delimitado, no encapsulado, con un patrón de crecimiento expansivo y márgenes lobulados. Entre un 25% y 50% de casos se puede visualizar una cicatriz radial central, que es hipointensa en T2. A este comportamiento de la cicatriz en T2 se le dio importancia para diferenciarlo de la hiperplasia nodular focal, donde la cicatriz suele ser hiperintensa en estas imágenes, pero se han descrito casos donde también puede aparecer con baja intensidad de señal¹³⁸. Hasta el 40% de este tipo de lesión presentan una calcificación estrellada o trabeculada. Estos tumores también son hipervasculares y su manejo y tratamiento es idéntico al del hepatocarcinoma clásico, aunque presentan un mejor pronóstico.

1.4.3.2. Colangiocarcinoma.

El adenocarcinoma hepático primario puede originarse en la vía biliar intrahepática (colangiocarcinoma periférico) o en la principal (colangiocarcinoma hiliar). Este tumor es poco frecuente y, cuando se detecta, suele aparecer en forma de lesiones solitarias periféricas, generalmente grandes y con márgenes irregulares. Los nódulos satélites son frecuentes, así como la invasión de la vena

porta y la atrofia focal del hígado. Aproximadamente en el 50% de los casos se visualiza dilatación de la vía biliar situada alrededor de la lesión¹³⁹. Según el grado de fibrosis que presenten, se clasifican en subtipos medular y esirro. Las lesiones densamente celulares, sin fibrosis, se identifican como masas irregulares bien delimitadas, con baja intensidad de señal en T1 y con tenue a moderada hiperintensidad en densidad protónica y T2.

En los estudios dinámicos con quelatos de Gd, estos tumores suelen presentar una captación progresiva, periférica y centripeta. También se puede observar, aunque con menor frecuencia, una apariencia o comportamiento hipovascular. Si la parte central del tumor es densamente fibrosa, esta aparece como bandas hipointensas en T2, con captación tardía del contraste, debido al lavado lento de los agentes de contraste extracelulares en este tipo de estroma, originando en la periferia el signo del lavado (*wash-out*). Esta apariencia de tumor fibroso puede encontrarse también en el adenocarcinoma metastásico de intestino grueso y en el hepatocarcinoma esclerosante^{140,141}.

El diagnóstico definitivo de esta lesión debe realizarse mediante biopsia, fundamentalmente para la diferenciación entre lesiones primarias o metastásicas procedentes de carcinomas de intestino grueso. El tratamiento de la lesión es la resección quirúrgica.

1.4.3.3. Metástasis.

Es la lesión focal maligna más frecuente del hígado, con una relación 18:1 con respecto a las neoplasias malignas primarias. Por orden de frecuencia, los tumores primarios a partir de los que se originan las metástasis son: colon (42%), estómago (23%), páncreas (21%), mama (14%) y pulmón (13%).

La apariencia de las metástasis hepáticas varía en función de su tamaño. Así, las lesiones de pequeño tamaño son hipointensas en imágenes potenciadas en T1 y discretamente hiperintensas en las potenciadas en densidad protónica, perdiendo señal en las potenciaciones T2 con tiempo de eco muy largo. Estas lesiones pueden tener un halo periférico, hiperintenso en secuencias T2, que

inicialmente se pensó que correspondía a edema, pero que al correlacionarlo con su análisis histológico se trata de tumor viable¹⁴². Las lesiones grandes pueden presentar necrosis interna y, si su crecimiento es relativamente lento, pseudocápsula periférica. Se pueden identificar signos acompañantes, algunos altamente específicos, como la retracción de la cápsula hepática¹⁴³, o inespecíficos, como áreas cuneiformes periféricas, entre el tumor y la superficie hepática, hiperintensas en T2, que representan congestión sinusoidal y extravasación plasmática¹⁴⁴.

Igualmente, la semiología de las metástasis es diferente en función de la histología del tumor primario. Las metástasis de melanoma melanocítico pueden ser hiperintensas en las imágenes potenciadas en T1 e hipointensas o isointensas en secuencias potenciadas en T2. Un alto contenido de mucina, grasa o hemorragia subaguda, también puede conllevar alta intensidad de señal en las imágenes T1. Las metástasis procedentes de adenocarcinomas del tracto gastrointestinal normalmente contienen gran cantidad de tejido fibroso, que se manifiesta como una gran zona central hipointensa en el seno de una lesión discretamente hiperintensa en T2. Hay que señalar, que las metástasis con necrosis licuefactiva, las metástasis quísticas y las procedentes de tumores endocrinos, pueden mostrar marcada hiperintensidad en las imágenes potenciadas en T2, simulando hemangiomas¹⁴⁵.

El patrón de captación de contraste paramagnético de estas lesiones es principalmente por difusión, en cantidad moderada y con un anillo característico, frecuentemente visualizado en la fase arterial¹⁶. El signo del “lavado periférico” (*wash-out*), consistente en un anillo hipointenso en las imágenes intersticiales tardías, en contraste con el centro de la lesión, y se observa solamente en los tumores malignos⁸⁶. Con menor frecuencia, las metástasis pueden ser hipervasculares, generalmente procedentes de tumores endocrinos, tumor carcinoide o hipernefroma.

En pacientes oncológicos la apariencia de estas lesiones hepáticas en ecografía y en RM es, habitualmente, suficiente para su caracterización.

Asimismo, la aparición de nuevas lesiones hepáticas en un paciente con un tumor primario conocido indica, con mayor probabilidad, que se trate de metástasis. La biopsia debe practicarse en los casos en los que se desconoce el tumor primario.

Dependiendo del número, lóbulos afectados e histología del tumor primario, estas lesiones son subsidiarias de resección quirúrgica. Por este motivo, debe conocerse con precisión el número y la localización de las mismas. Para ello, se pueden utilizar contrastes tejido-específicos, positivos o negativos, que mejoran considerablemente la detección de metástasis hepáticas, identificando mayor número de lesiones y de menor tamaño, que con la utilización de contrastes inespecíficos u otras técnicas de imagen.

1.4.3.4. Linfoma.

El linfoma primario hepático es normalmente del tipo no-Hodgkin, presentándose como grandes lesiones, bien definidas y homogéneas. Su intensidad de señal en las imágenes potenciadas en T1 es menor o igual que la del parénquima hepático sano, comportándose discretamente hiperintensas en las imágenes potenciadas en T2¹⁴⁶. Si las lesiones son hipovasculares y densamente celulares pueden pasar desapercibidas en las secuencias potenciadas en T2¹⁴⁷. Ocasionalmente, al igual que puede ocurrir con las metástasis, se pueden visualizar estructuras venosas que atraviesan la lesión, sin invasión ni distorsión de las mismas¹⁴⁸. Su comportamiento tras la administración de contraste es variable.

El diagnóstico debe realizarse con biopsia. El tratamiento es combinado con quimioterapia y cirugía.

1.4.3.5. Angiosarcoma.

Estos tumores malignos de origen vascular son poco frecuentes y se han visto asociados con hemocromatosis, administración de Thorotrast y en trabajadores expuestos a cloruro de vinilo. Normalmente, son lesiones grandes y multifocales, hipointensas en T1 y marcadamente hiperintensas en T2.

Debido a su naturaleza hipervasculosa la captación de contraste es prolongada, simulando el patrón de captación de los hemangiomas hepáticos. Por ello, el diagnóstico diferencial hay que establecerlo con los hemangiomas, así como con las metástasis y otros tumores vasculares malignos como el sarcoma de Kaposi o el hemangioendotelio epitelioide¹⁴⁹.

El diagnóstico se debe realizar mediante biopsia quirúrgica, siendo el tratamiento quirúrgico.

1.4.3.6. Lesiones malignas en niños.

El *hepatoblastoma* aparece en los 3 primeros años de vida, acompañándose de una elevación de la α -fetoproteína. Aparecen como lesiones grandes y solitarias, bien circunscritas, pudiendo presentar nódulos periféricos. Dependiendo del subtipo histológico, las lesiones pueden ser homogéneas (tipo epitelial) o heterogéneas (tipo mixoide), hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. Estas lesiones pueden presentar áreas hemorrágicas, septos fibróticos e invasión vascular. El 30% de los casos muestra calcificaciones en su interior. El diagnóstico definitivo se debe realizar con biopsia y su tratamiento es quirúrgico.

El *sarcoma mesenquimal* hepático es un tumor embrionario maligno indiferenciado. Se presenta entre los 5 y los 15 años de edad. Su crecimiento es rápido, desarrollando necrosis, hemorragia y degeneración quística. Normalmente, son lesiones únicas y grandes, hipointensas en T1, con áreas hiperintensas debido a hemorragia. Estas lesiones son marcadamente hiperintensas en T2, con septos hipointensos, secundario a la necrosis y al tejido mixoide presente. Pueden tener pseudocápsula fibrosa en su periferia, que aparece hipointensa en todas las secuencias¹⁵⁰. Son lesiones hipovasculares, reflejando el grado de degeneración quística. Al igual que el tumor anterior, su diagnóstico se establece con biopsia y el tratamiento es combinado con quimioterapia y cirugía.

1.4.4. Otras lesiones.

Una vez descritas las lesiones focales hepáticas que, por su frecuencia o casuística en este trabajo, hemos considerado esenciales haciendo hincapié especialmente en su semiología en RM, a continuación vamos a mencionar el resto de tumores hepáticos¹⁵¹.

Aparte de los tumores hepatocelulares benignos descritos, en el hígado se pueden desarrollar la adenomatosis, la hipertrofia compensadora asociada con la atrofia lobar y los nódulos regenerativos posnecróticos.

Entre los tumores colangiocelulares benignos se encuentra el quiste solitario de la vía biliar, quiste hepático ciliado, hamartoma glandular peribiliar (adenoma de la vía biliar), quistes peribiliares, cistoadenoma hepatobiliar y la papilomatosis biliar.

Los tumores y pseudotumores mesenquimales benignos comprenden, además del hemangioma cavernoso y el angiomiolipoma ya descritos, el hamartoma mesenquimal, el hemangioendoteloma infantil, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, la peliosis hepática y la peliosis bacilar hepática, el linfangioma y la linfangiomatosis, el mielolipoma, los cambios focales grasos, el pseudolipoma, el leiomioma, el tumor fibroso solitario, la histiocitosis de células de Langerhans, el pseudotumor inflamatorio y otros tumores mesenquimales (neuropatía xantomatosa, condroma, mixoma y mesotelioma benigno multiquístico).

Hay otros tumores o pseudotumores benignos menos frecuentes, como el teratoma, embarazo hepático primario, ectopia hepática y tejidos heterotópicos o fusionados con el hígado y tumores de restos adrenales.

Entre las lesiones precancerosas y, además de los nódulos de regeneración y los nódulos displásicos, anteriormente mencionados, se clasifican la displasia celular hepática, los focos displásicos, los focos hepáticos libres de hierro, focos de hepatocitos alterados y las células madre hepáticas.

Aparte del colangiocarcinoma intrahepático, existe otro tumor maligno biliar denominado cistoadenocarcinoma hepatobiliar.

Hay otros tumores hepáticos malignos infrecuentes, como el tumor mixto maligno no-hepatocítico, tumor del saco gestacional, el tumor rabdoide maligno, el tumor carcinoide, el tumor sólido pseudopapilar, el mesotelioma quístico maligno, el tumor osificante estromal-epitelial y el carcinoma de célula escamosa.

Los tumores mesenquimales malignos incluyen al hemangioendotelioma epiteloide, angiosarcoma –ya descrito–, el sarcoma de Kaposi, el rabdomyosarcoma embrionario, fibrosarcoma, leiomyosarcoma, histiocitoma fibroso maligno y otros sarcomas malignos.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS.

Los objetivos de esta Tesis Doctoral son los siguientes:

1. Evaluar la perfusión de las lesiones focales hepáticas identificadas en resonancia magnética con técnicas dinámicas de alta resolución temporal, tras la administración intravenosa de un contraste paramagnético extracelular (quelato de gadolinio), mediante 4 imágenes representativas (imagen basal sin contraste, imagen en fase de perfusión predominantemente arterial, imagen en fase de perfusión predominantemente portal e imagen en fase intersticial, última imagen de la secuencia dinámica obtenida a los 5 minutos de la inyección de contraste).

2. Analizar los mapas de reconstrucción temporal de captación y velocidad obtenidos a partir de las 15 imágenes de la secuencia dinámica y los perfiles de los mapas de reconstrucción temporal de captación.

3. Comparar el análisis de los mapas de reconstrucción temporal con técnicas de análisis basadas en sólo 4 momentos de la secuencia dinámica.

4. Caracterizar las diferentes lesiones focales hepáticas relacionando los patrones de perfusión con la histología de las mismas. Establecer los criterios que permitan la diferenciación en grupos histológicos de las lesiones focales hepáticas en las imágenes originales y en las tratadas digitalmente.

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO.

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes con lesiones focales hepáticas visualizadas en imágenes dinámicas con resonancia magnética. El período de estudio comprendió entre los años 1991 y 1997, e incluyó a los pacientes con diagnóstico definitivo de dichos tumores hepáticos. Éste se realizó bien a través de la pieza quirúrgica, muestra histológica, material citológico, combinación de varias técnicas de imagen (Ecografía, Tomografía Computarizada, Medicina Nuclear y RM sin contraste), o correlación clínico-analítica.

3.1. *Pacientes.*

La muestra del estudio la constituyeron 164 pacientes. Todos estos pacientes fueron evaluados con resonancia magnética, incluyendo una secuencia rápida tras la administración de contraste intravenoso paramagnético (secuencia dinámica). Se excluyeron 6 pacientes, por mala visualización de la lesión, debido a la presencia de artefactos producidos por los movimientos respiratorios durante el estudio dinámico. Asimismo, se excluyeron 9 pacientes con carcinomas hepatocelulares tratados con etanolización percutánea o quimioembolización, debido a que éstos tratamientos pueden modificar la biodistribución normal del contraste paramagnético. La muestra definitiva incluyó 149 pacientes, de los cuales 84 eran hombres y 65 mujeres, con una media de edad de 54,2 años (rango: 21-77 años) y un peso medio de 68,7 Kg (rango: 43-108 Kg).

3.2. Lesiones.

Se estudiaron un total de 164 lesiones, ya que algunos pacientes presentaban varias lesiones en el mismo plano de corte de la secuencia dinámica. Su histología y número se detallan, por orden de frecuencia, en la siguiente tabla:

TIPO DE LESIÓN	NÚMERO
Carcinoma Hepatocelular	61
Hemangioma	54
Metástasis	25
Hiperplasia Nodular Focal	7
Quiste Hidatídico	4
Absceso	4
Adenoma	3
Quiste hepático simple	3
Hematoma	1
Linfoma primario	1
Angiomiolipoma	1

La comprobación de las *lesiones benignas* se realizó según la sospecha diagnóstica tras la realización de la resonancia magnética. Así, el diagnóstico de los quistes hepáticos simples se completó mediante estudio ecográfico, comprobando los criterios aceptados en la literatura que permiten su diagnóstico

(lesiones anecoicas con refuerzo acústico posterior y sin pared identificable). Los quistes hidatídicos fueron diagnosticados combinando los hallazgos en resonancia, ecografía y la positividad serológica. Las lesiones sólidas benignas (hemangioma, adenoma e hiperplasia nodular focal) se comprobaron demostrando la estabilidad del volumen y las características de imagen en ecografía o resonancia magnética. Asimismo, en otras ocasiones se utilizó la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT), y en 4 casos se llevó a cabo el estudio histológico de la pieza quirúrgica (1 adenoma, 1 hemangioma y 2 hiperplasias nodulares focales). Estos 4 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente debido a la presencia de hallazgos sospechosos de malignidad en el estudio de resonancia magnética, o bien por la ausencia de estabilidad del volumen tumoral en el tiempo.

Las *lesiones malignas* se comprobaron en función de la sospecha diagnóstica, los hallazgos de la resonancia magnética y la enfermedad de base del paciente. Aquellos pacientes con cirrosis hepática y la presencia de una lesión sospechosa de carcinoma hepatocelular en RM se les practicó un TC-lipiodol para evidenciar el acúmulo del mismo en la tumoración, así como una PAAF para su confirmación citológica cuando fuera necesario. La presencia de una neoplasia conocida en un paciente con múltiples lesiones focales hepáticas sólidas sin características de benignidad en RM, combinada con su ausencia en estudios previos, ya fueran ecografías, TC o RM, así como el aumento del volumen o número de las mismas, fue considerado como suficiente para el diagnóstico de metástasis. Cuando no se cumplía alguno de estos criterios en un paciente neoplásico se realizó la comprobación del diagnóstico de metástasis mediante estudio citológico, con obtención del material con una PAAF, o análisis histológico tras biopsia quirúrgica.

Las lesiones metastásicas procedían de adenocarcinoma colorrectal (n=11), adenocarcinoma gástrico (n=1), adenocarcinoma de vesícula biliar (n=3), adenocarcinoma de endometrio (n=2), carcinoma ductal infiltrante de mama (n=5), carcinoma cloacogénico (n=1), sarcoma de células de la granulosa ovárica (n=1) y carcinoma de origen desconocido (n=1).

El diámetro mayor de las lesiones hepáticas en el plano axial varió entre 17 mm y 94 mm, con una media de 46,7 mm.

No hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos de tumores y el sexo o peso de los pacientes. Sin embargo, si se objetivaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad; los pacientes con carcinoma hepatocelular tendieron a ser más mayores ($61,2 \pm 2,0$ años; media de edad \pm EE) que los pacientes con metástasis hepáticas ($54,3 \pm 6,2$ años; media de edad \pm EE) y que los pacientes con lesiones hepáticas benignas ($48,0 \pm 2,2$ años; media de edad \pm EE) ($p < 0,001$; ANOVA).

3.3. *Obtención de las imágenes.*

Todos los estudios se realizaron con un equipo superconductor de Resonancia Magnética con una intensidad de campo magnético de 0,5 Teslas (Gyrosan S5; Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda).

Se citó a los pacientes telefónicamente, indicándoles el día y hora del estudio, siendo informados de que debían acudir con 4 a 6 horas de ayuno. Previo a la realización del estudio con RM fueron entrevistados por el personal de enfermería contestando a un cuestionario protocolizado que se detalla en la siguiente página.

Después de la entrevista y objetivando la ausencia de contraindicaciones para la realización del estudio, a partir de los datos obtenidos mediante el cuestionario, se les explicó en lo que iba a consistir la exploración. Asimismo, se les administró un preparado de bario de alta densidad consistente en dos dosis, 15 y 30 minutos antes del estudio, de una suspensión al 250% vía oral (130 ml de agua y 196 g de sulfato de bario comercial; Barigraf® A.D., Juste S.A.Q.F), con el fin de opacificar las asas intestinales y evitar los artefactos producidos por su movimiento.

Tras desprenderse de todos los objetos metálicos que pudieran ocasionar artefactos en las imágenes, el paciente fue colocado en el interior del túnel del imán en posición de decúbito supino. También se le instruyó para que respirara de forma tranquila, especialmente al escuchar los sonidos de las secuencias empleadas ocasionados por las bobinas de gradientes.

NÚMERO DE REGISTRO.....		FECHA DEL ESTUDIO.....	
NOMBRE.....		FECHA DE NACIMIENTO..... EDAD.....	
PESO..... Kg.		SEXO.....	
HOSPITAL DE PROCEDENCIA.....		SERVICIO.....	
NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA.....			
¿PUEDE ESTAR EMBARAZADA?.....		FECHA DE LA ÚLTIMA MENSTRUACIÓN.....	
¿TIENE ESTUDIO DE RM ANTERIOR? FECHA.....			
¿HA SIDO INTERVENIDO/A QUIRÚRGICAMENTE? FECHA.....			
TIPO DE INTERVENCIÓN.....			
¿ES PORTADOR/A DE ALGÚN IMPLANTE O PRÓTESIS?			
TIPO:			
	MARCAPASOS		PRÓTESIS ARTICULARES
	DIU		CLIPS
	VÁLVULAS CARDÍACAS		OTROS
¿TRABAJA O HA TRABAJADO CON METAL O PUEDE SER PORTADOR DE ALGÚN CUERPO METÁLICO, BALAS, ETC.?.....			
LOCALIZACIÓN.....			
¿CONSERVA SUS FACULTADES FÍSICAS?.....			
¿CUÁL TIENE AFECTADA? OÍDO, HABLA, VISTA, MOVIMIENTO.....			
¿PRESENTA ALGUNA ALTERACIÓN PSÍQUICA QUE LE IMPIDA COLABORAR?.....			
¿CUÁL?.....			
¿NECESITA TÉCNICAS DE RELAJACIÓN?.....			
¿NECESITA SEDANTES? ¿CUÁL?		DOSIS.....	
OBSERVACIONES.....			
ESTUDIO REALIZADO.....			
SOSPECHA CLÍNICA.....			

CUESTIONARIO PROTOCOLIZADO

Los pacientes se introdujeron en el equipo con una vía parenteral, previa punción de una vena antecubital con una aguja del calibre 22-G, conectada mediante un tubo prolongador de 75 cm. A través de esta vía se administró suero salino fisiológico, con el fin de utilizarla con posterioridad para la administración del contraste, sin tener que recolocar al paciente de su posición inicial.

Las secuencias de pulso realizadas se detallan en la siguiente tabla:

SECUENCIA	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	ÁNGULO	Nº MEDIDAS
ES-T1	500	20	-	90°	4
ES-DP/T2	2400	40, 100	-	90°	2
STIR	1478	44	100	90°	2
EG-T1 fase	550	15	-	70°	4
EG-T1 fase opuesta	625	7	-	70°	4

Las secuencias utilizadas sin la administración de contraste intravenoso dependieron de la sospecha clínica. En los pacientes con cirrosis hepática y una o más lesiones sólidas en la ecografía, se realizó una secuencia EG-T1 en fase, seguida de una secuencia STIR. Si la sospecha clínica era hemangioma/s, el protocolo incluyó una secuencia ES-T1 y una secuencia ES-T2. Ante la sospecha de metástasis en un paciente con una neoplasia primaria y lesiones focales sólidas en la ecografía, se realizó una secuencia ES-T1 seguida por una secuencia STIR. En el resto de las lesiones se usó una combinación de las citadas anteriormente.

Tras el estudio mediante las secuencias detalladas, se realizó la secuencia dinámica, que fue la utilizada para la valoración de las características de la perfusión tumoral y la base para conseguir los objetivos de este trabajo.

3.4. Secuencia Dinámica.

La secuencia dinámica utilizada persigue una *alta resolución temporal*, predominando sobre la resolución espacial. De este modo se definió una secuencia que conseguía mostrar un solo plano en 15 momentos temporales diferentes. Esta secuencia no pretende mostrar la globalidad hepática sino los cambios de intensidad de señal de una sección lesional máxima en los distintos momentos temporales obtenidos, previa y tras la administración de contraste paramagnético. Para ello se eligió el plano transversal donde el tumor alcanzaba

su mayor diámetro, identificándolo en alguna de las secuencias previas a la secuencia dinámica. Se obtuvieron 15 imágenes a dicho nivel, separadas entre sí 20 segundos. En los pacientes con más de una lesión hepática se seleccionó para el estudio dinámico aquella en la que la confianza diagnóstica en su caracterización no era óptima.

Todas las secuencias dinámicas se realizaron en el plano transversal, excepto 3 que se programaron en el plano sagital y 2 en el coronal. Esto se hizo para evitar la posible falta de visualización de la lesión, debido a los movimientos respiratorios del paciente durante la adquisición de la secuencia, ya fuera por el pequeño tamaño lesional o por la situación de la misma en proximidad a la cúpula hepática.

Antes de la realización de la secuencia dinámica se instruyó al paciente para que respirara de forma tranquila y superficial, evitando inspiraciones y espiraciones bruscas. Con esto se pretendió soslayar las posibles diferencias de altura de la lesión respecto al plano de corte definido en la secuencia dinámica, que supondrían una heterogeneidad para su estudio posterior. Igualmente, para facilitar esta respiración superficial, se usó una cincha alrededor del abdomen del paciente, con el fin de reducir los movimientos respiratorios abdominales. En cada paciente se obtuvieron 15 imágenes del plano transversal elegido en 5 minutos utilizando una secuencia eco de gradiente potenciada en T1 con destrucción de la magnetización residual transversal (*spoiled-GRE*), con los siguientes parámetros:

TR (ms)	TE (ms)	ÁNGULO	ESPEJOR DE CORTE (mm)	MATRIZ	CAMPO DE VISIÓN (mm)	MEDIDAS
50	13	65°	15	179 x 256	400	1

La primera imagen se obtuvo sin contraste intravenoso y, con posterioridad a su adquisición, se inyectó el contraste a través de una vía venosa periférica, mediante una administración en bolo. A todos los pacientes se les administró

una dosis de 20 ml de un quelato de Gd. Se utilizaron dos contrastes comerciales: Magnevist[®] (Gd-DTPA, Schering, Alemania) y Omniscan[®] (Gd-DTPA-BMA, Amersham-Health, Noruega), con una dosis total de $0,157 \pm 0,004$ mmol/Kg, media \pm error estándar. El inicio de la introducción del contraste se consideró como el tiempo cero, visualizando las restantes 14 imágenes, una cada 20 segundos.

3.5. Tratamiento informático.

Con posterioridad a la obtención de la secuencia dinámica, se llevó a cabo la conversión de las imágenes obtenidas al formato ACR-NEMA (DICOM 3.0), estándar del Colegio Americano de Radiología, para poder ser analizadas con el programa ASYMED[®] v3.0 (Radicom S.L., Valencia) en un ordenador personal PC-compatible. Una vez convertidas a dicho formato estándar de imagen se transfirieron, mediante un programa de comunicaciones (Kermit), a través de un puerto serie y a una velocidad de 19200 bps, desde el ordenador del equipo de resonancia magnética (VAX 2000, Digital[®]) al PC.

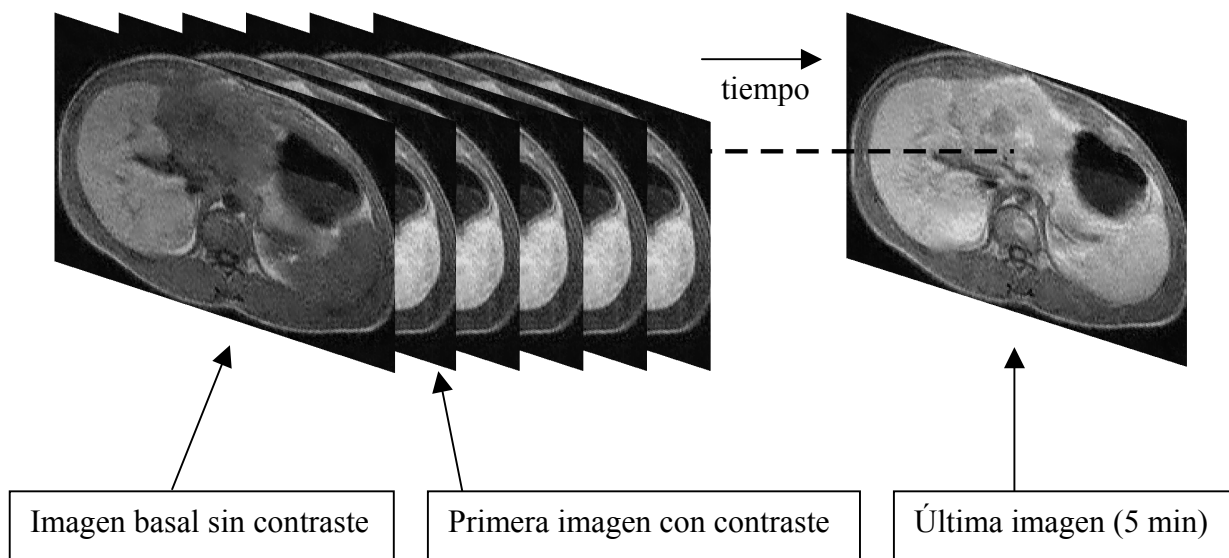
El análisis digital de la perfusión de las lesiones focales hepáticas se realizó mediante el programa ASYMED[®] v3.0, el cual permite el posprocesado de imágenes médicas, incluyendo el análisis de secuencias de imágenes agrupadas (análisis de secuencias).

3.5.1. Análisis de secuencias.

El programa ASYMED[®] v3.0 considera una *secuencia* a una serie integrada por diferentes imágenes obtenidas sobre una misma localización espacial, en diferentes momentos del tiempo. Son objetos tridimensionales, formados por las dos coordenadas espaciales en el plano de la imagen y una tercera dimensión compuesta por el tiempo. Dado que el eje Z es un eje temporal que se toma como variable independiente, este se representa sobre su eje horizontal.

Si la zona a estudiar permanece estática durante el período en que se adquieren las imágenes, debido a la inmovilidad de la misma o porque el tiempo de adquisición sea muy breve, cada punto de la localización espacial estará compuesto por tantos *pixels* como imágenes se hayan adquirido. La secuencia dinámica utilizada cumple estos requisitos, ya que se obtienen 15 imágenes de un mismo plano en momentos diferentes. La respiración tranquila del paciente, ayudada por la cincha que impide excursiones diafragmáticas excesivas, y el breve tiempo de adquisición de cada imagen, 20 segundos, permiten que las imágenes sean coherentes espacialmente, ya que cada *pixel* con las mismas coordenadas representa una misma localización espacial.

La introducción de una variable durante la adquisición, en nuestro caso la administración de contraste paramagnético tras la obtención de la primera imagen de la secuencia dinámica, conllevará valores diferentes para los *pixels* a lo largo de la misma. Mediante el análisis de los diferentes valores obtenidos para cada *pixel* se puede representar y cuantificar las propiedades dinámicas del objeto a estudio, las lesiones focales hepáticas, así como separar sus diferentes componentes de acuerdo con la propiedad que se modifica.



SERIE ORIGINAL COMPUESTA POR LAS 15 IMÁGENES DE LA SECUENCIA DINÁMICA. La primera imagen es la basal, previa a la administración de quelato de Gd. La segunda imagen es la primera obtenida tras la inyección del contraste. Posteriormente, se adquieren 13 imágenes más cada 20 segundos, obteniendo la última a los 5 minutos del inicio de la secuencia.

3.5.2. Reconstrucciones temporales.

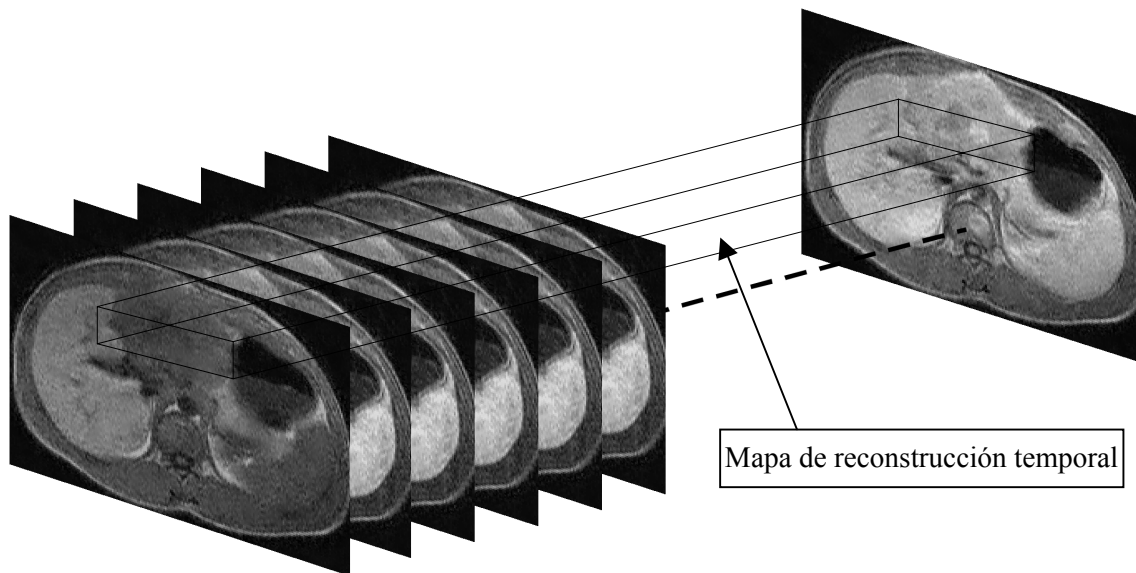
Es un tipo de reconstrucción multiplanar realizada sobre una secuencia dinámica. Esta puede construirse a partir de la serie original o de sus series derivadas (captación y velocidad). En este trabajo utilizaremos reconstrucciones multiplanares de las series derivadas.

La *serie de captación* es una serie de imágenes calculadas mediante una operación de composición entre cada una de las imágenes de la serie original y la primera imagen de la serie. La operación de composición que utilizamos para objetivar los cambios tras la administración de contraste es el incremento, es decir, se realiza una substracción de la imagen basal de cada una de las imágenes que componen la serie, *pixel por pixel*. La imagen basal es la primera imagen de la serie, que es la única que no lleva contraste paramagnético. Este incremento permite visualizar y operar los cambios debidos al medio de contraste. Las diferencias negativas entre imágenes, que podrían deberse a artefactos, no se tienen en cuenta ya que la operación de composición utilizada es el incremento.

La *serie de velocidad* se calcula a partir de la serie original mediante una operación de composición entre cada una de sus imágenes y la anterior en el orden temporal. La operación de composición usada para el análisis de la secuencia dinámica es también el incremento, substrayendo cada imagen de la serie con la imagen previa, representando cada una de las imágenes una aproximación a la primera derivada de la serie según el eje temporal.

Estas series permiten procesar todas las imágenes de forma conjunta, como un único grupo de *voxels* con tres coordenadas, dos espaciales y una temporal. Las imágenes o mapas de reconstrucción temporal se obtienen seleccionando una línea de interés en cualquiera de las imágenes que componen una de las series derivadas. Esta línea atraviesa lesión e hígado sano. El mapa de reconstrucción temporal (MRT) es una imagen de la sección a través del plano definido por esta línea, a lo largo del eje temporal del grupo volumétrico de *voxels*. Los valores resultantes de la línea de interés se obtienen

calculando el promedio de la intensidad de señal de los *voxels* encontrados en la dirección ortogonal, incluyendo todo el grosor de la línea, para cada punto del plano seleccionado. El grosor de la línea de interés osciló entre 1 a 5 *pixels*, (media, 3 *pixels*).

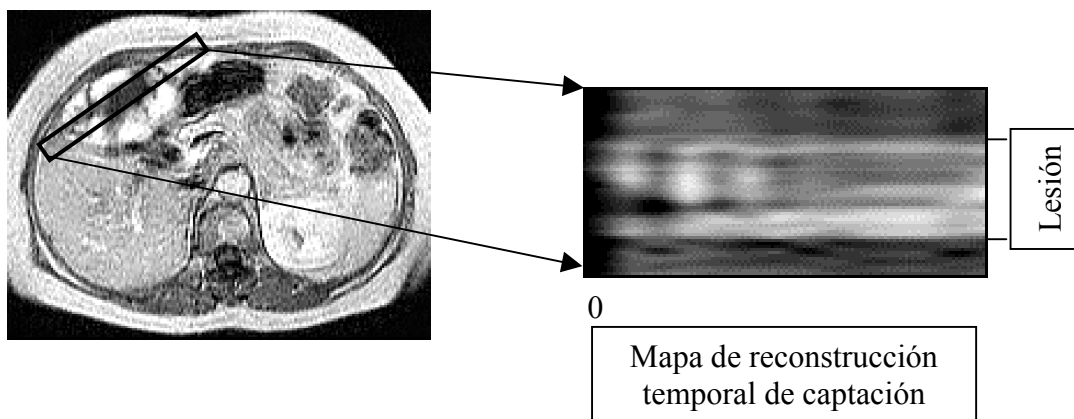


Representación visual de un mapa de reconstrucción temporal. La línea de interés incluye la lesión hepática así como el hígado sano adyacente. El mapa de reconstrucción representa esta línea con una coordenada temporal.

Para visualizar mejor los mapas se expandieron por interpolación en la dirección temporal. Así se obtiene una imagen bidimensional donde una de las coordenadas es espacial y la otra temporal. Los distintos niveles de la escala de grises visualizados en los mapas dependen de la operación de composición utilizada y de la secuencia derivada donde se ha elegido la línea de interés. En el caso del mapa de reconstrucción temporal de captación, el brillo de la imagen expresa el incremento de la intensidad de señal a partir de puntos sin contraste (imagen basal). En la reconstrucción temporal de velocidad este brillo representa la tasa de cambio de la intensidad de señal (cada imagen respecto a la previa). En este último los valores medios de gris indican que no ha habido variación.

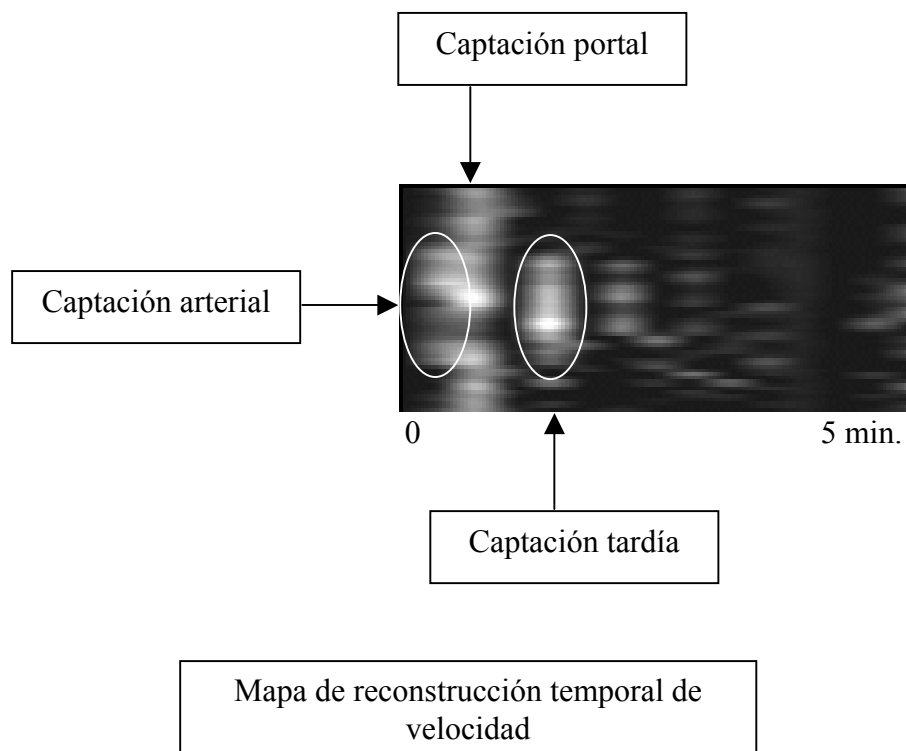
En la siguiente figura se representa una imagen de la secuencia dinámica en la que aparece una lesión focal hepática y la línea de interés que incluye su

diámetro mayor e hígado sano. La coordenada espacial del mapa de reconstrucción temporal se corresponde con el eje de abscisas. Así, la zona derecha de la línea de interés (izquierda de la lesión) queda reflejada en la región superior del mapa y la zona izquierda (derecha de la lesión) en la inferior. La zona central se localiza, asimismo, en la región central de la reconstrucción temporal. La coordenada temporal se representa en el eje de ordenadas del mapa, de tal forma que el margen izquierdo corresponde al inicio de la secuencia dinámica y el derecho al final de la secuencia. El mapa representado está obtenido a partir de la serie de captación. El análisis de este mapa nos indica que la lesión estudiada capta contraste de una forma marcada, ya que aparece más brillante en la escala de grises de la imagen (compárese con el parénquima hepático normal), y comienza en la periferia de la lesión, evolucionando hacia su zona central. En la región derecha del mapa, que se corresponde con las fases más tardías de la secuencia dinámica, el brillo de la lesión es claramente superior al hígado normal, indicando una captación persistente.



A continuación, se muestra el mapa de reconstrucción temporal calculado a partir de la serie derivada de velocidad. Los ejes de abscisas y ordenadas se corresponden con las dimensiones espacial y temporal, respectivamente, al igual que el mapa de reconstrucción de captación. Las zonas más brillantes de este mapa representan los *pixels* de la línea de interés que han experimentado una mayor tasa de cambio tras la administración del contraste. En la zona que corresponde al hígado sano aparece de forma constante una primera área de

aumento del brillo que se corresponde con la fase arterial de perfusión hepática. Esta suele suceder entre los 20 y 40 segundos tras la inyección del contraste. La segunda zona constante de aumento del brillo, situada a la derecha de la anterior, se corresponde con la fase portal de perfusión hepática, que ocurre aproximadamente a los 60 segundos de la administración del contraste. El área central del eje de abscisas, correspondiente a la lesión hepática, muestra un predominio de la captación de contraste en las fases arterial y portal, representado por el mayor brillo de dicha zona en el mapa. A la derecha de dichos acúmulos, fase más tardía de la secuencia dinámica, se evidencia otro grupo de puntos más brillantes, que demuestran la persistencia en el tiempo de la captación, en el interior de la lesión.



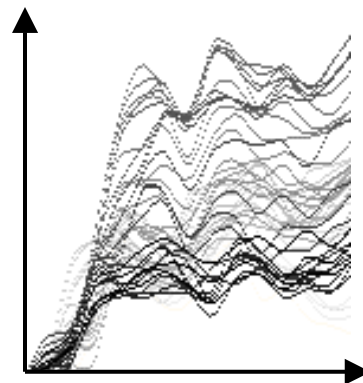
3.5.3. Perfil del mapa de reconstrucción temporal de captación.

El perfil de una imagen es una operación geométrica que, sin alterar el valor asignado a los *pixels* de la imagen, genera una nueva imagen que representa el mismo objeto, asignando a sus *pixels* valores extraídos de la imagen original.

En el modelo de imagen como función de dos variables, el valor de cada *pixel*, visualizado como luminancia, es una función de dos coordenadas espaciales x e y ($i = f(x,y)$).

Denominamos *perfil* de una imagen a una representación visual de la misma que utiliza como coordenadas espaciales, por una parte una de las coordenadas x o y , y por otra el rango dinámico de la imagen, asignando a cada uno de sus *pixels*, en ese nuevo sistema coordenado, un valor o luminancia proporcional a la otra coordenada espacial. De cada imagen se pueden extraer 2 perfiles por eje espacial, es decir, lateral y frontal. En este trabajo utilizaremos el perfil lateral superior del mapa de reconstrucción temporal de captación.

A continuación se muestra un ejemplo de un mapa de reconstrucción temporal de captación y su perfil superior.



La utilidad del perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación es poder identificar de forma rápida la morfología de la captación de la línea de interés seleccionada en la secuencia dinámica. En este perfil podemos diferenciar las líneas que corresponden al hígado sano, que se comportan de una forma similar en todos los estudios realizados, y las que representan a la captación tumoral.

3.6. Análisis de las imágenes.

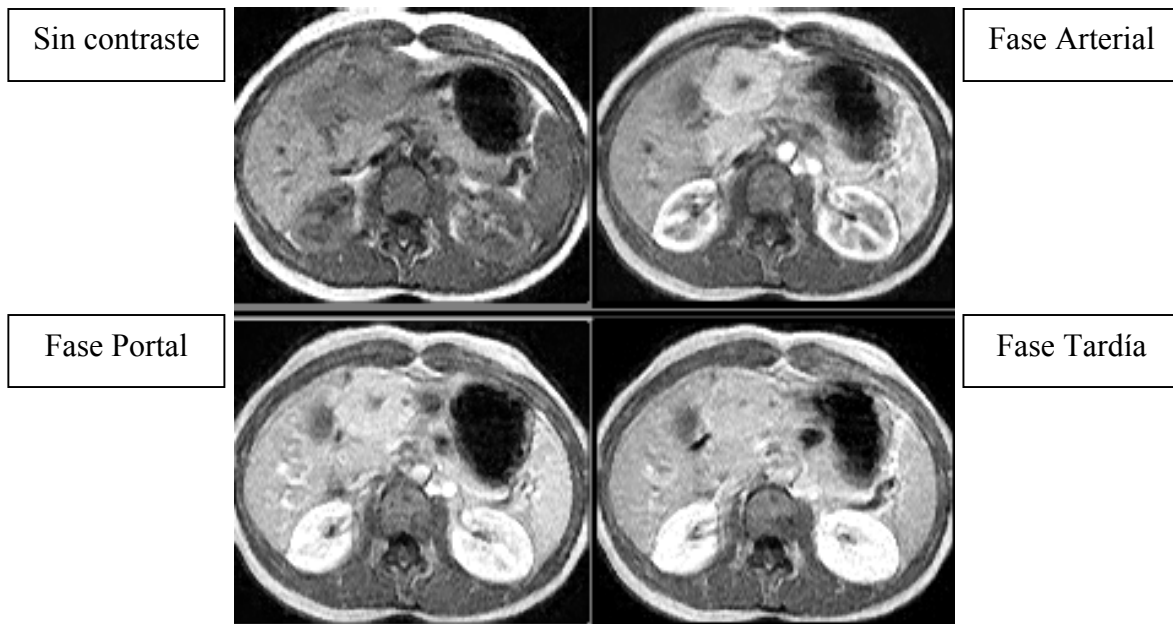
El análisis de los estudios dinámicos se hizo mediante la visualización de las imágenes originales de la secuencia dinámica y las tratadas con el programa informático ASYMED® v3.0.

3.6.1. Análisis de las imágenes originales de la secuencia dinámica.

De las 15 imágenes que componían la secuencia dinámica, solo se analizaron 4, la imagen basal sin contraste, la imagen de perfusión predominantemente arterial, la imagen correspondiente a la fase de perfusión predominantemente portal y la última imagen de la secuencia, que se corresponde con la fase de perfusión intersticial, de equilibrio o tardía.

La elección de la imagen en fase de predominio arterial era la que cumplía los siguientes criterios: captación del contraste en la arteria hepática y vena porta, sin contraste en las venas suprahepáticas. Por lo general, esta se correspondía con la segunda o la tercera imagen de la secuencia dinámica, de 20 a 40 segundos tras la inyección del contraste. Los criterios para elegir la imagen en fase de predominio portal fueron: primera imagen tras la fase arterial donde se objetivaba contraste en el sistema porta y en las venas suprahepáticas, aproximadamente a los 60 segundos de la administración del contraste.

Para facilitar su análisis, estas 4 imágenes, se agruparon mediante el programa ASYMED® v3.0, pero sin realizar ninguna modificación de las mismas. Así, cada paciente tenía un archivo de imagen (mapa de *bits* de Windows®) para poder valorarlas en la pantalla del ordenador, en lugar de en el soporte convencional radiográfico.



Agrupación de las 4 imágenes elegidas de la secuencia dinámica. Imagen sin contraste, imagen de perfusión predominantemente arterial, imagen con perfusión preferentemente portal y última imagen de la secuencia dinámica (fase intersticial o tardía).

Las variables analizadas en estas 4 imágenes fueron el tipo o patrón de captación tumoral, la morfología de dicha captación, y la presencia y captación de cápsula tumoral. Los tipos de captación tumoral se definieron de la siguiente forma:

1. Marcada y progresiva: captación mayor que el parénquima hepático normal desde la fase arterial hasta la fase tardía, haciéndose mayor hasta esta última.
2. Marcada y persistente: captación mayor que el parénquima hepático normal desde la fase arterial hasta la fase tardía, permaneciendo estable tras su pico máximo.
3. Ascenso y lavado rápidos: captación en la fase arterial y pérdida de intensidad en la fase portal.

4. Ascenso rápido y lavado lento: captación en la imagen de predominio arterial y disminución de la intensidad de señal en las 2 imágenes posteriores.

5. Lenta y progresiva: inicio de la captación en la fase de predominio portal con mayor intensidad de señal en la imagen tardía.

6. Muy lenta y progresiva: captación de contraste solo en la imagen tardía.

7. Patrón de pared: no hay captación por parte de la tumoración. Solo capta el parénquima de alrededor.

La morfología de la captación de la lesión focal hepática se etiquetó como:

1. Globular periférica: captación del contraste en forma de nódulos en la región más periférica de la lesión.

2. Difusa y homogénea: captación de toda la sección tumoral visualizada con la misma intensidad de señal.

3. Difusa y heterogénea: captación de toda la sección tumoral visualizada con diferentes intensidades de señal.

4. Periférica anular: anillo hipercaptante en la región más periférica del tumor, midiendo el mismo diámetro que en la imagen basal sin contraste.

5. Sin captación (avascular): no hay captación de contraste en la lesión.

La valoración de la cápsula y su perfusión se hizo mediante tres categorías:

1. Cápsula con captación precoz: la cápsula capta en la imagen de perfusión predominantemente arterial.

2. Cápsula con captación tardía: la cápsula capta en la imagen de perfusión predominantemente portal.

3. Sin cápsula.

3.6.2. Análisis de las imágenes procesadas con el programa informático ASYMED® v3.0.

Se analizaron 3 imágenes obtenidas por el procesamiento de la secuencia dinámica de cada lesión focal hepática:

1. Mapa de reconstrucción temporal de captación (MRTC).
2. Mapa de reconstrucción temporal de velocidad (MRTV).
3. Perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación.

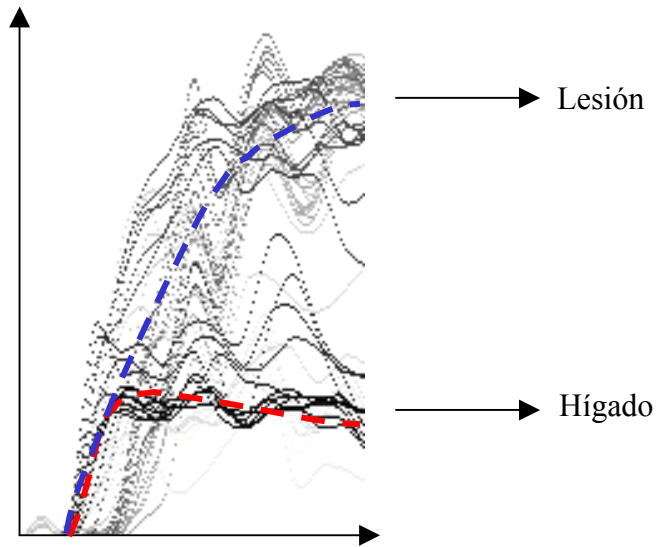
En el MRTC se analizó la intensidad y la morfología de la captación del contraste; la intensidad, mediante las categorías marcada (mayor intensidad que el parénquima adyacente), tenue (intensidad igual o menor que la del hígado circundante) o ausente, y la morfología, con otras tres categorías: captación desde la periferia hacia el centro de la lesión, captación difusa o de pared.

En el MRTV se valoró la captación tumoral con respecto a las fases de perfusión hepática. Así, las lesiones fueron catalogadas de la siguiente forma: captación de predominio en la fase arterial, en la fase portal o en la fase tardía. Como este mapa tiene una continuidad temporal, sin interrupción, también se etiquetaron las captaciones que predominaron en la unión de varias fases de la perfusión tumoral (perfusión en las fases arterial y portal, portal y tardía, y arterial, portal y tardía).

El perfil superior del MRTC muestra las diferentes curvas de captación de las lesiones, proporcionando una valiosa información sobre la magnitud y la velocidad de dicha captación. En una sola gráfica se resume la mayor parte de la información que aportan los dos mapas de reconstrucción temporal (MRTC y MRTV). Basándonos en la morfología de las curvas de este perfil y adecuándonos a los definidos para el análisis de las imágenes originales de la secuencia dinámica, se establecieron los siguientes patrones de captación del contraste:

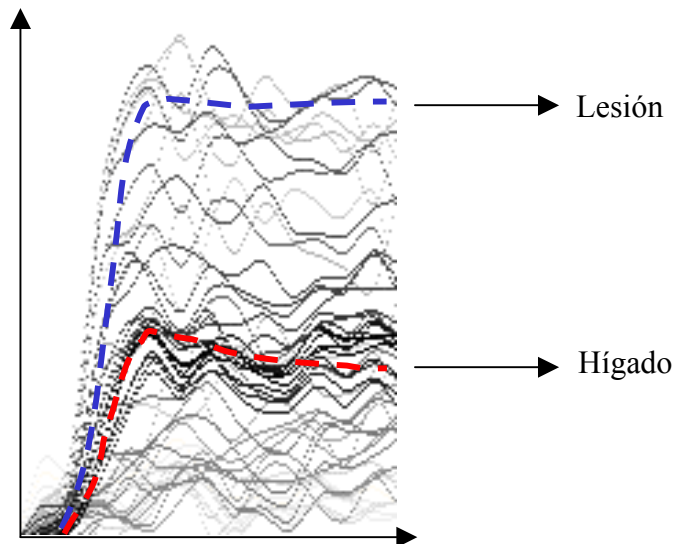
1. Captación marcada y progresiva: las curvas pertenecientes a la captación de la lesión ascienden de forma rápida, por encima de las de perfusión hepática, y progresiva, alcanzando los valores máximos al final de la secuencia dinámica.

CAPTACIÓN MARCADA Y PROGRESIVA



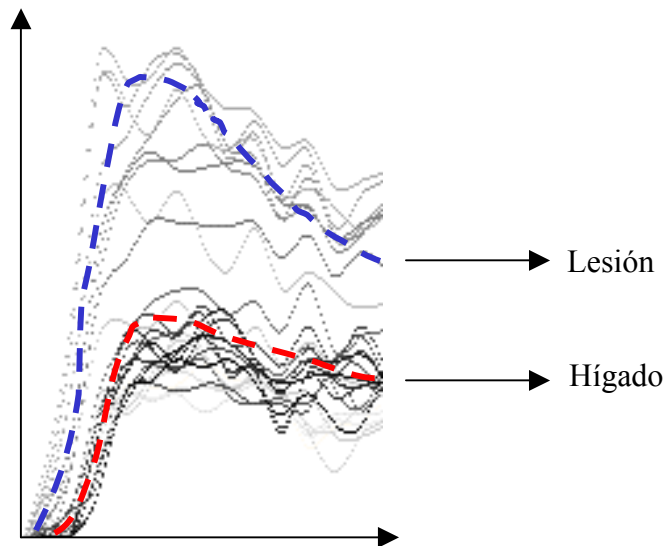
2. Captación marcada y persistente: igualmente, las curvas de captación tumoral ascienden precozmente y con valores mayores que el hígado normal, con una meseta, tras alcanzar el máximo.

CAPTACIÓN MARCADA Y PERSISTENTE



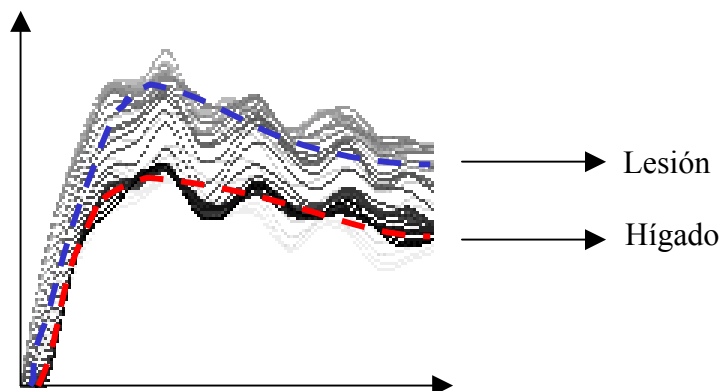
3. Ascenso y lavado rápidos: las curvas de la lesión ascienden y descienden rápidamente, comparadas con las del tejido hepático adyacente a la lesión.

ASCENSO Y LAVADO RÁPIDOS



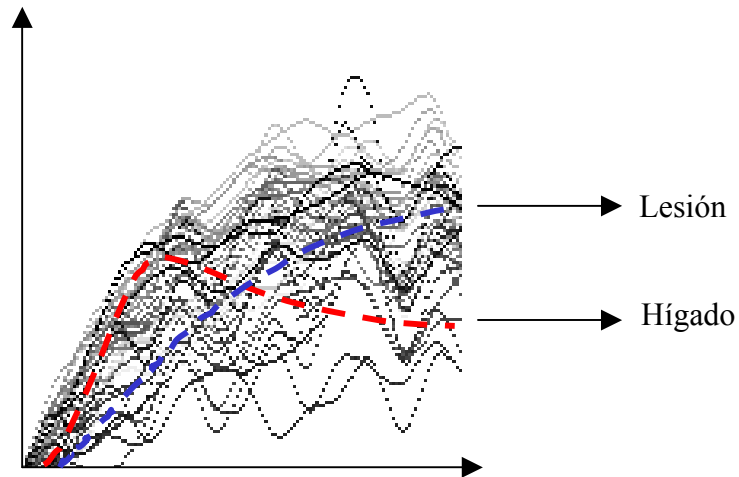
4. Captación de ascenso rápido y lavado lento: las curvas tumorales se elevan de forma súbita, tras la administración del contraste, disminuyendo de magnitud de manera paralela a las curvas del parénquima hepático perilesional.

ASCENSO RÁPIDO Y LAVADO LENTO



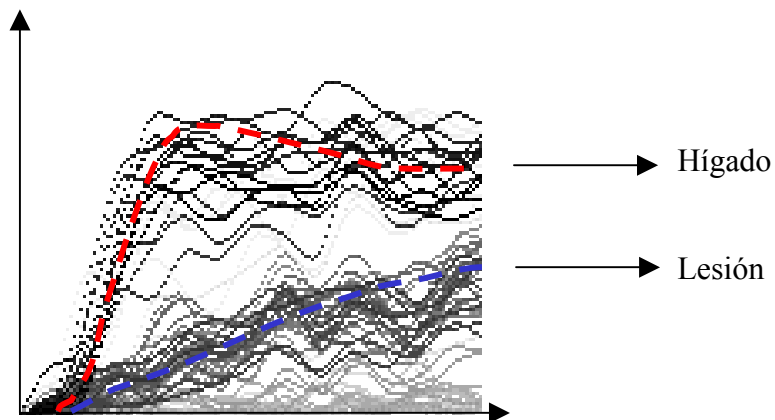
5. Captación lenta y progresiva: las curvas de captación tumoral ascienden con una pendiente baja y se elevan de forma progresiva durante toda la secuencia temporal.

CAPTACIÓN LENTA Y PROGRESIVA

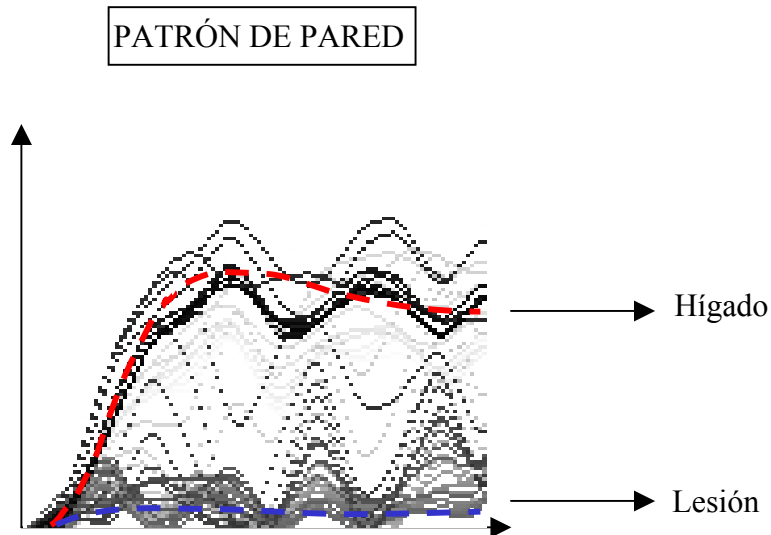


6. Captación muy lenta y progresiva: las curvas de captación tumoral muestra una pendiente muy baja, por debajo de las del hígado adyacente, ascendiendo lentamente durante la secuencia dinámica.

CAPTACIÓN MUY LENTA Y PROGRESIVA



7. Patrón de pared: la lesión es avascular, sin elevación de las curvas de captación de contraste, que permanecen adyacentes al eje de abscisas de la gráfica.



El análisis de las imágenes originales y las procesadas con el programa informático se realizó por separado en cada lesión focal hepática. Posteriormente, se compararon los resultados de estos análisis independientes con los diagnósticos de las lesiones, con el fin de establecer los diferentes patrones de captación comunes a los determinados grupos de lesiones, así como los posibles solapamientos. Asimismo, se compararon estos resultados entre las dos técnicas de análisis para valorar su concordancia. Así, se cotejaron los resultados de la evaluación de la intensidad y morfología de la captación del contraste con ambas técnicas (4 imágenes originales vs MRTC), de la velocidad de dicha captación (4 imágenes originales vs MRTV) y del tipo de la misma (4 imágenes originales vs perfil superior del MRTC).

3.7. Análisis estadístico.

Los datos cuantitativos se expresan con los parámetros descriptivos estándar (media, desviación estándar, error estándar de la media e intervalos de confianza (95-99%)). El test ANOVA se utilizó para conocer las diferencias entre las medias de las dosis administradas de contraste intravenoso, con respecto al peso y sexo de los pacientes del estudio, así como la diferencia de edad de los pacientes con respecto a los grupos histológicos de las lesiones.

La prueba χ^2 de Pearson se usó para conocer el grado de significación estadística entre los datos obtenidos a partir del análisis de las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica, con los hallados mediante las imágenes procesadas con el programa informático. Igualmente, se utilizó para calcular la significación estadística de los resultados de cada técnica analítica (visual y digital) con respecto a la categoría histológica de las lesiones. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el valor $p < 0,05$.

Para el estudio estadístico se utilizaron los programas informáticos SPSS 11.5 para Windows (SPSS Inc.) y Epi Info 2002 (*Centers for Disease Control and Prevention*).

A continuación, describiremos los índices estadísticos y las pruebas de significación que se han utilizado en este trabajo.

3.7.1. Índices estadísticos.

3.7.1.1. Conceptos de población y muestra.

Se define como población al conjunto completo de individuos a los cuales se refieren las conclusiones de un estudio. Se define como muestra a un reducido grupo de individuos de la población. Se considera a una muestra como representativa cuando analizando las características y relaciones existentes entre los individuos de dicha muestra se puede inferir mediante técnicas estadísticas las características y relaciones existentes en la población. Al valor inferido de la muestra se denomina estimador, dándose habitualmente como un

intervalo, llamado intervalo de confianza. Se considera que los individuos de una muestra han sido seleccionados aleatoriamente cuando no hay criterios que determinen dicha selección. La obtención de una muestra representativa no necesita ineludiblemente una selección aleatoria de sus individuos.

3.7.1.2. Concepto y tipos de variables estudiadas.

Se define escala de medida como el orden en que se clasifica una observación científica. Las escalas de medida se dividen en:

a) escala nominal: la observación no sigue ningún orden, siendo en la mayor parte de los casos dicotómicas (ausencia-presencia de una característica);

b) escala ordinal: la observación se incluye dentro de un orden predeterminado;

c) escala numérica discreta: la observación se obtiene como valores que son números enteros que se corresponden con algún tipo de recuento;

d) escala numérica continua: la observación se obtiene como valores que pueden ser cualquier número.

Se denomina variable a cada uno de los caracteres o aspectos que se miden en un estudio. Según el tipo de escala de medida, las variables se clasifican en:

a) cualitativas: los valores de las variables siguen una escala de medida nominal u ordinal, expresándose como una proporción y,

b) cuantitativas: los valores de las variables siguen una escala de medida numérica discreta o continua.

Las variables estudiadas corresponden a cualitativas ordinales (patrón de captación del contraste, intensidad y velocidad de la captación del contraste) y cualitativas nominales (morfología de la captación del contraste).

3.7.1.3. Índices estadísticos de una variable continua.

Se define como distribución al conjunto de valores observados de una variable continua. Se define como índices estadísticos descriptivos o parámetros de una variable continua a las medidas que caracterizan a su distribución. Se consideran dos tipos de índices estadísticos:

a) índices fundamentales, que son aquellos que se consideran como imprescindibles a la hora de conocer el tipo de distribución y,

b) índices complementarios, que comparan la distribución obtenida respecto a la ley normal.

Los índices fundamentales se subdividen a su vez en:

a) medidas de tendencia central, que indican el valor de la variable hacia donde se agrupan las observaciones y,

b) medidas de dispersión, que expresan el grado de agrupación o de homogeneidad de las observaciones en torno a un valor central.

Son medidas de tendencia central la media, la mediana y la moda, y son medidas de dispersión la varianza, la desviación estándar, la amplitud intercuartil, la desviación cuartil, la amplitud o rango y el coeficiente de variación.

Los índices fundamentales más empleados para describir una distribución son la media, la varianza y la desviación estándar, y se consideran estadísticamente fiables porque en su cálculo intervienen todos los valores de la distribución.

Dada una distribución (x_i) , se define la media como la suma de cada uno de los valores de dicha distribución dividida por el número de observaciones. La simbología de la media se representa de forma diferente si se calcula a partir de los valores de una población o de una muestra. Cuando se calcula en una población con N individuos se simboliza por μ , y viene dada por la fórmula $\Sigma(x_i/N)$. Cuando se calcula en una muestra con n individuos, el estimador de la

media μ de la población se simboliza por \bar{x} , y viene dada por la fórmula $\Sigma(x_i/n)$. Las unidades de medida de una media son las mismas que las de la variable que se describe.

La varianza se define como la suma de los cuadrados de las diferencias entre cada valor de la variable (x_i) y la media de la distribución, de forma que cuando se calcula la varianza en una población con N valores, se simboliza como σ^2 , y viene dada por la fórmula $\Sigma [(x_i - \mu)^2 / N]$, y cuando se calcula en una muestra con n individuos, la varianza se simboliza por s^2 y viene dada por la fórmula $\Sigma[(x_i - \bar{x})^2 / (n-1)]$. La varianza tiene como unidades de medida el cuadrado de las unidades de medida de la variable que describe. Dado que las unidades de medida de la varianza son difíciles de interpretar, se utiliza la desviación estándar, que es la raíz cuadrada positiva de la varianza y que tiene las mismas unidades de medida que la variable que describe. La desviación estándar se simboliza como s, DE ó SD, y su formulación matemática es $DE = \sqrt{s^2}$, y cuantifica la variabilidad de las observaciones en torno al valor medio.

Los índices complementarios se subdividen en:

a) medidas de posición, que indican el valor en el que se agrupa un determinado porcentaje de observaciones y

b) índices de forma, que evalúan la asimetría y el grado de apuntamiento de la distribución observada respecto de la ley normal.

Las medidas básicas de posición son los percentiles, que son los valores de la variable que indican la posición relativa de un individuo dentro de la población de referencia. El percentil de orden k corresponde al valor de la variable que deja por debajo el k por 100 de los sujetos de la población. Derivan de los percentiles el resto de medidas de dispersión, que son la mediana (corresponde al percentil 50), los cuartiles (corresponden a los percentiles 25, 50 y 75), los deciles (percentiles 10, 20, 30, etc.), la amplitud o rango (la resta del valor del percentil 100 respecto del percentil 0), la amplitud intercuartil (la resta del valor del percentil 75 respecto del percentil 25) y la desviación cuartil (la resta del valor del

percentil 75 respecto del percentil 25, dividida por 2). El valor de las medidas de posición es útil para comparar un determinado valor con el de una población de referencia.

Los índices de forma son el grado de simetría y de apuntamiento respecto de la distribución normal. La distribución normal se considera simétrica y mesocúrtica, definiéndose los parámetros Γ_1 y Γ_2 para los grados de simetría y apuntamiento respectivamente. Si $\Gamma_1 = 0$, la distribución se considera simétrica; si $\Gamma_2 = 0$, la distribución es mesocúrtica.

Para considerar que una muestra procede de una población en la que el carácter estudiado se distribuye según una ley Normal, es de esperar que:

- a) la práctica totalidad de los sujetos estarán situados dentro del intervalo $x \pm 3DS$.
- b) el coeficiente de asimetría tendrá un valor próximo a cero.
- c) el coeficiente de apuntamiento tendrá un valor próximo a cero.

La hipótesis de normalidad se rechaza si alguno de estos coeficientes está más alejado de cero que dos veces su error estándar.

3.7.1.4. Concepto de error estándar.

Se define como distribución muestral de un índice estadístico a la distribución de frecuencias de los valores obtenidos al aplicar el índice estadístico a todas las muestras posibles de tamaño n , extraídas aleatoriamente de la población. En consecuencia, existe una distribución muestral de cada índice estadístico (medias, varianzas, asimetría, apuntamiento, etc.). Cada una de estas distribuciones muestrales tendrá una media y una desviación estándar. La desviación estándar de la distribución muestral de un índice estadístico dado recibe el nombre de error estándar y se designa por EE.

El error estándar y la desviación estándar cuantifican aspectos completamente distintos. La desviación estándar de la media de una muestra cuantifica la variabilidad de las observaciones de una muestra mientras que el error estándar de la media de una muestra cuantifica la precisión con que se estima la media de la población a partir de la de la muestra¹⁵².

En una muestra grande (de más de 30 observaciones) el intervalo $\bar{x} \pm 2EE$ tiene aproximadamente un 95% de probabilidad de contener el valor μ de la media de la población origen de la muestra.

3.7.1.5. Conceptos de intervalo de probabilidad e intervalo de confianza.

Se define como intervalo de probabilidad a aquel intervalo que contiene una probabilidad alta de contener las proporciones observadas en muestras de tamaño n extraídas al azar de una población con una proporción conocida. Por convenio se considera que la probabilidad es elevada si su valor es igual o superior a 0,95.

Se define como intervalo de confianza a aquel intervalo que contiene una probabilidad alta de estimar el valor de una proporción o índice estadístico desconocido en la población de referencia a partir de la proporción o índice estadístico observado y conocido en una muestra.

3.7.1.6. Estadístico Kappa.

El coeficiente de concordancia o índice de Kappa expresa la proporción de concordancia, o de acuerdo, más allá del azar. Su cálculo se obtiene a partir de una tabla de contingencia de 2x2. El valor Kappa es el cociente entre la proporción observada de concordancia descontado el azar y la máxima proporción de concordancia no debida al azar. Un valor de kappa de 0.5 indica un nivel moderado de concordancia. Un valor de kappa de 0 indica que no existe concordancia descontado el factor azar, mientras que un valor de kappa de 1 indica una concordancia total. Kappa no indica cual es el método que da los

mejores resultados, se limita a indicar si existe acuerdo entre las dos pruebas comparadas o no.

Este índice se utilizó para conocer la concordancia entre el análisis visual con 4 imágenes de la secuencia dinámica y el análisis digital con el perfil superior del MRTC, en la valoración de los tipos de captación de contraste de las lesiones hepáticas.

3.7.2. Significación estadística.

3.7.2.1. Pruebas de significación.

Se considera que dos variables están relacionadas o son dependientes si al ir tomando una de ellas diferentes valores, se van modificando los valores que en promedio va tomando la otra variable. En caso contrario, es decir, cuándo al tomar diferentes valores una de las variables, no se modifican los valores que en promedio va tomando la otra, se dice que las dos variables no están relacionadas o son independientes.

Se define como prueba de significación o de hipótesis a aquellas pruebas que permiten verificar hipótesis sobre la forma de distribución de la población (pruebas de bondad de ajuste), el valor de un determinado parámetro de la población (pruebas de conformidad) o verificar, a partir de una relación entre variables observadas en una muestra, si dichas variables están o no relacionadas en la población origen (pruebas de independencia).

Según la naturaleza cualitativa o cuantitativa de las variables que se relacionan, existen tres tipos de modelos de pruebas de significación:

- a).- Relación entre variables cualitativas.
- b).- Relación entre variables cualitativas y una cuantitativa.
- c).- Relación entre dos variables cuantitativas.

3.7.2.2. Riesgos en una prueba de significación.

Se define como hipótesis nula (H_0) a la hipótesis estadística a contrastar. La aceptación de la hipótesis nula no equivale a demostrar que sea verdadera. La hipótesis alternativa (H_1) es la hipótesis complementaria a la hipótesis nula. La hipótesis alternativa no está directamente sometida a prueba; resulta la más verosímil cuando se rechaza la hipótesis nula.

Las pruebas de significación presentan una probabilidad de establecer una verosimilitud que en realidad en la población no se produce. Dichas probabilidades son conocidas como riesgos. Se define como riesgo α a la probabilidad de rechazar la hipótesis nula condicionada al hecho de que la hipótesis nula sea verdadera. Dicho riesgo es siempre conocido y se fija a priori. Se define como riesgo β a la probabilidad de aceptar la hipótesis nula condicionada al hecho de que la hipótesis alternativa sea verdadera. La magnitud del riesgo β es siempre desconocida. Al aumentar el tamaño de la muestra disminuye el riesgo β . Se define como potencia de la prueba de significación a la probabilidad de rechazar la hipótesis nula condicionada a que la hipótesis alternativa sea verdadera.

El grado de significación P es el resultado del cálculo matemático de la prueba de significación aplicada.

3.7.2.3. Formulación del resultado de una prueba de significación.

El valor del grado de significación se compara con el valor del riesgo α que previamente se ha fijado. Se decide no rechazar la hipótesis nula (no existen diferencias estadísticamente significativas) si el grado de significación presenta un valor superior al del riesgo α . Se decide rechazar la hipótesis nula y, en consecuencia, considerar más verosímil la hipótesis alternativa, si el grado de significación presenta un valor inferior al del riesgo α .

El valor de referencia de α más empleado es 0,05. Por tanto, si $P < 0,05$, se rechaza H_0 ; si $P > 0,05$, no se rechaza H_0 . El problema surge cuándo el grado de

significación presenta valores muy próximos al riesgo α . Pueden aplicarse correcciones conservadoras a la prueba de significación, o aplicar otra prueba de significación que tenga mayor potencia.

Los valores del grado de significación que son muy inferiores al riesgo α no implican mayor magnitud de la diferencia entre dos variables ni mayor intensidad en la relación entre las variables. La formulación del resultado de una prueba de significación debe completarse con el cálculo de la magnitud de la diferencia entre las variables y su intervalo de confianza, que evaluarán la relevancia clínica de la decisión tomada.

3.7.3. Pruebas de significación que relacionan variables cualitativas en grupos independientes.

3.7.3.1. Pruebas de significación en muestras en las que se puede aplicar aproximación a la Ley Normal.

Dadas dos muestras A y B de n_A y n_B sujetos cada una, en las que se quiere evaluar la distribución de la observación x . Se desea comprobar si las dos muestras proceden de una misma población. Se define como p_A a la proporción de casos en los que se ha observado la característica x en la muestra A (x_A) y p_B a la proporción de casos en los que se ha observado la característica x en la muestra B (x_B), de forma tal que $p_A = x_A/n_A$; $q_A = 1 - p_A$; $p_B = x_B/n_B$; $q_B = 1 - p_B$; $n = n_A + n_B$; $p = (x_A + x_B)/n$; $q = 1 - p$.

La prueba de significación se puede aplicar si $5 \geq n_A p$; $n_A q$; $n_B p$; $n_B q$. La fórmula matemática es:

$$z = \frac{p_A - p_B}{\sqrt{\left[\frac{pq}{n_A}\right] + \left[\frac{pq}{n_B}\right]}}$$

siendo el grado de significación $P = Q(z)$, que se obtiene por lectura de las tablas de la función estadística z . En el caso de que el resultado de la prueba

sea significativo, se estima la magnitud de la diferencia con su intervalo de confianza.

Si consideramos a la diferencia entre proporciones en la población de origen como U , tal que $U = p_A - p_B$, se define como error estándar EE de su estimador estadístico $(p_A - p_B)$, la fórmula $EE = \sqrt{[(p_A q_A / n_A) + (p_B q_B / n_B)]}$, de forma que el intervalo de confianza estimado de U es $U = (p_A - p_B) \pm z_\alpha \times EE$, siendo α la precisión con que se quiera medir dicho intervalo de confianza (habitualmente 0,05, con el fin de establecer un intervalo de confianza al 95%). Además de las condiciones de aplicación necesarias para la prueba de significación, los valores de las proporciones deben pertenecer al intervalo 0,1 - 0,9, y darse en más de 30 casos.

3.7.3.2. Prueba de χ^2 .

El test χ^2 es una prueba de contraste no paramétrica cuya utilización sirve para determinar la existencia de diferencias significativas entre dos distribuciones, siendo los datos con los que se trabajan nominales¹⁵³. Esta prueba opera con más de dos categorías, comparando las frecuencias obtenidas en cada una de ellas, con las frecuencias teóricas que se esperarían obtener. Compara, por tanto, las frecuencias observadas con las frecuencias esperadas, según se desprende de su expresión matemática:

$$\chi^2 = \frac{\sum (f_o - f_e)^2}{f_e}$$

Los datos se disponen en una tabla de contingencia en la que se cruzan los valores obtenidos en cada categoría de la variable con los grupos productores de datos. Para poder aplicar la prueba χ^2 correctamente, ninguna de las frecuencias esperadas debe ser inferior a 1 o cuando un 20% de las frecuencias esperadas estén comprendidas entre 1 y 5.

La distribución de los valores teóricos del estadístico χ^2 reúne las siguientes características:

El origen está en 0. Es decir, no tiene valores negativos. Esto se justifica a partir de su expresión matemática en la que se divide el cuadrado de una diferencia entre la frecuencia esperada. Con lo cual, siempre nos hallamos ante el cociente de dos números positivos, por lo que el resultado será igualmente positivo. En el caso de que no existieran diferencias entre los valores observados y los esperados, la diferencia sería 0, justificándose así el origen de la distribución.

La mayoría de los valores están próximos a 0. Al dividir las diferencias al cuadrado por la frecuencia por la frecuencia esperada, en el caso de que las diferencias existentes fueran debidas al azar, el valor final obtenido sería pequeño.

Tiene un máximo muy pronunciado, ya que puede ocurrir que obtengamos una diferencia extrema aleatoria.

La prueba χ^2 tiene múltiples aplicaciones, pudiendo ser utilizada para los siguientes objetivos:

Comparar los datos de una distribución observada con una teórica.

Comparar distribuciones observadas en dos o más muestras independientes.

Probar la independencia de variables.

Prueba de bondad de ajuste.

3.7.3.2.1. Coeficiente de Pearson.

El coeficiente de Pearson o prueba clásica χ^2 se obtiene mediante la fórmula:

$$\chi^2 (\text{Pearson}) = \sum^L \sum^k (o_{ij} - e_{ij})^2 / e_{ij}.$$

Conocido el grado de libertad, el grado de significación $P = Q(\chi^2)$, que se obtiene por lectura de las tablas de la función estadística χ^2 .

En el caso de tratarse de dos muestras con una variable con dos categorías (tablas de 2x2), con efectivos esperados que no cumplen las condiciones de aplicación pero que ninguno de ellos es inferior a 3, se pueden aplicar las pruebas de χ^2 si se realiza la corrección de Yates χ^2_c :

$$\chi^2_c = \sum^L \sum^k (|o_{ij} - e_{ij}| - 0.5)^2 / e_{ij}.$$

3.7.3.2.2. Razón de verosimilitud.

Consiste en obtener el logaritmo neperiano de la prueba clásica de χ^2 . Se considera una prueba de control de la prueba clásica de χ^2 . Si de su cálculo se obtiene un grado de significación similar al de la prueba clásica de χ^2 , refuerza la significación estadística de la relación entre variables. La fórmula de la razón de verosimilitud es la siguiente:

$$\chi^2 = 2 \sum^L \sum^k o_{ij} [\ln (o_{ij}/e_{ij})].$$

3.7.3.3. Prueba exacta de Fisher.

Es un test estadístico que se usa para determinar si hay asociaciones no debidas al azar entre dos variables cualitativas. Calcula un valor de probabilidad exacta para la relación entre dos variables dicotómicas, como las que se encuentran en una tabla de 2x2. Calcula la diferencia entre los datos observados y los esperados, considerando el marginal dado y las asunciones del modelo de independencia. Opera exactamente igual que el test de χ^2 para el conocimiento de la independencia. El test χ^2 da sólo una estimación del valor de probabilidad verdadero, que puede no ser muy precisa si el marginal es muy desigual o si hay un valor pequeño, inferior a 5, en una de las celdas. En estos casos, la prueba exacta de Fisher es mejor que el test χ^2 .

3.7.4. Pruebas de significación que relacionan variables cualitativas con variables cuantitativas en grupos independientes.

3.7.4.1. Análisis de la varianza (ANOVA).

Permite comparar las medias de k grupos con un riesgo aceptable para la prueba de significación. Si por ejemplo se desea comparar las medias de 4 grupos A, B, C y D, de dos en dos, será necesario efectuar un número de pruebas igual a $k(k-1)/2 = 4 \times 3 / 2 = 6$. Es incorrecto estudiar estas 6 comparaciones con la prueba t , porque si cada prueba se evalúa con un riesgo $\alpha = 0,05$, el conjunto de las 6 comparaciones tiene un riesgo casi del 30%.

Las condiciones de aplicación del análisis de la varianza exigen que las poblaciones origen de las k muestras sean todas ellas normales y con igual varianza.

La prueba se basa en el cálculo de la varianza entre las medias y_i observadas en las k muestras. Si las k muestras proceden de poblaciones con diferentes medias μ es de esperar que la varianza entre las k medias y_i sea mayor que si procedieran de poblaciones con igual media μ . Por lo tanto, la prueba consiste en comparar la varianza del conjunto de la media de los k grupos con la varianza que se obtendría si las muestras procedieran de poblaciones con la misma media μ , mediante una prueba F de Snedecor.

Considerando que las sumas de cuadrados son el numerador del cociente por el que se calcula la varianza, y los grados de libertad su denominador, si los grupos tienen igual número de observaciones, tanto la suma de cuadrados como los grados de libertad de la varianza del conjunto de observaciones (variación total) se descompone en dos componentes o fuentes de variación; la suma de cuadrados y grados de libertad debida a los diferentes tratamientos (variación entre grupos) y la suma de cuadrados y grados de libertad residual (variación intragrupos), cumpliéndose que:

$$\begin{array}{r}
 SC_{tot} = SC_{grup} + SC_{res} \\
 GL_{tot} = GL_{grup} + GL_{res} \\
 \downarrow \quad \quad \downarrow \quad \quad \downarrow \\
 (n-1) = (k-1) + (n-k)
 \end{array}$$

Del valor SC_{grup} con GL_{grup} se obtiene el grado de significación con la función F de Snedecor.

En el caso de grupos desiguales, la suma de cuadrados entre grupos (SC_{grup}) se calcula mediante la siguiente expresión:

$$SC_{grup} = \left[n_1(y_1 - y_T)^2 + \dots + n_k(y_k - y_T)^2 \right]$$

4. RESULTADOS

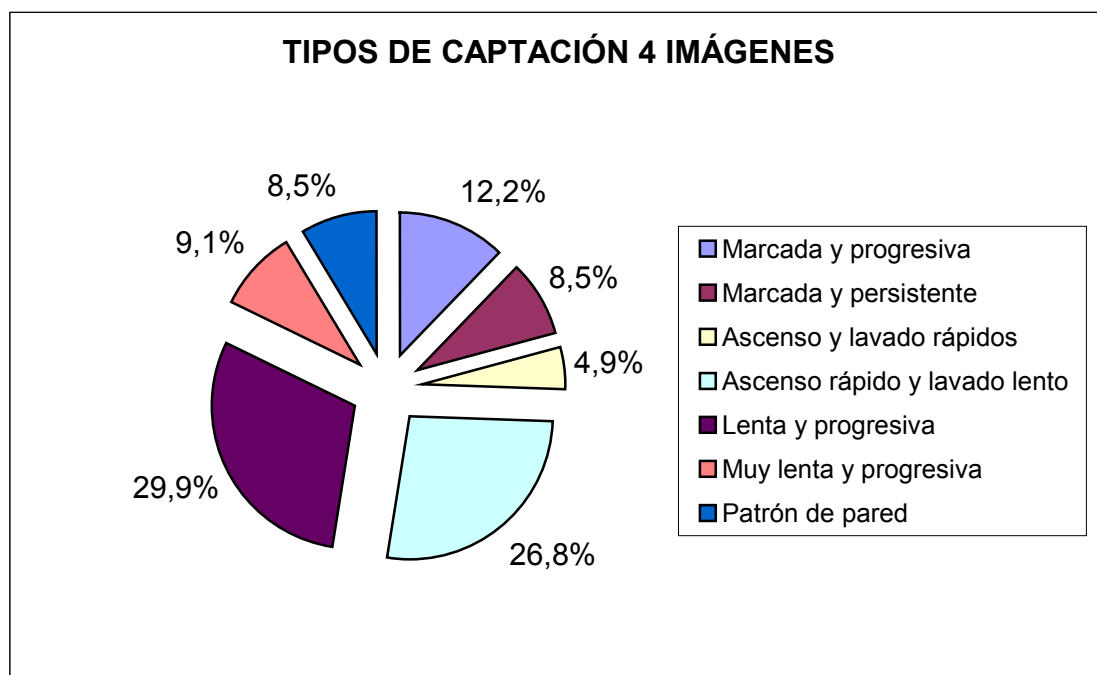
4. RESULTADOS.

Siguiendo la metodología descrita, expondremos, en primer lugar, los resultados obtenidos al analizar visualmente las 4 imágenes elegidas de la secuencia dinámica. Seguidamente, procederemos a mostrar los resultados del análisis de las imágenes procesadas con el programa informático ASYMED® v3.0, es decir, los mapas de reconstrucción temporal de captación, los mapas de reconstrucción temporal de velocidad y el perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación. Por último, detallaremos los resultados obtenidos al comparar ambos métodos analíticos.

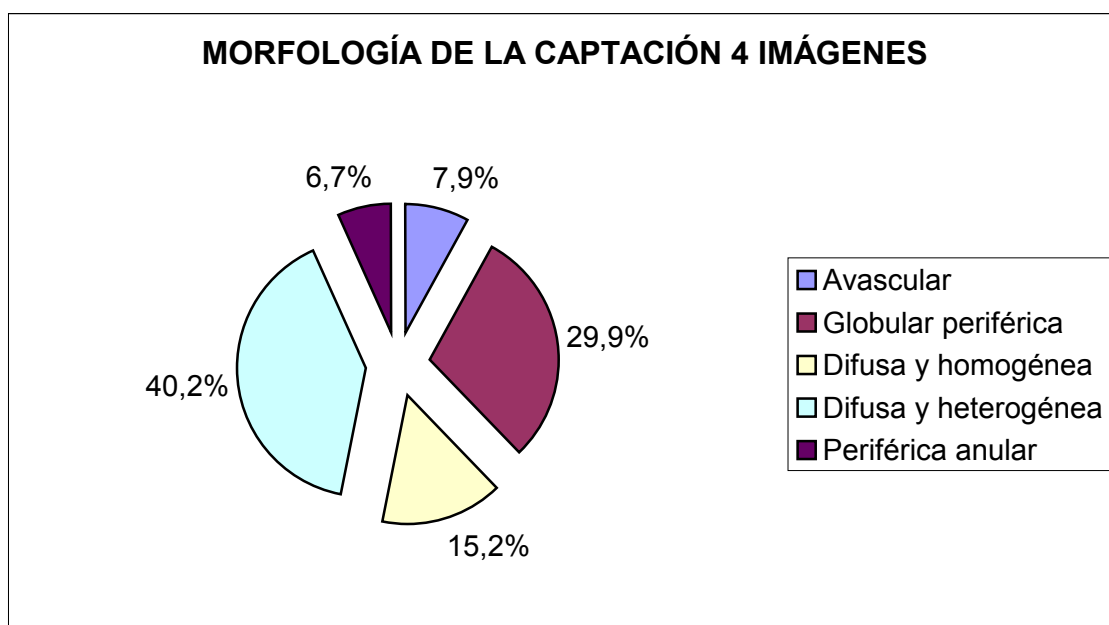
4.1. Resultados del análisis visual de 4 imágenes de la secuencia dinámica.

La valoración aislada de las cuatro imágenes originales de la secuencia dinámica, descritas en el apartado de material y método, correspondientes a la imagen previa a la administración de contraste intravenoso, la obtenida durante la fase de perfusión con predominio arterial, la imagen con perfusión portal y la última imagen de dicha secuencia, mostraron los resultados que detallamos a continuación.

El análisis de los diferentes tipos de captación del contraste de las lesiones focales hepáticas en estas cuatro imágenes demostró que el más frecuente fue la captación lenta y progresiva (49 lesiones; 29,9%), seguido de la captación con ascenso rápido y lavado lento del contraste (44 lesiones; 26,8%). El resto de patrones de captación aparecieron con menor frecuencia. La captación marcada y progresiva fue la tercera más frecuente, observándose en 20 casos (12,2%), seguida de la captación muy lenta y progresiva (15 casos; 9,1%). La captación marcada y persistente, así como el patrón de pared se identificaron en el mismo número de lesiones (14 casos; 8,5%, respectivamente). La captación de ascenso y lavado rápidos (8 casos; 4,9%) fue la más infrecuente.



El estudio de la morfología de la captación tumoral del contraste en las 4 imágenes de la secuencia dinámica evidenció que, las lesiones mostraban con mayor frecuencia captación difusa y heterogénea (66 casos; 40,2%). La segunda morfología de captación en frecuencia fue globular y periférica (49 casos; 29,9%), seguida de la captación difusa y homogénea (25 casos; 15,2%). Por último, las menos frecuentes fueron las avasculares (13 casos; 7,9%) y la periférica anular (11 casos; 6,7%).



En cuanto a la valoración de la presencia de cápsula tumoral y su captación, la mayoría de las lesiones no mostraron cápsula (132 lesiones; 80,5%). El resto de lesiones en las que se visualizó cápsula, ésta captó precozmente en 12 ocasiones (7,3%) y de manera tardía y mantenida en 20 (12,2%) (Fig.1).

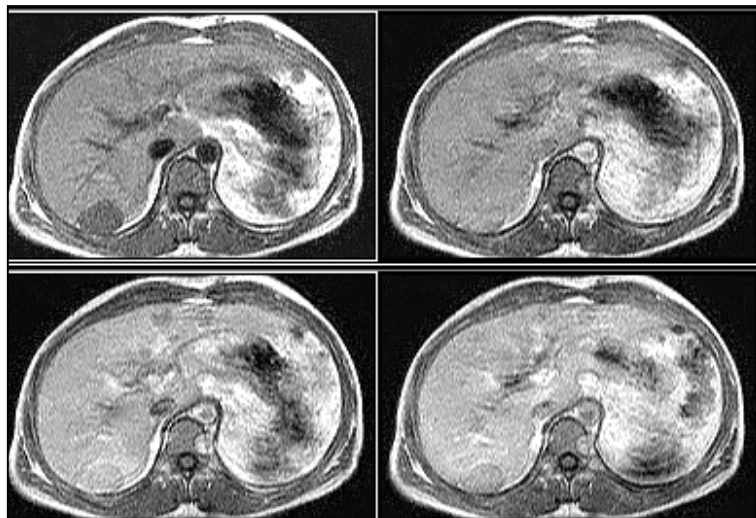
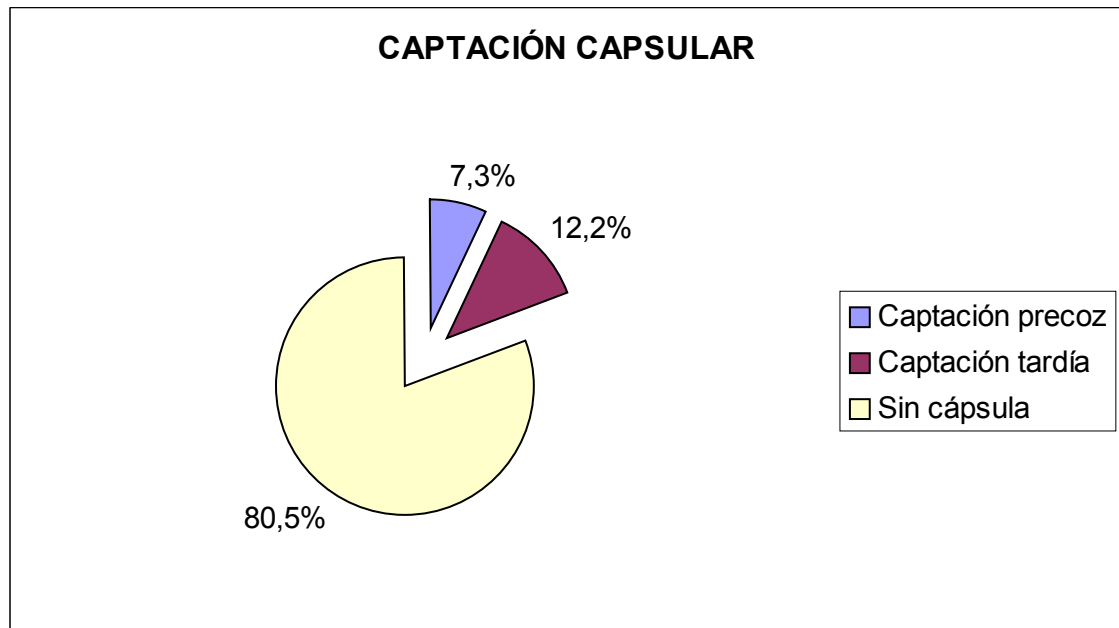
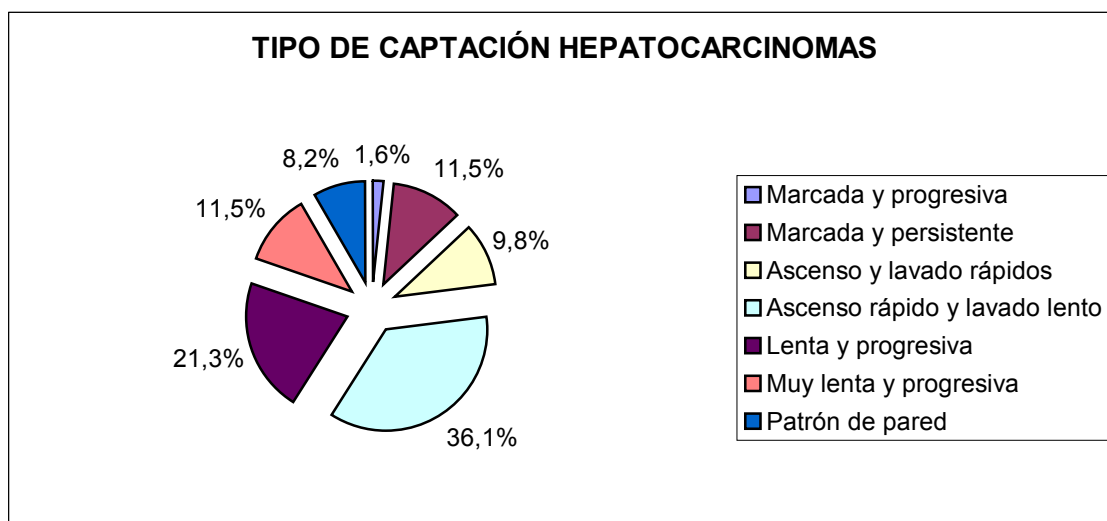


Figura 1. Captación capsular tardía en CHC.

Nótese el aumento de intensidad de señal en la cápsula del CHC, alojado en el segmento VI, en las fases de perfusión portal y tardía (imágenes inferiores izquierda y derecha, respectivamente).

Se identificaron diferentes tipos de captación de contraste en tumores con la misma histología. Vamos a describir los tipos de captación que presentaron las lesiones, agrupadas por su histología, por orden de frecuencia decreciente.

Los hepatocarcinomas (CHC) mostraron dos tipos de captación predominante, identificando en 22 casos (36,1%) un ascenso rápido y lavado lento del contraste (Fig.2) y, en 13 (21,3%), una captación lenta y progresiva del mismo (Fig.3). Los otros patrones de captación aparecieron con menor frecuencia: captación marcada y persistente en 7 lesiones (11,5%) (Fig.4.), muy lenta y progresiva en otros 7 casos (11,5%) (Fig.5), ascenso y lavado rápidos en 6 (9,8%) (Fig.6), patrón de pared (avasculares) en 5 (8,2%) (Fig.7) y captación marcada y progresiva en un caso (1,6%) (Fig.8).



Los hemangiomas fueron la segunda lesión en frecuencia, reflejando una captación progresiva del contraste en la mayor parte de los casos. El tipo de captación más frecuente fue la lenta y progresiva (Fig.9), que se visualizó en 19 de ellos (35,2%), seguida de cerca por la captación marcada y progresiva (Fig.10), identificada en 17 lesiones (31,5%). En ocho hemangiomas (14,8%) se detectó una captación con ascenso rápido y lavado lento del mismo (Fig.11). Los patrones de captación marcada y persistente (Fig.12), y muy lenta y progresiva (Fig.13) aparecieron en el mismo número de lesiones (5 casos), representando el 9,3% del total de hemangiomas, cada una de ellas. En ninguna tumoración

con esta histología se produjo una captación con patrón de pared ni con ascenso y lavado rápidos del contraste.

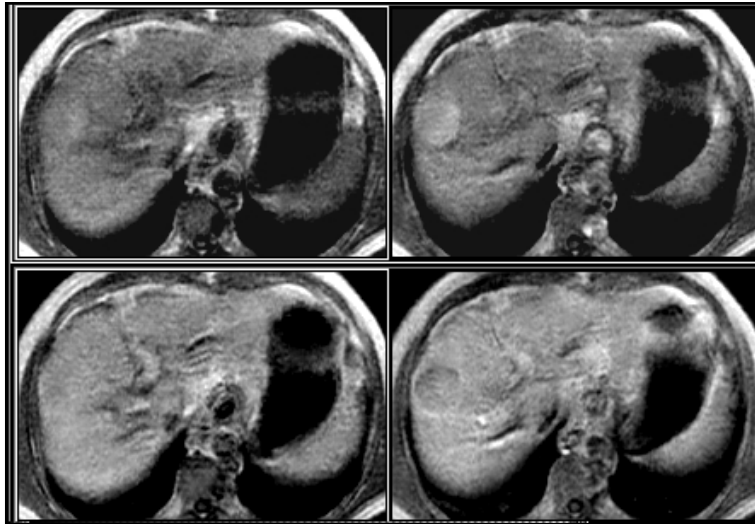


Figura 2. Captación con ascenso rápido y lavado lento del contraste en CHC.

El aumento de intensidad del tumor se produce en la fase arterial (imagen superior derecha) y disminuye sucesivamente en las fases portal y tardía.

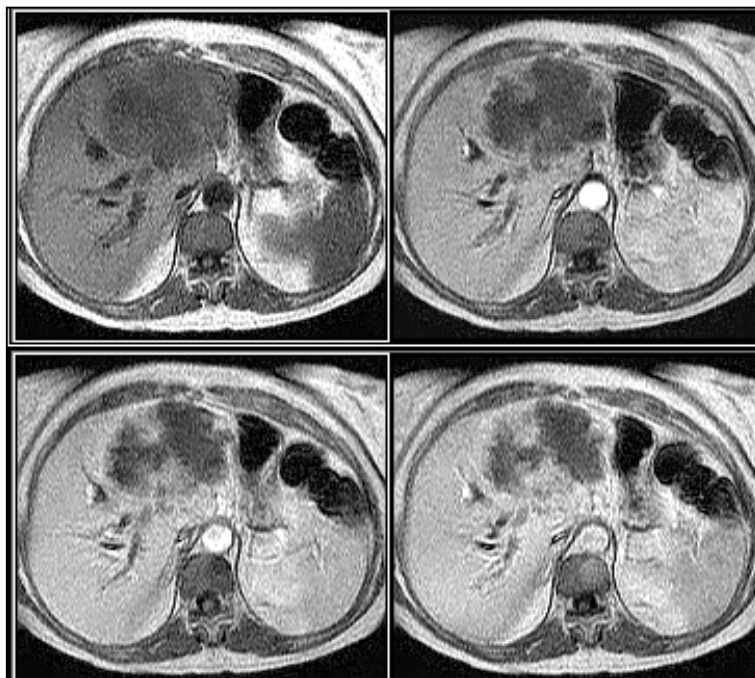


Figura 3. CHC con captación lenta y progresiva.

Lesión en el lóbulo hepático izquierdo con inicio de la captación en la fase portal (inferior izquierda) y aumento de su intensidad en la imagen tardía (inferior derecha).

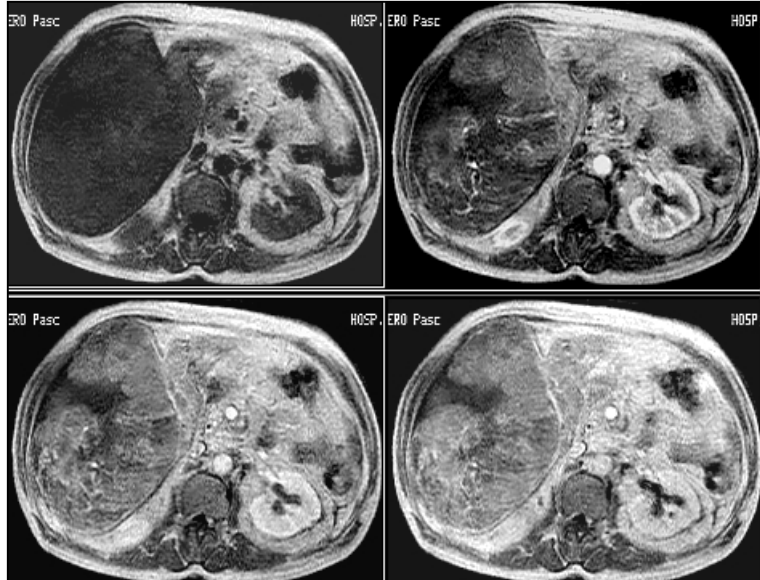


Figura 4. CHC con captación marcada y persistente.

Gran lesión en el LHD con áreas de captación mayor que el parénquima hepático normal, desde la fase arterial hasta la tardía.

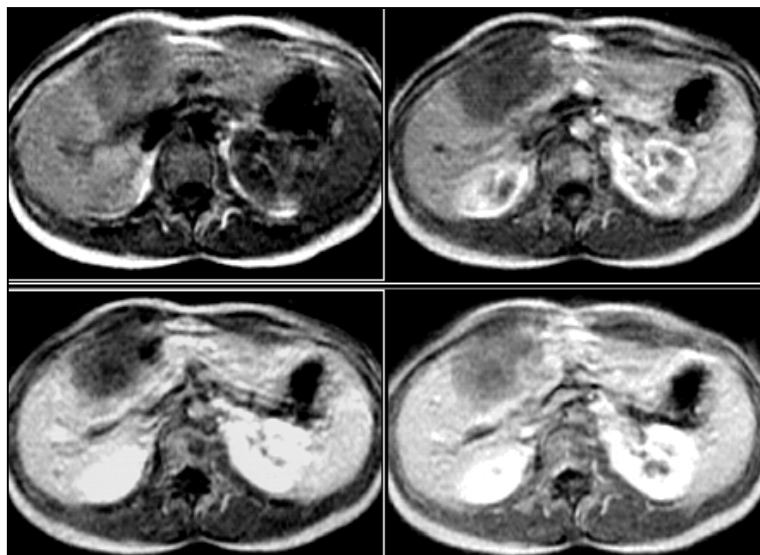


Figura 5. CHC con captación muy lenta y progresiva.

Lesión con captación en la imagen de perfusión tardía (inferior derecha).

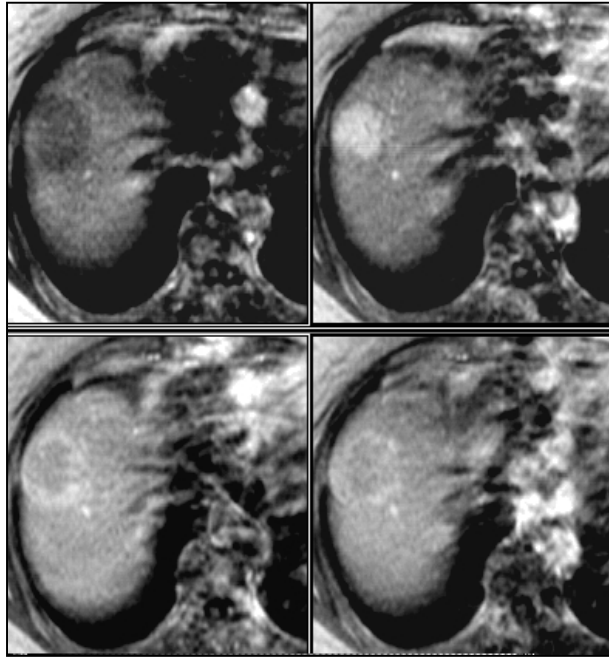


Figura 6. CHC con captación de ascenso y lavado rápidos.

Hepatocarcinoma nodular encapsulado con mayor captación que el parénquima adyacente en fase arterial (superior derecha) y disminución de su intensidad en la fase portal (inferior izquierda). En las imágenes de perfusión portal y tardía, se evidencia la captación de la cápsula (inferior izq. y dcha., respectivamente).

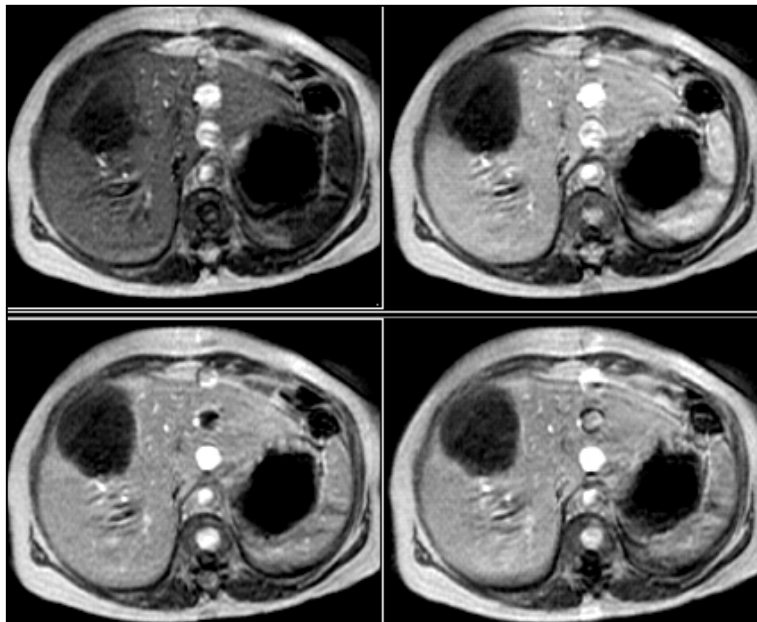


Figura 7. CHC avascular.

Sólo se identifica captación en el parénquima adyacente a la lesión, en fases portal y tardía, representando edema; patrón de pared.

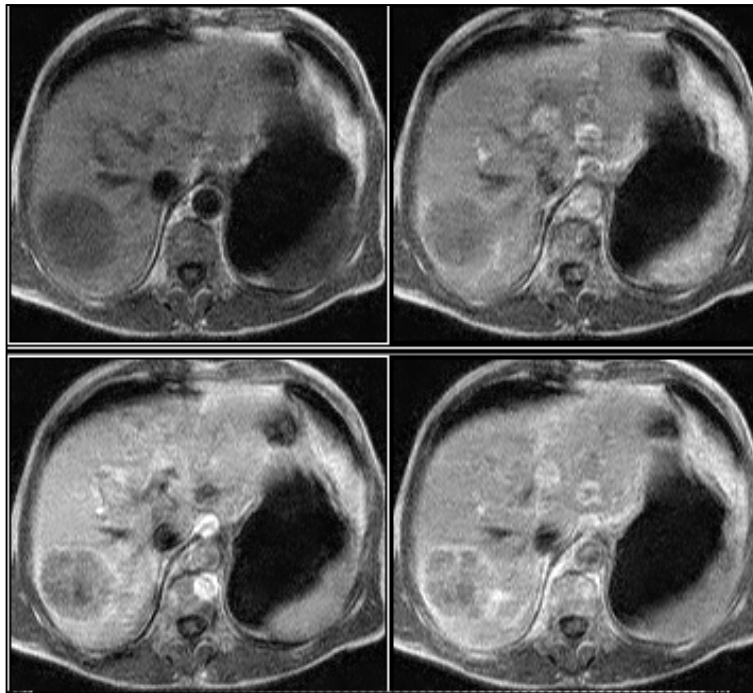
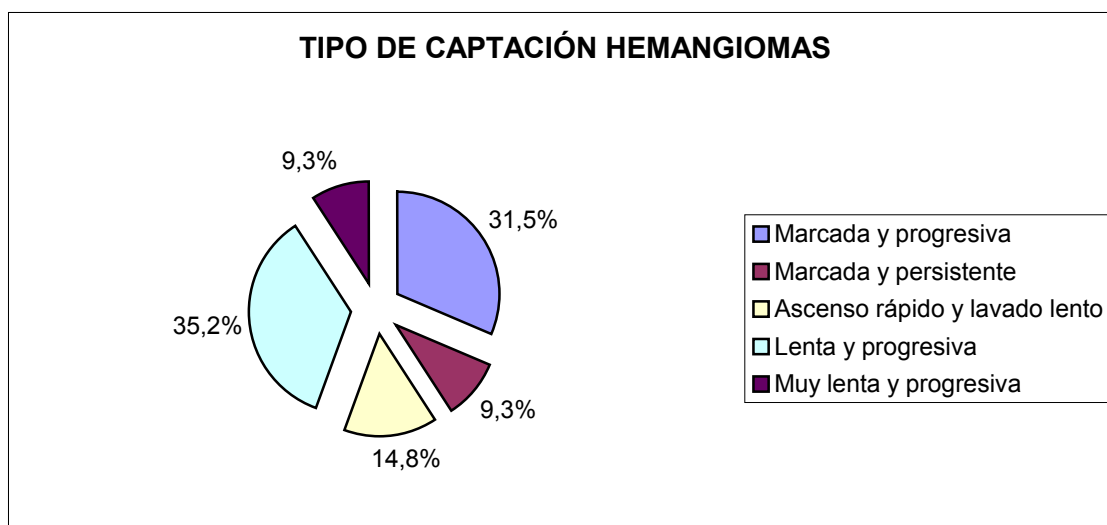
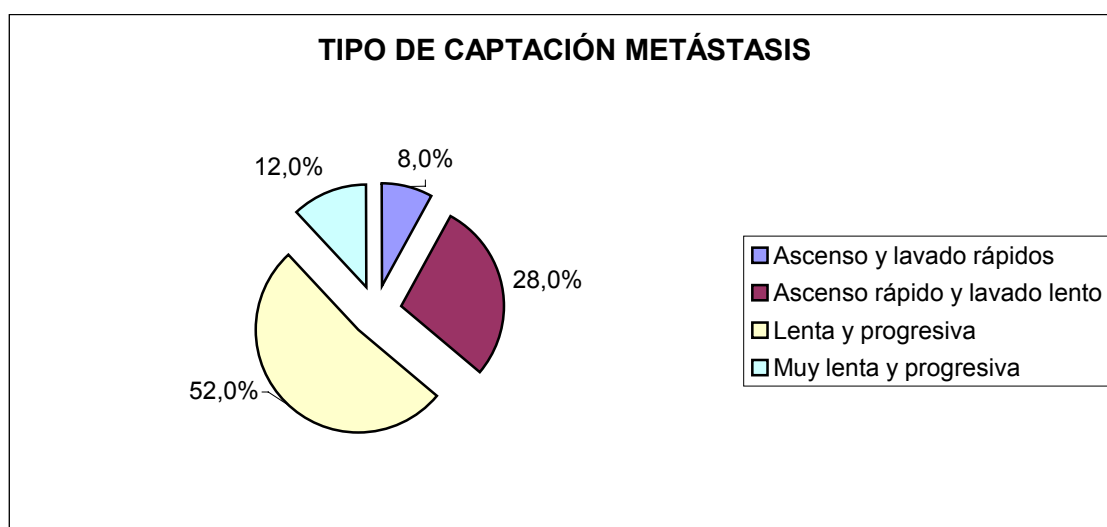


Figura 8. CHC con captación marcada y progresiva.

La lesión capta en la fase arterial, más que el hígado normal, aumentando su intensidad en las imágenes portal y tardía. En esta última es en la que muestra mayor intensidad. La cápsula capta de forma precoz y mantenida.



Más de la mitad de los casos de la tercera lesión más frecuente, las metástasis hepáticas, presentaron una captación lenta y progresiva (Fig.14), apareciendo en 13 de estos tumores (52%). Siete de ellas (28%) experimentaron un ascenso rápido y lavado lento del contraste (Fig.15). La captación muy lenta y progresiva se observó en 3 casos (12%) (Fig.16). El patrón de captación correspondiente a ascenso y lavado rápidos se visualizó en 2 lesiones (8%) (Fig.17). Ninguna metástasis presentó patrón de pared, captación marcada y progresiva ni marcada y persistente.



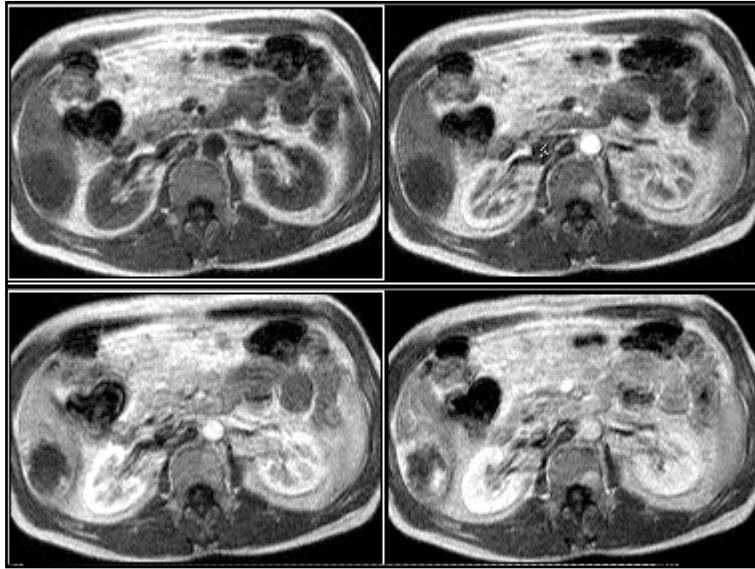


Figura 9. Hemangioma con captación lenta y progresiva.

La lesión focal alojada en el segmento VI empieza a captar en la fase de perfusión de predominio portal (imagen inferior izquierda), mostrando mayor intensidad en la imagen tardía (inferior derecha).

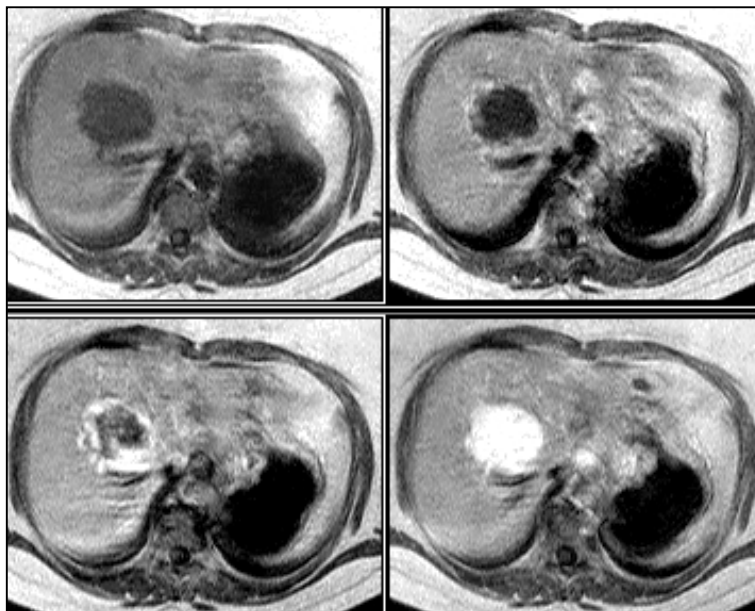


Figura 10. Hemangioma con captación marcada y progresiva.

La lesión capta en su periferia en fase arterial, con mayor intensidad que el resto del parénquima, aumentando marcada y progresivamente su intensidad en las fases portal y tardía.

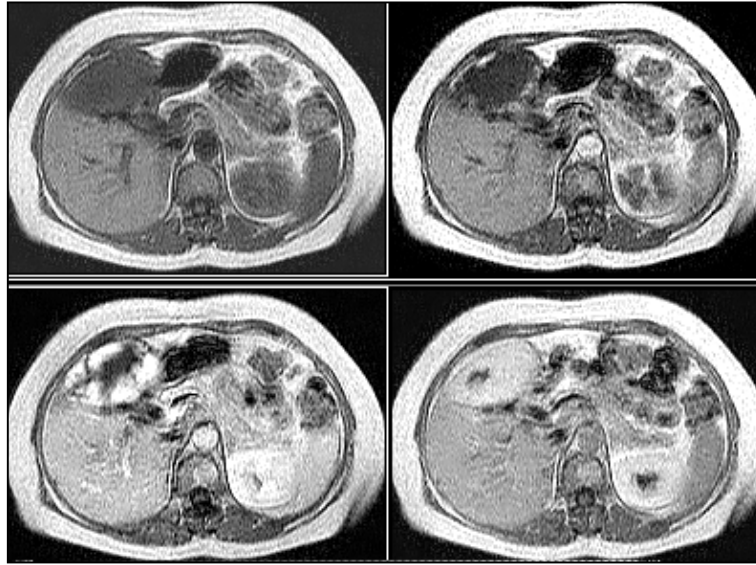


Figura 11. Hemangioma con captación de tipo ascenso rápido y lavado lento.

La lesión capta en la fase arterial (superior derecha), con intensidad mayor que el hígado sano, aumentando su señal en la fase portal (inferior izquierda), pero disminuyendo en la imagen tardía (inferior derecha).

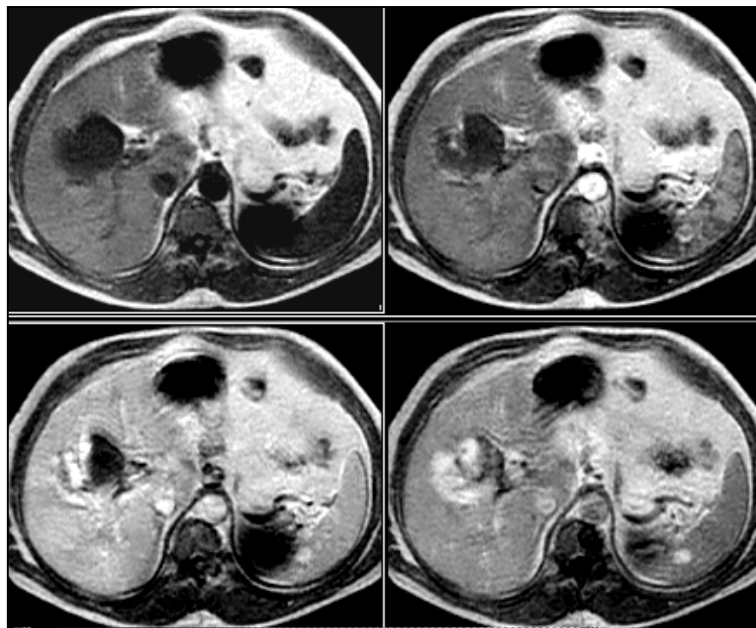


Figura 12. Hemangioma con captación marcada y persistente.

Se evidencia mayor captación en el hemangioma que en el hígado sano en la fase arterial (superior izquierda), aumentando en la imagen portal (inferior izquierda) y persistiendo con la misma intensidad, mayor que el resto del hígado, en la imagen tardía (inferior derecha). Incidentalmente, se observa un hemangioma esplénico.

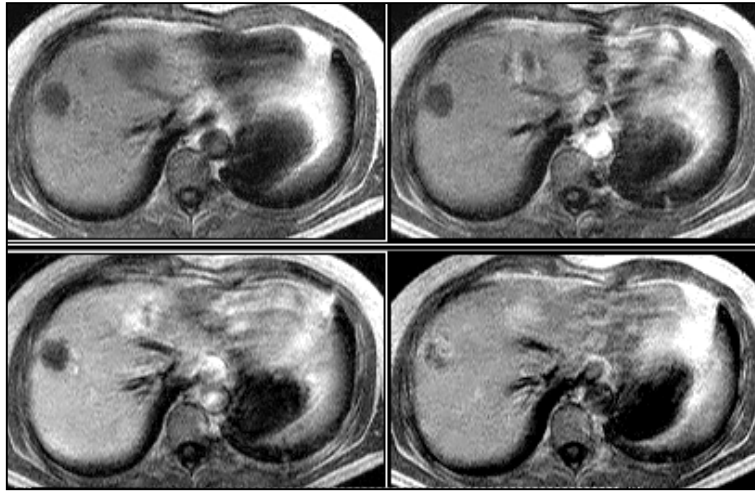


Figura 13. Hemangioma con captación muy lenta y progresiva.

El hemangioma del segmento VIII inicia su captación en la imagen más tardía (inferior derecha). Se observa otro hemangioma en el segmento III, que se comporta con captación del tipo ascenso rápido y lavado lento del contraste.

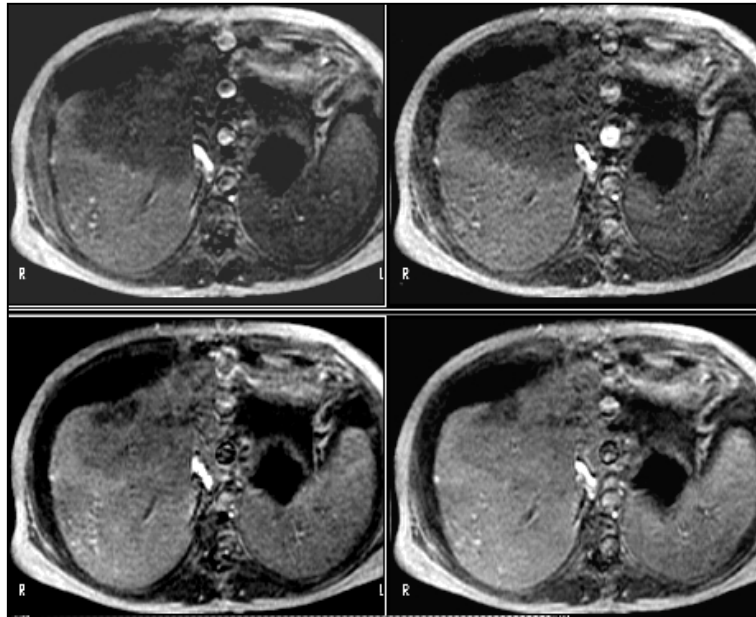


Figura 14. Metástasis hepática con captación lenta y progresiva.

La lesión inicia su captación en la fase portal, aumentando de intensidad en la imagen tardía (inferior izquierda y derecha, respectivamente). El tumor primario era adenocarcinoma de colon.

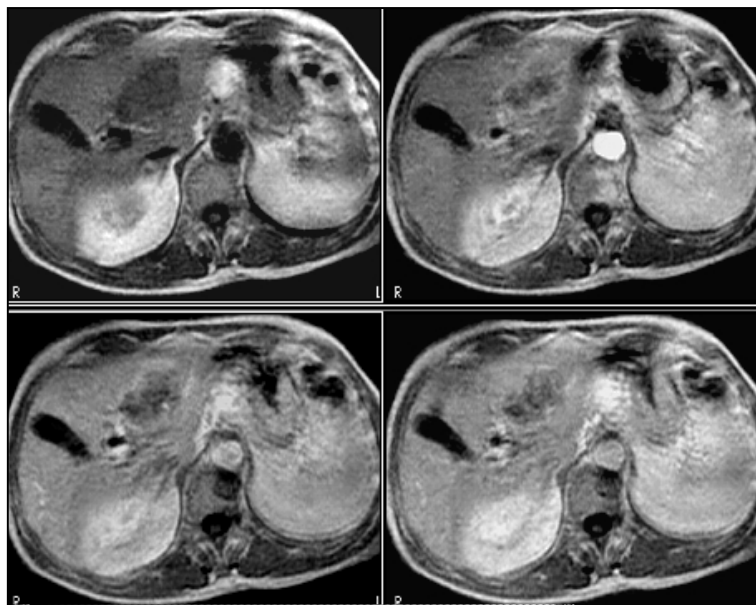


Figura 15. Metástasis con captación tipo ascenso rápido y lavado lento.

La lesión alojada en el segmento IV capta intensamente en la fase arterial (superior derecha), disminuyendo en las imágenes portal y tardía (inferior izquierda y derecha, respectivamente). La neoplasia primaria era un adenocarcinoma rectal.

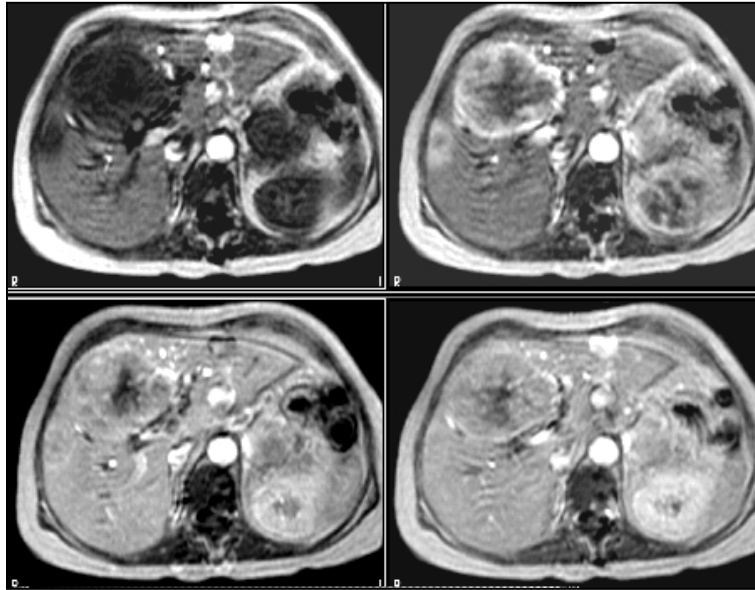


Figura 16. Metástasis con captación tipo ascenso y lavado rápidos.

Se observan dos metástasis con marcada captación de contraste en la fase arterial (superior derecha) y disminución de su intensidad de señal en las imágenes portal y tardía (inferior izquierda y derecha, respectivamente).

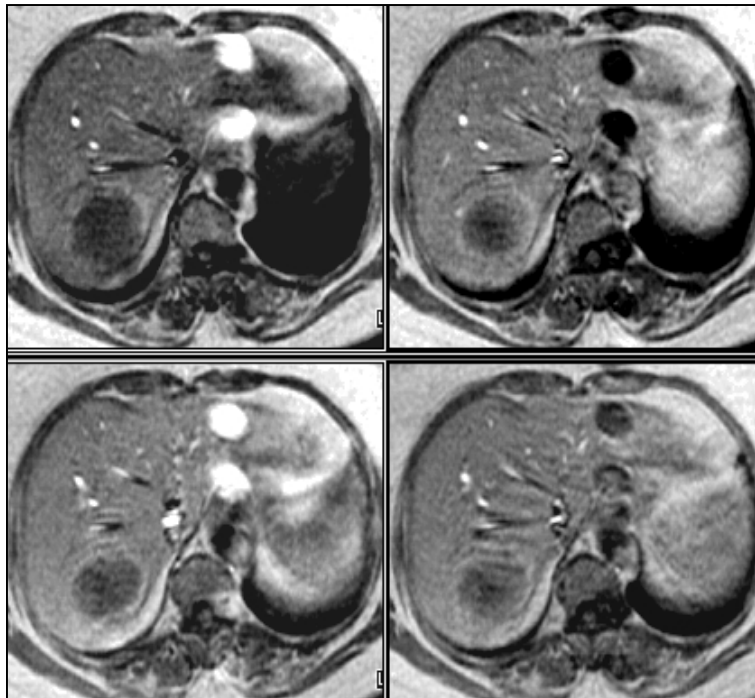
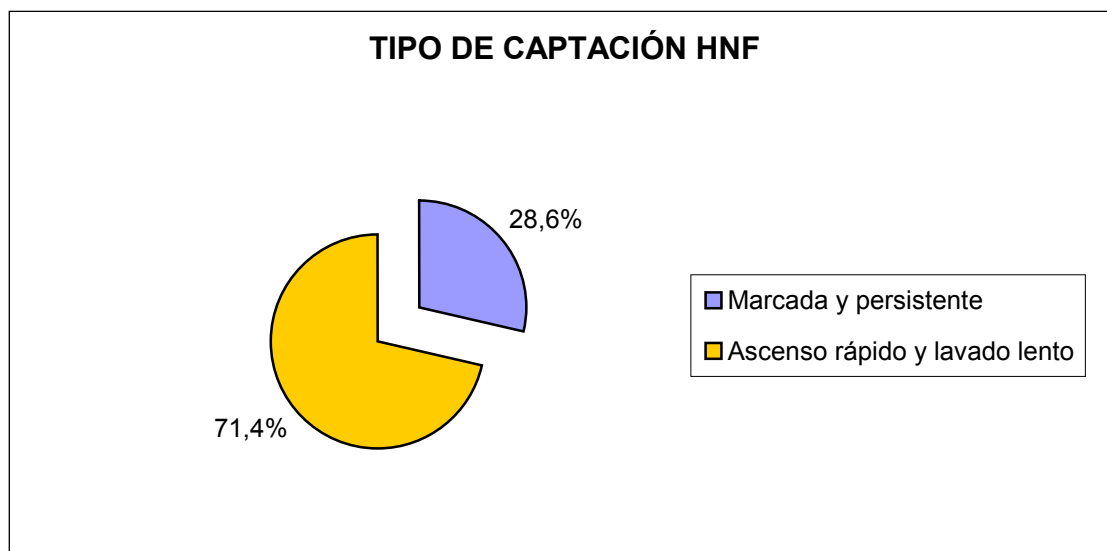


Figura 17. CHC con captación muy lenta y progresiva.

La lesión focal situada en el segmento VII muestra un tenue captación en la fase tardía (inferior derecha). Edema periférico con captación de contraste.

Las hiperplasias nodulares focales solamente captaron con dos patrones distintos: en 5 de ellas (71%) la captación fue del tipo ascenso rápido y lavado lento (Fig.18), mientras que en las otras 2 lesiones (29%), esta fue marcada y persistente (Fig.19).



De los 4 abscesos hepáticos analizados, 3 presentaron un patrón de captación lenta y progresiva (Fig.20), mientras que el restante captó de forma marcada y progresiva (Fig.21).

Los quistes hidatídicos (QH) encontrados (n=4), así como los quistes simples (n=3) y el hematoma denotaron un patrón de captación tipo pared, concordante con su naturaleza avascular.

Cada uno de los 3 adenomas captó de forma diferente; uno de ellos mostró captación marcada y progresiva (Fig.22), otro presentó un ascenso rápido y lavado lento del contraste (Fig.23) y, el restante resultó ser avascular, con un patrón de pared.

El resto de lesiones se comportaron de la siguiente forma: un angiomiolipoma hepático experimentó un ascenso rápido y lavado lento del contraste, y un linfoma primario del lóbulo hepático izquierdo presentó una captación lenta y progresiva.

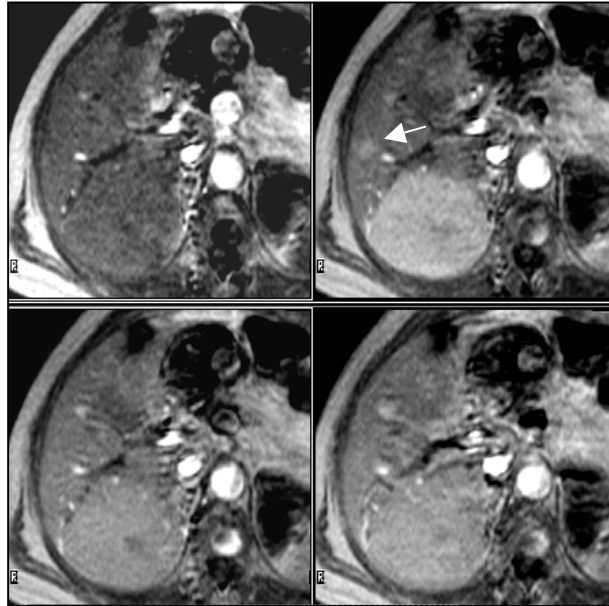


Figura 18. HNF con captación tipo ascenso rápido y lavado lento.

Lesión situada en el segmento VI, isointensa al hígado en la imagen sin contraste (superior izquierda), que capta de forma marcada en la fase arterial (superior derecha), con disminución de su intensidad en las imágenes portal y tardía (inferiores izquierda y derecha, respectivamente). Pequeña HNF adyacente a la anterior, con el mismo tipo de captación (flecha).

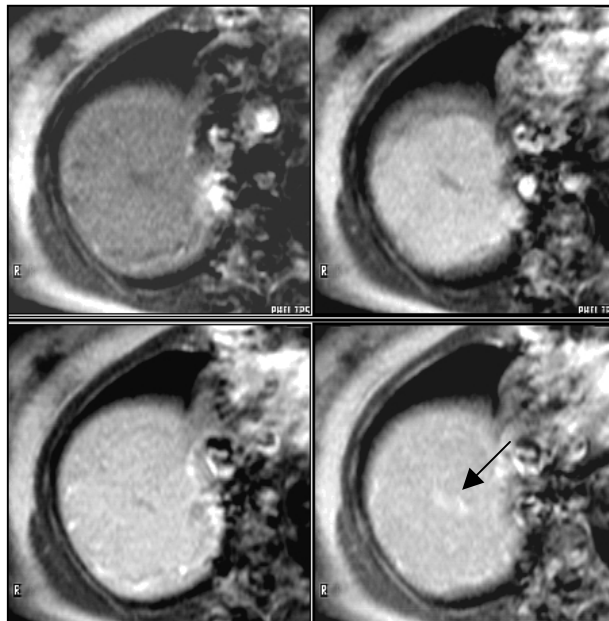


Figura 19. HNF con captación marcada y persistente.

Lesión situada en la cúpula hepática, con captación precoz e intensa en la fase arterial (superior derecha), que permanece constante en las imágenes portal y tardía (inferior izquierda y derecha, respectivamente). Muestra una cicatriz central que capta contraste haciéndose hiperintensa en la imagen tardía (flecha).

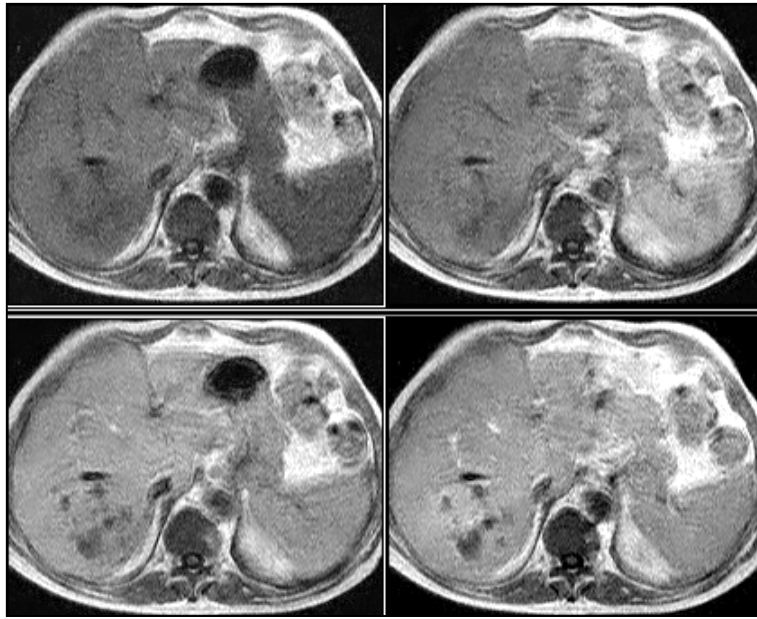


Figura 20. Absceso con captación lenta y progresiva.

La lesión focal, que afecta al segmento VII del lóbulo hepático derecho, capta en la fase portal, aumentando su intensidad de señal en la tardía (inferior izquierda y derecha, respectivamente).



Figura 21. Absceso con captación marcada y progresiva.

Lesión en el segmento V, que capta con mayor intensidad que el parénquima sano en la fase arterial (superior derecha), aumentando su captación de forma progresiva en las imágenes portal y tardía (inferior izquierda y derecha, respectivamente).

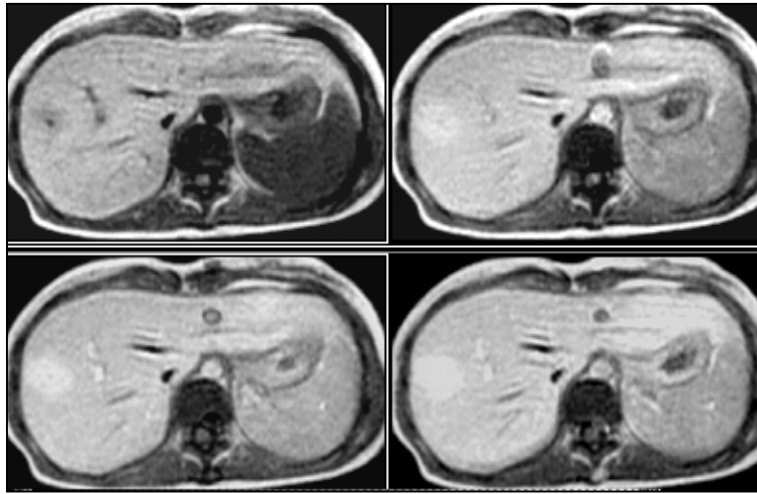


Figura 22. Adenoma con captación marcada y progresiva.

Lesión localizada en los segmentos superiores del lóbulo derecho, con mayor captación de contraste que el parénquima adyacente en la fase arterial (superior derecha) y aumento de su intensidad en las fases portal y tardía (inferior izquierda y derecha, respectivamente).

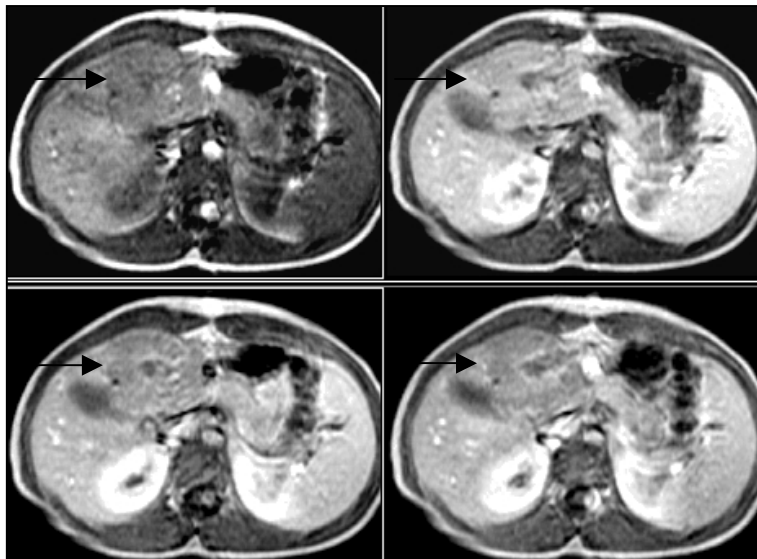
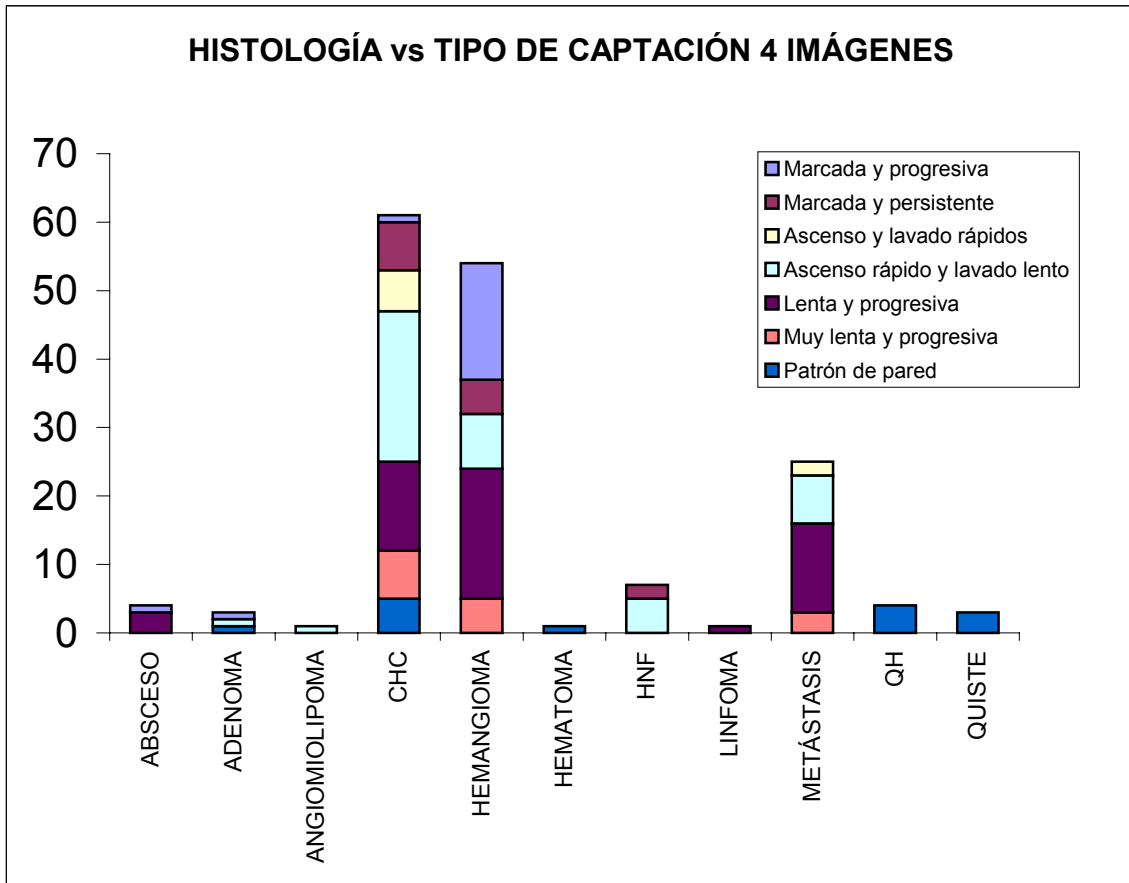


Figura 23. Adenoma con captación tipo ascenso rápido y lavado lento.

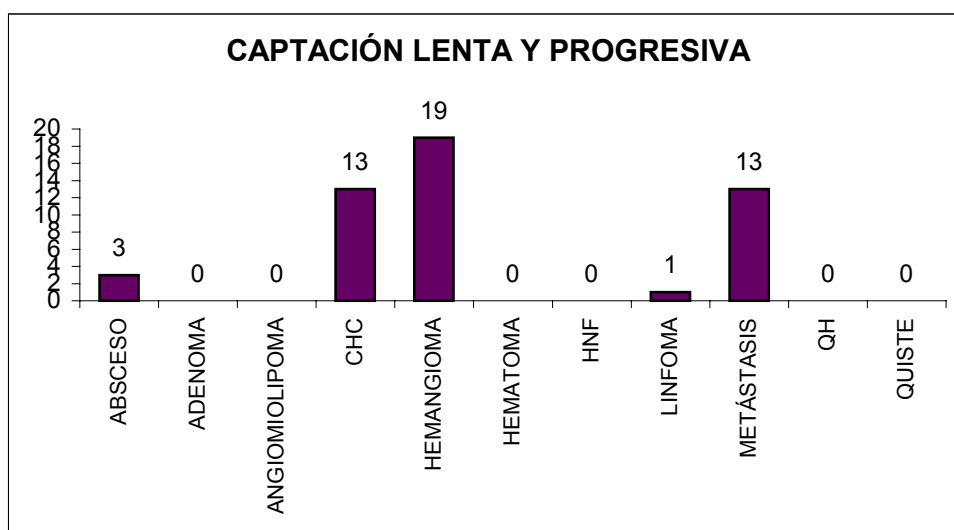
Lesión situada en el segmento IVb (flechas), con captación tenue, pero precoz del contraste en la fase arterial (superior derecha) y disminución de su intensidad en las imágenes portal y tardía (inferiores izquierda y derecha, respectivamente).

En la siguiente tabla se resume la frecuencia de aparición de los distintos tipos de captación en función de la histología de las lesiones hepáticas.



Seguidamente, vamos a detallar en qué lesiones aparecieron los diferentes tipos de captación, al evaluarlos en las 4 imágenes elegidas de la secuencia dinámica.

El tipo de captación más frecuente, lenta y progresiva, se identificó en 19 hemangiomas (38,8%; 35,2%) (porcentaje del tipo de captación; porcentaje de la misma histología), 13 CHC (26,5%; 21,3%), 13 metástasis (26,5%; 52%), 3 abscesos (6,1%; 75%) y en un linfoma primario (2%; 100%) (Fig.24). En el gráfico que se muestra a continuación, se exhibe la distribución de aparición de este tipo de captación en las distintas histologías donde se visualizó.



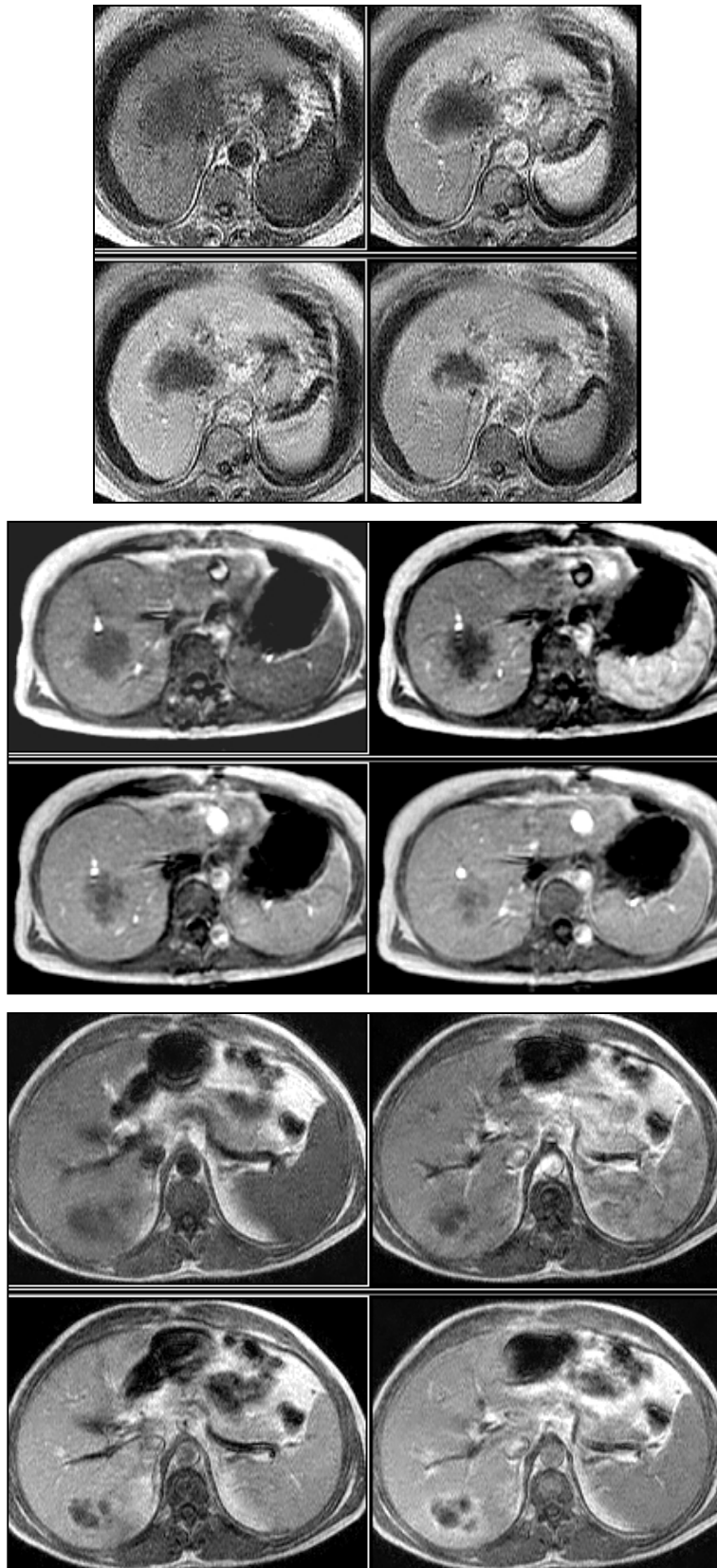
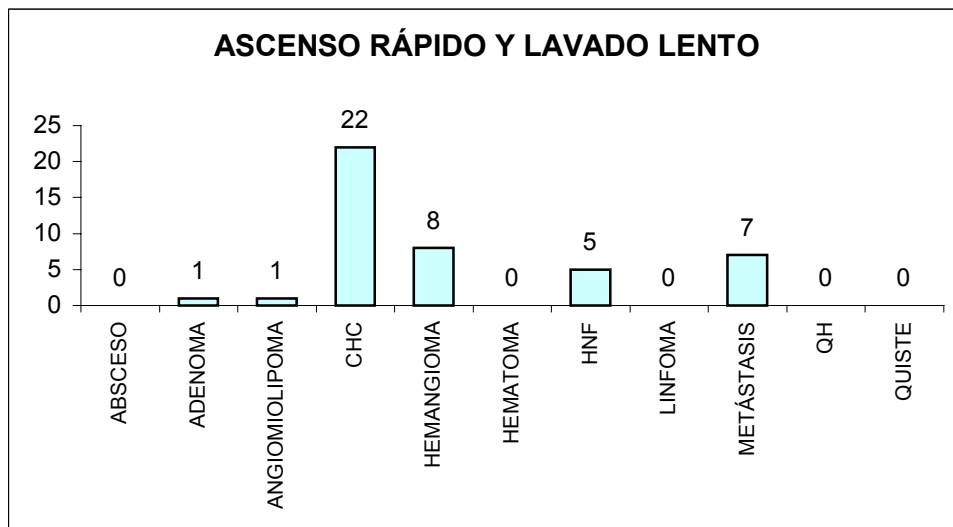


Figura 24. Captación lenta y progresiva.
CHC (arriba), metástasis (centro) y absceso (inferior), con tipo de captación lenta y progresiva.

El siguiente tipo de captación más frecuente fue la captación rápida seguida del lavado lento del contraste. Este patrón se identificó en 22 hepatocarcinomas (50%; 36,1%) (porcentaje del tipo de captación; porcentaje de la misma histología), 8 hemangiomas (18,2%; 14,8%), 7 metástasis 15,9%; 28%), 5 hiperplasias nodulares focales (11,4%; 71,4%), 1 adenoma (2,3%; 33,3%) y 1 angiomiolipoma (2,3%; 100%) (Fig.25).



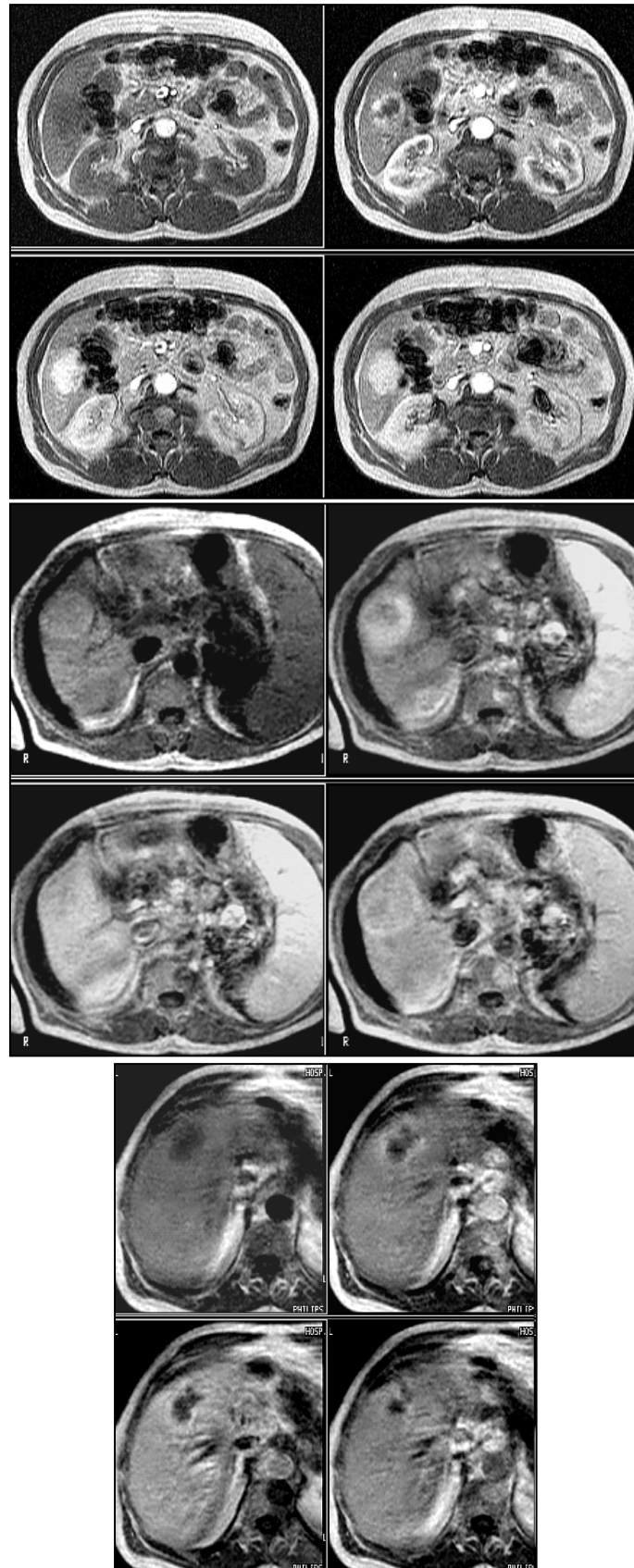
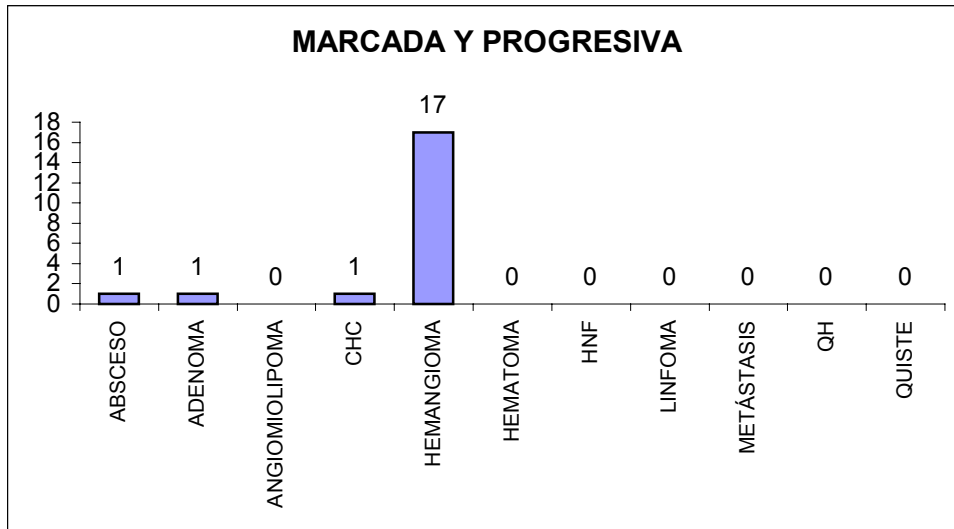
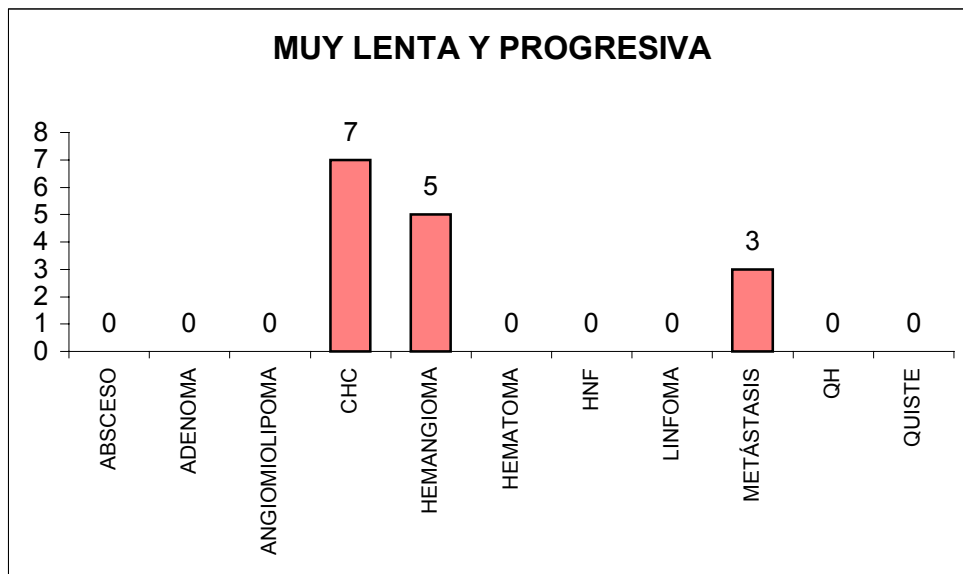


Figura 25. Captación de ascenso rápido y lavado lento.
Hemangioma (superior), CHC (centro) y metástasis (inferior), con captación en la fase arterial y disminución de la intensidad en las imágenes de perfusión portal y tardía.

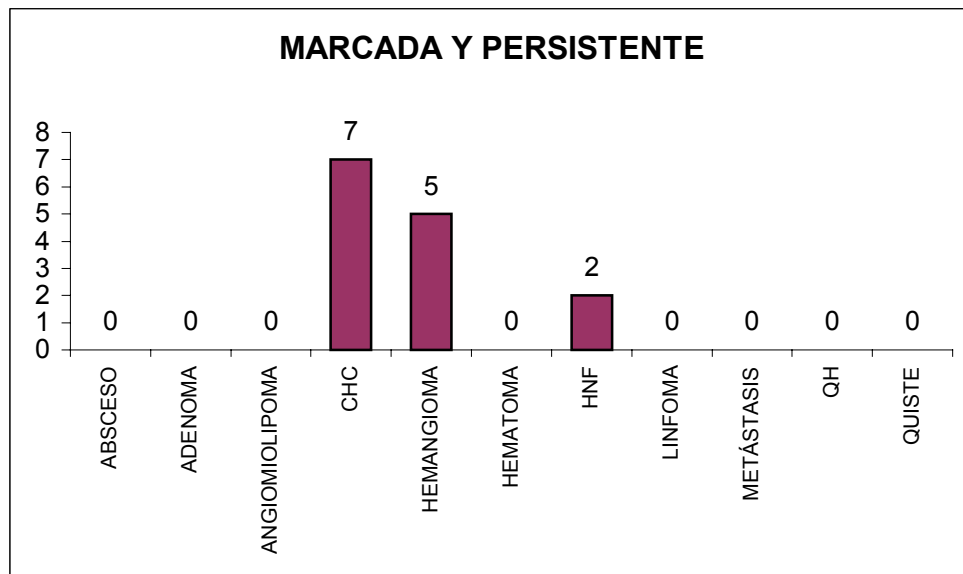
La captación marcada y progresiva se identificó en 20 ocasiones, correspondiendo a hemangiomas en 17 (85%; 31,5%) (porcentaje del tipo de captación; porcentaje de la misma histología). Las otras 3 tumoraciones que mostraron este patrón fueron un absceso (5%; 25%), un adenoma 5%; 33,3%) y un hepatocarcinoma (5%; 1,6%).



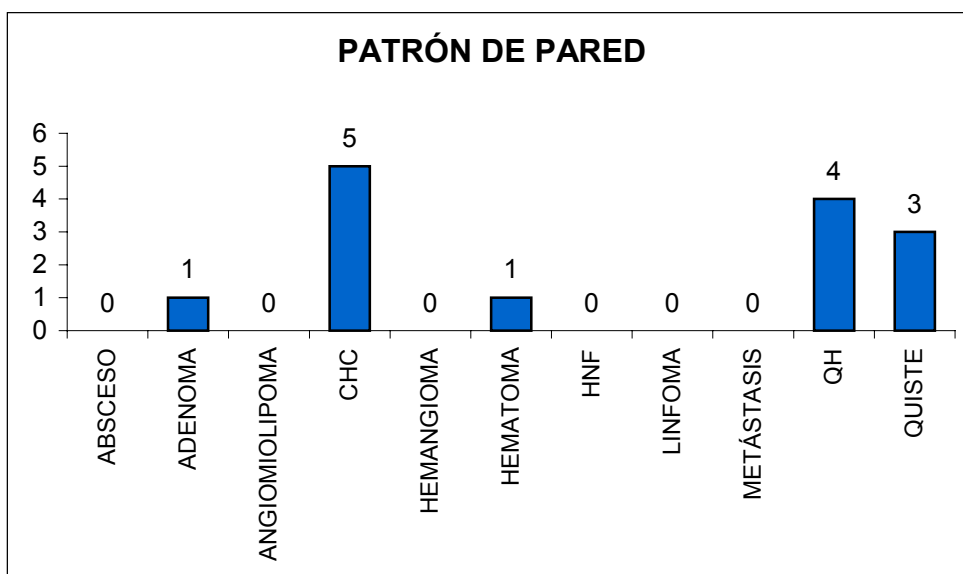
El tipo de captación muy lenta y progresiva sólo se evidenció en 3 histologías diferentes, con 15 lesiones. Se vio en 7 hepatocarcinomas (46,7%; 11,5%) (porcentaje del tipo de captación; porcentaje de la misma histología), 5 hemangiomas (33,3%; 9,3%) y 3 metástasis (20%; 12%).



En tres tipos histológicos se observó la captación marcada y persistente, con un total de 14 tumores. Siete eran hepatocarcinomas (50%; 11,5%) (porcentaje del tipo de captación; porcentaje de la misma histología), 5 hemangiomas (35,7%; 9,3%) y 2 hiperplasias nodulares focales (14,3%; 28,6%).



El patrón de pared lo mostraron 14 lesiones, pertenecientes a 5 histologías diferentes: 5 hepatocarcinomas (35,7%; 8,2%) (porcentaje del tipo de captación; porcentaje de la misma histología), 4 quistes hidatídicos (28,6%; 100%), 3 quistes simples (21,4%; 100%), 1 hematoma (7,1%; 100%) y 1 adenoma (7,1%; 33,3%) (Fig.26).



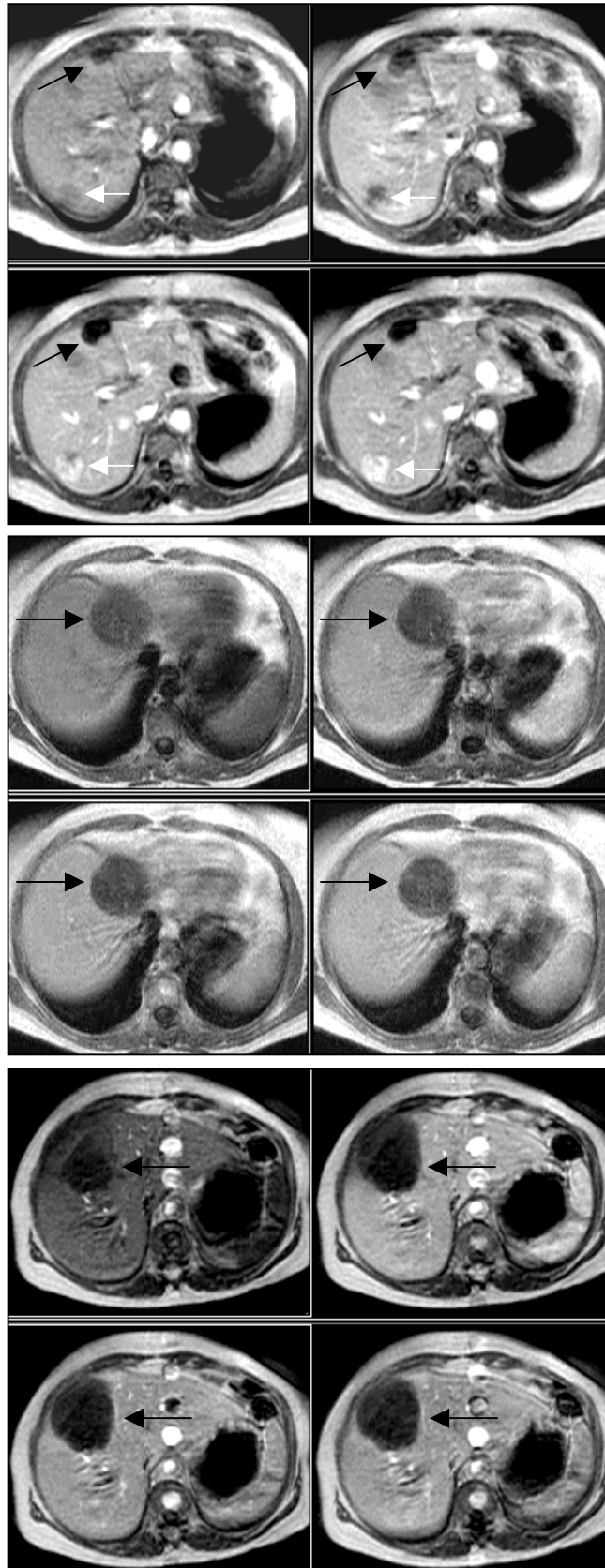
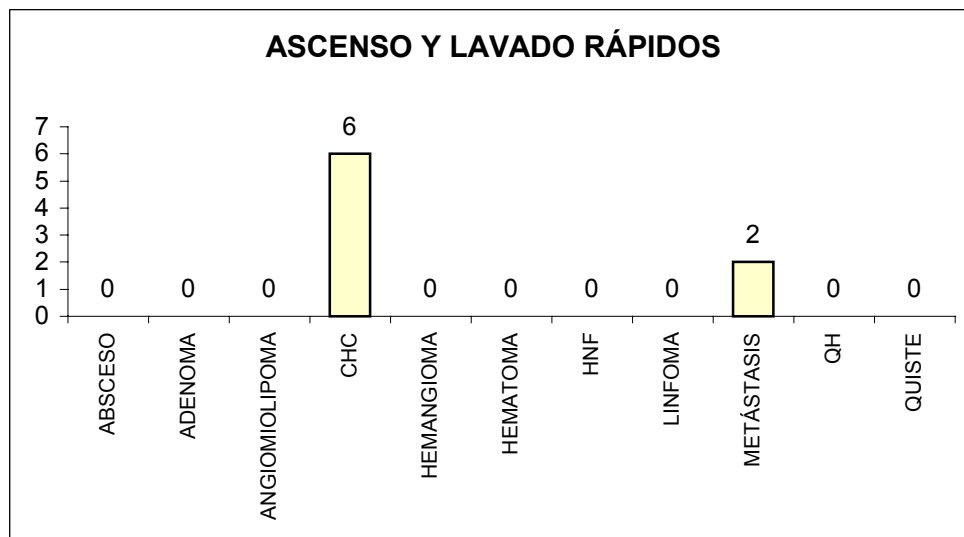


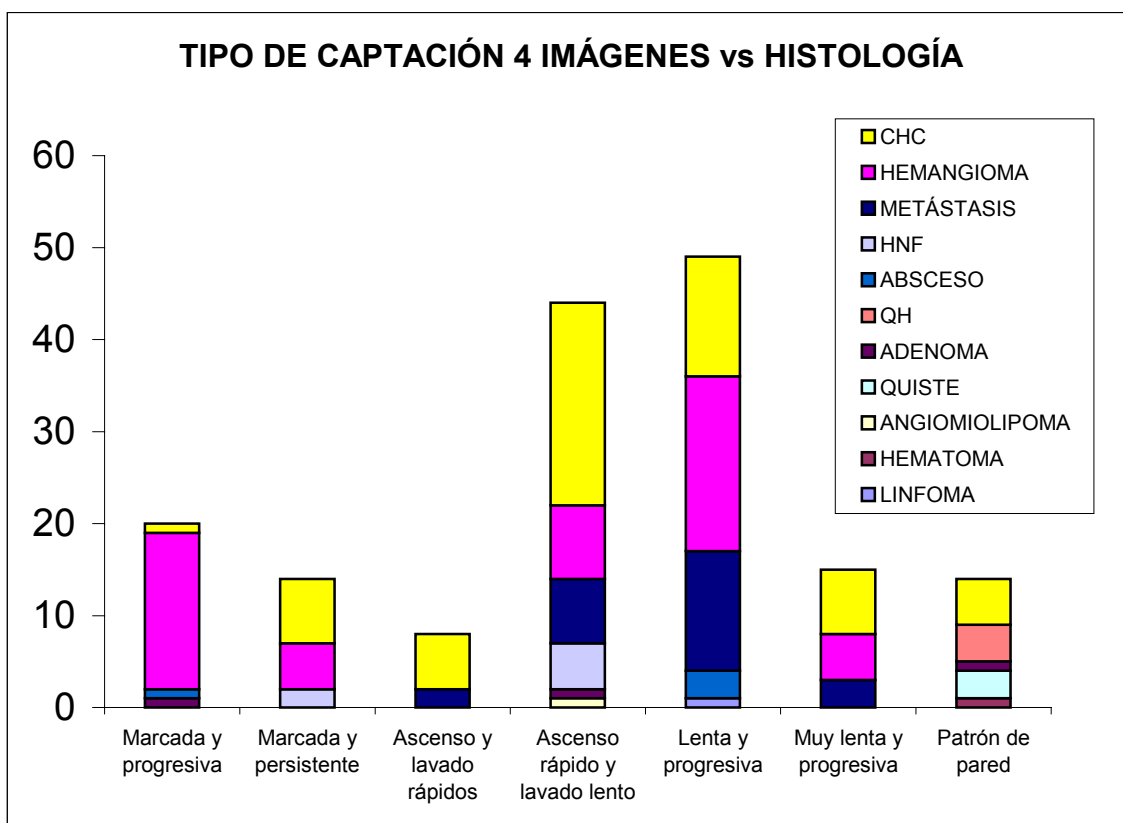
Figura 26. Patrón de pared.

Lesiones sin captación de contraste durante el estudio dinámico (flechas negras). Quiste simple en el segmento IV (superior), quiste hidatídico (centro) y CHC (inferior). Incidentalmente, se aprecia un hemangioma (flechas blancas) en los segmentos posteriores del lóbulo hepático derecho (imagen superior).

Por último, el patrón de captación que se visualizó con menor frecuencia fue el de ascenso y lavado rápidos (8 lesiones). Todas eran malignas, correspondiendo a 6 CHC (75%; 9,8%) y 2 metástasis (25%; 8%) (porcentaje del tipo de captación; porcentaje de la misma histología).



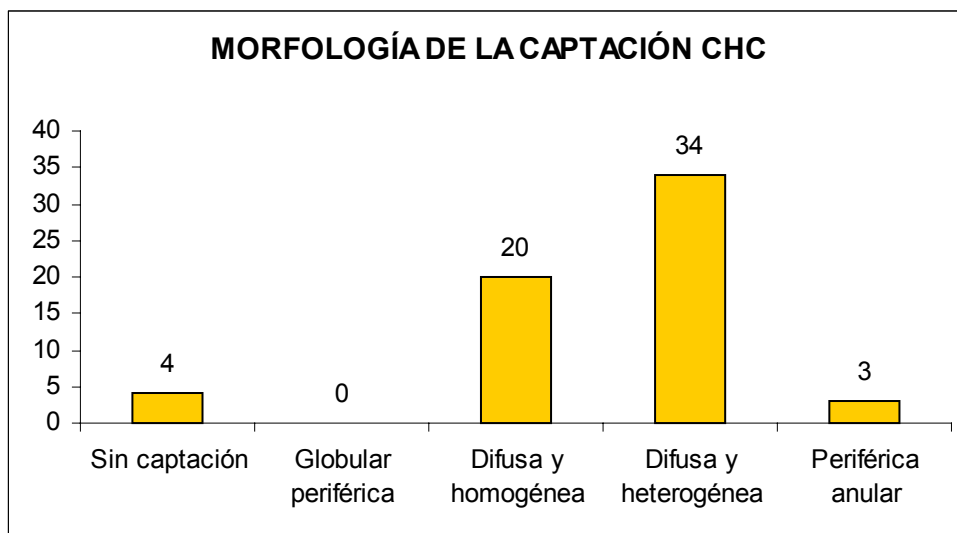
En el siguiente gráfico se resumen las distintas lesiones focales hepáticas, agrupadas por los diferentes patrones analizados de captación del contraste.



El análisis estadístico, con la prueba χ^2 de Pearson, demostró relación significativa ($p < 0,001$) entre el tipo de captación marcada y progresiva y el diagnóstico de hemangioma, analizado en las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica. La captación marcada y persistente no se relacionó de manera estadísticamente significativa con ningún tipo histológico. El patrón de captación de ascenso y lavado rápido del contraste mostró relación significativa con el diagnóstico de CHC ($p = 0,03$; prueba exacta de Fisher). Esta forma de captación no se relacionó significativamente con las metástasis. La captación de ascenso rápido y lavado lento del contraste se correlacionó de manera significativa con los hepatocarcinomas ($p = 0,04$; χ^2 de Pearson), hemangiomas ($p = 0,01$; χ^2 de Pearson) e hiperplasias nodulares focales ($p = 0,02$; prueba exacta de Fisher), pero no con las metástasis ni resto de lesiones analizadas. El tipo de captación lenta y progresiva se relacionó de forma estadísticamente significativa con los hepatocarcinomas ($p = 0,049$; χ^2 de Pearson) y con las metástasis ($p = 0,01$; χ^2 de Pearson). La captación muy lenta y progresiva no se relacionó significativamente con ninguna histología. Por el contrario, la ausencia de captación demostró una correlación estadísticamente significativa con los quistes simples e hidatídicos ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher).

A continuación vamos a describir la morfología de la captación, analizada en las 4 imágenes dinámicas seleccionadas, en función de los diferentes tipos histológicos.

La mayoría de los hepatocarcinomas captaron de manera difusa (54; 88,5%), siendo heterogénea en 34 (55,7%) y homogénea en 20 (32,8%). En 3 CHC la morfología de la captación fue periférica y anular (Fig.27). Ningún CHC mostró una captación globular periférica. En 4 ocasiones este tipo de neoplasia no mostró captación apreciable de contraste, por lo que no se valoró la morfología de la misma.



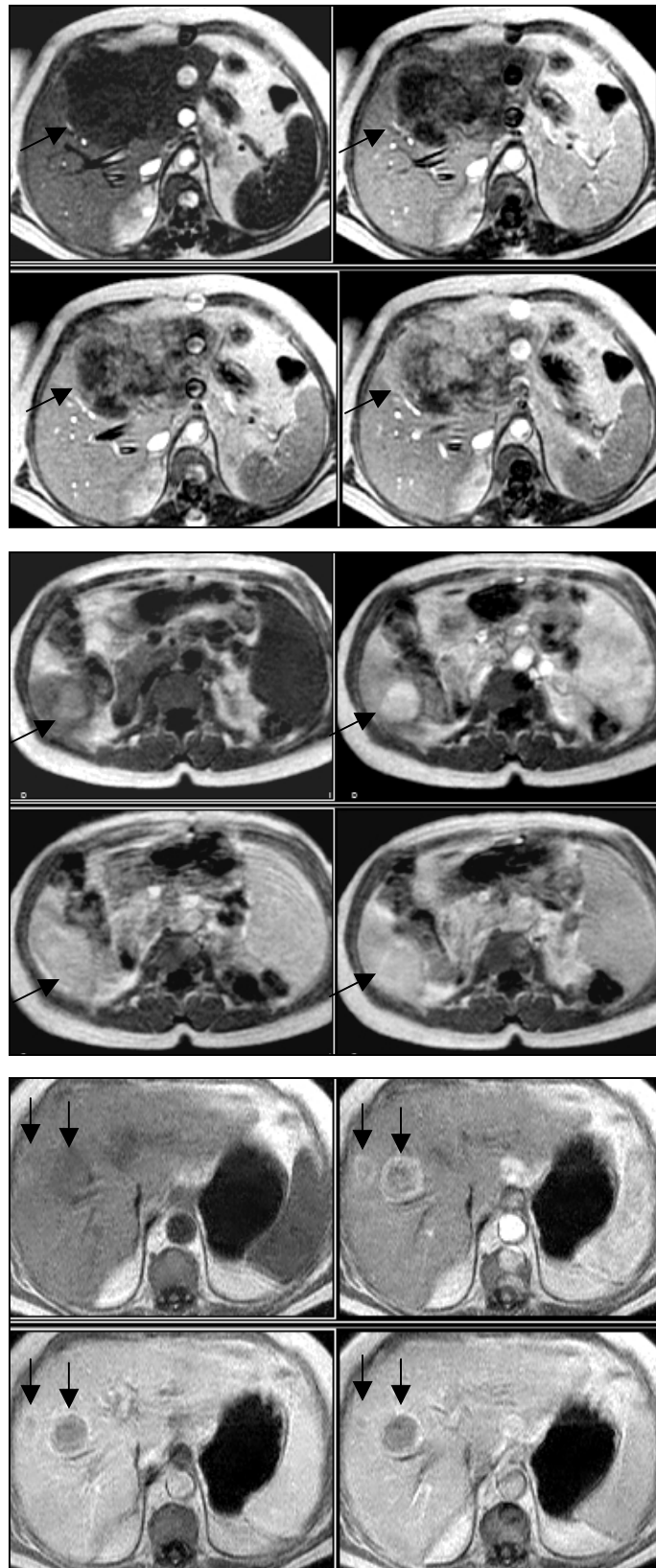
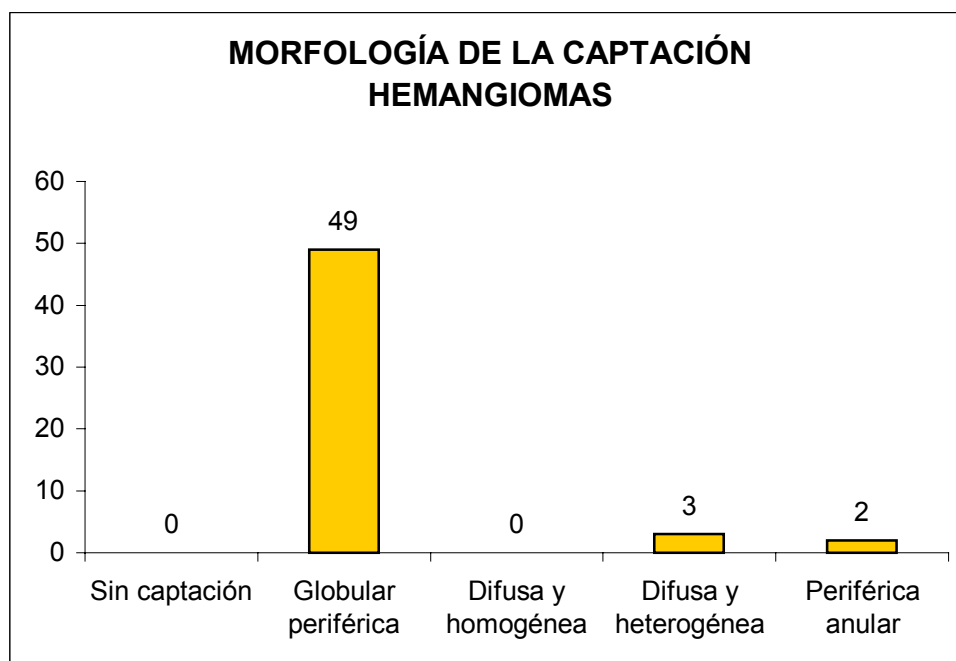


Figura 27. Hepatocarcinomas.

CHC con morfología de la captación del contraste difusa y heterogénea (superior), difusa y homogénea (centro) y periférica anular (inferior). Lesiones: flechas.

Los hemangiomas hepáticos presentaron una captación globular periférica en el 90,7% de los casos (49 lesiones). En 3, ésta fue difusa y heterogénea, y en 2 periférica anular (Fig.28). En ningún hemangioma se objetivo ausencia de captación ni captación con morfología difusa y homogénea. En la siguiente gráfica se muestran los diferentes tipos de morfología de la captación del contraste de los hemangiomas, en las 4 imágenes analizadas de la secuencia dinámica.



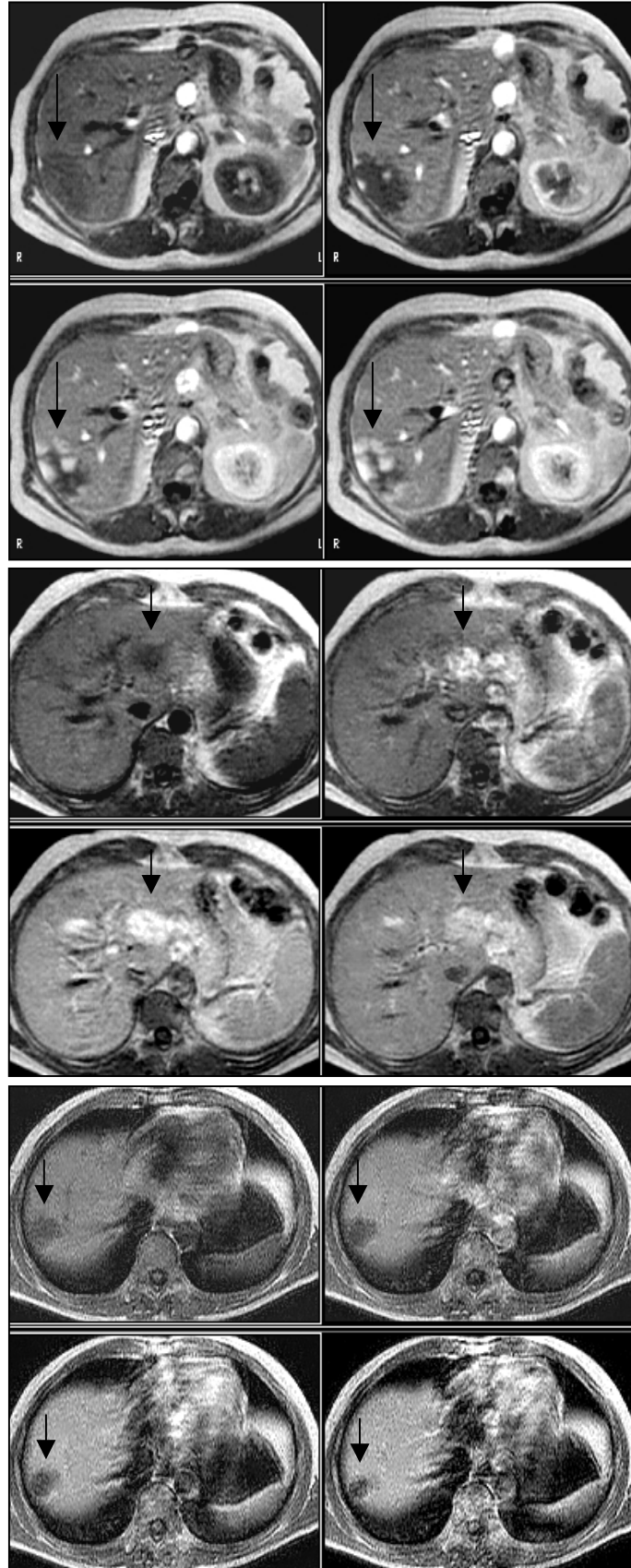
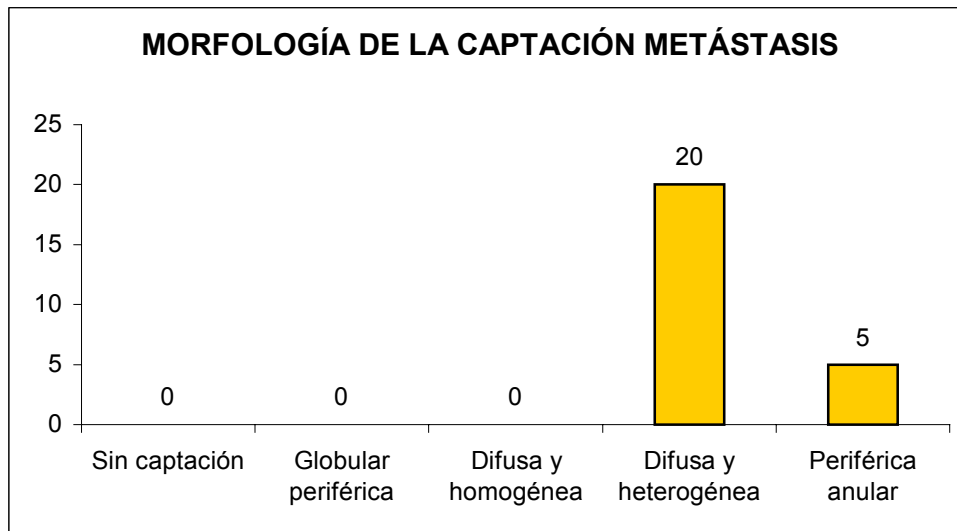


Figura 28. Hemangiomas.

Morfología de la captación de contraste globular periférica (superior), difusa y heterogénea (centro) y periférica anular (inferior). Lesiones: flechas.

En lo que concierne a las lesiones metastásicas, el 80% de ellas demostraron una captación difusa y heterogénea (20 casos), mientras que el resto (5 casos) captó de manera periférica anular (Fig.29).



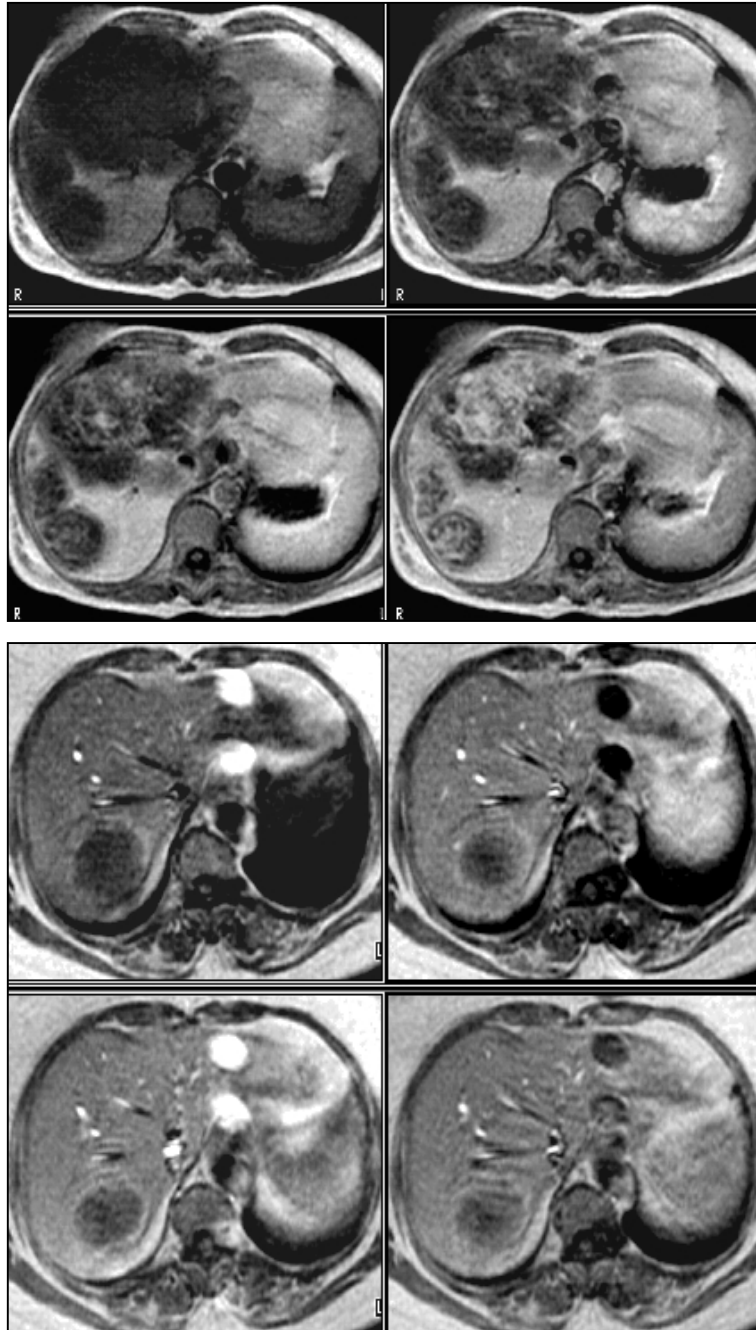


Figura 29. Metástasis.

Morfología de la captación de contraste difusa y heterogénea (superior) y periférica anular (inferior).

Los tumores correspondientes con hiperplasia nodular focal captaron todos de forma difusa. De las 7 HNF, 4 lo hicieron de forma difusa y homogénea y 3 de forma difusa y heterogénea. Seis mostraron imagen de cicatriz central; ésta captó contraste en 5 ocasiones, apareciendo hiperintensa en 3 e hipointensa en 2, con respecto al resto de la lesión, en la imagen tardía. Las dos hipointensas presentaban menor tamaño en la imagen tardía que en la imagen basal, indicando la captación del contraste (Fig.30).

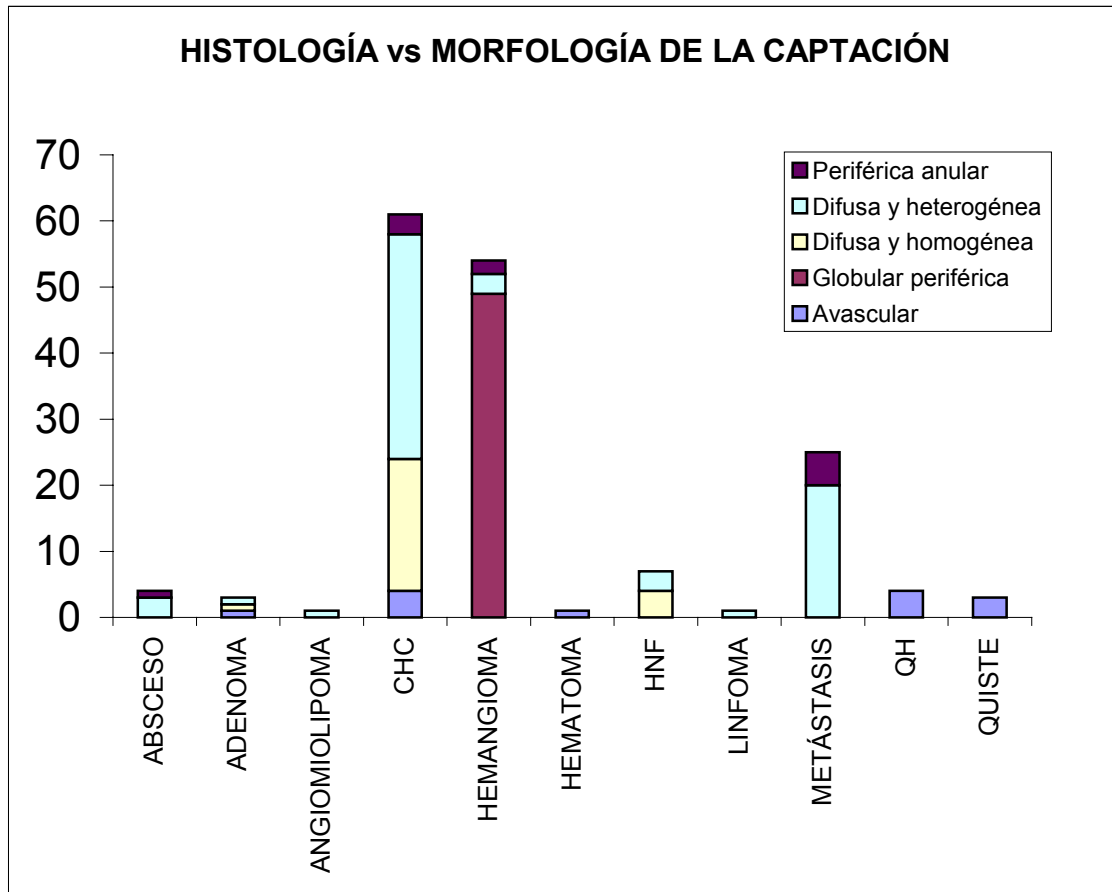
De los 4 abscesos identificados, 3 presentaron una captación difusa y heterogénea y 1, periférica anular.

Dos adenomas captaron difusamente, uno homogéneo y el otro heterogéneo. El tercer adenoma fue principalmente avascular y, por lo tanto, no se valoró la morfología de la captación.

Las lesiones diagnósticas de angiomiolipoma y linfoma primario captaron de manera difusa y heterogénea.

Al igual que el adenoma avascular y el hematoma, los 4 quistes hidatídicos y los 3 quistes hepáticos simples fueron avasculares, no siendo factible el análisis de la morfología de su captación.

A continuación, representamos gráficamente y de forma resumida, la distribución de los diferentes tipos de morfología de la captación del contraste que mostraron las distintas lesiones focales hepáticas del estudio.



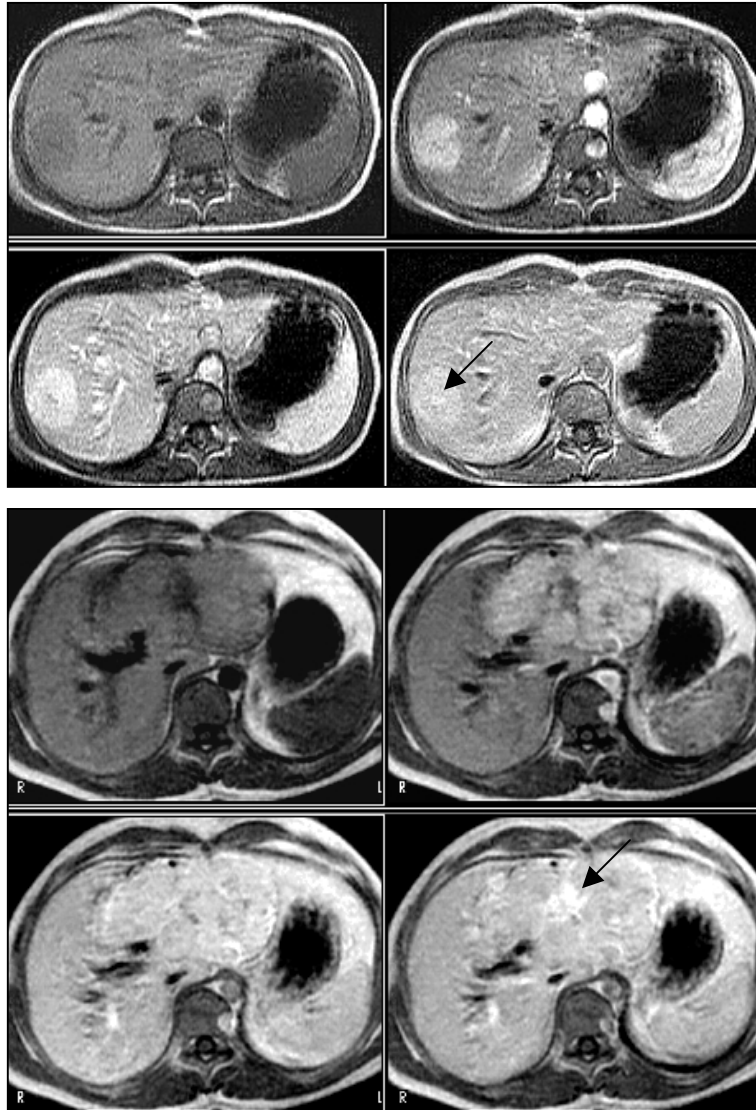


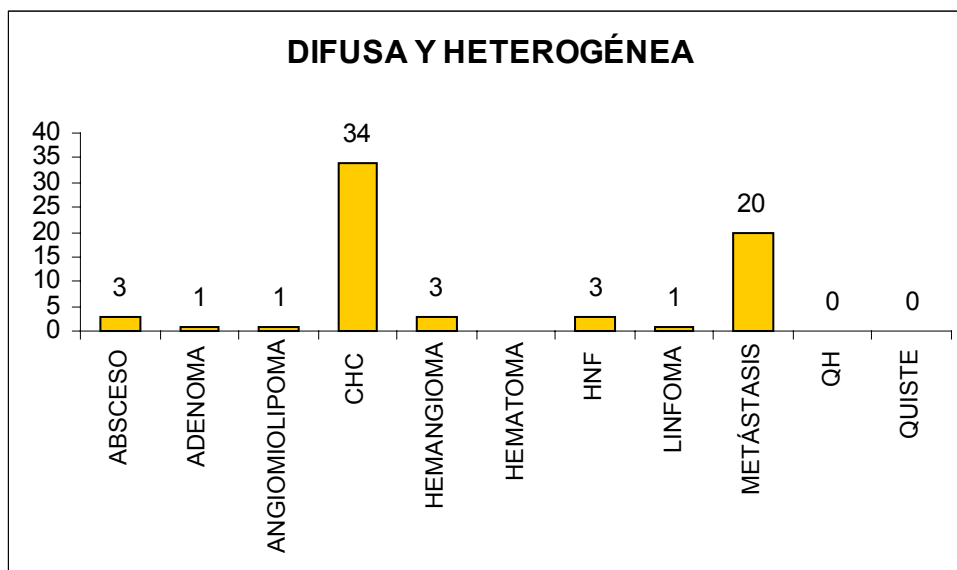
Figura 30. Hiperplasias nodulares focales.

HNF con morfología de captación de contraste difusa y homogénea (superior) y difusa y heterogénea (inferior). Ambas muestran cicatriz central (flechas), que capta con mayor intensidad que el resto de la lesión en la fase tardía.

Al analizar la distribución de las lesiones, agrupadas en función de la morfología de captación visualizada, en las 4 imágenes mencionadas de la secuencia dinámica, encontramos los siguientes resultados:

La morfología de captación identificada con mayor frecuencia (40,2%) fue, como se ha comentado anteriormente, la difusa y heterogénea. De todas las lesiones focales hepáticas que presentaron esta morfología, las más frecuentes fueron los hepatocarcinomas (34; 51,5%), seguido de las metástasis (20; 30,3%). Si sumamos estas dos histologías, vemos que las lesiones que captaban de forma difusa y heterogénea eran malignas en un 81,8%.

El próximo gráfico expone, visualmente, el número de casos de cada tipo lesional en el que se identificó esta morfología de captación del contraste intravenoso, en las 4 imágenes elegidas de la secuencia dinámica.



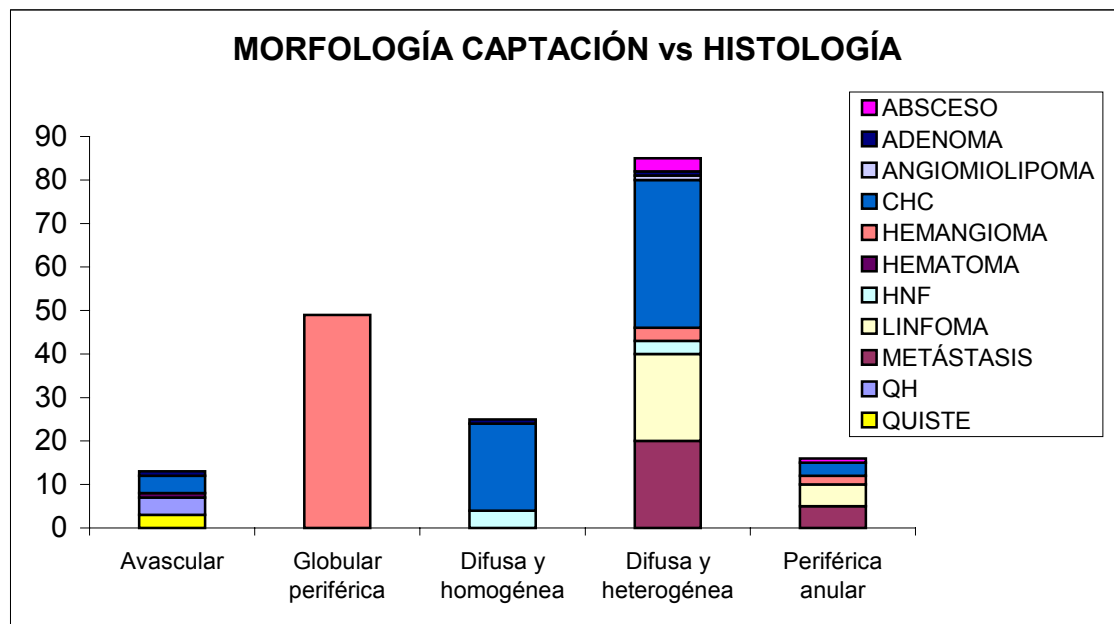
El segundo tipo en frecuencia de morfología de la captación fue la globular periférica (49; 29,9%). Esta morfología sólo se identificó en los hemangiomas.

La captación difusa y homogénea se visualizó en 25 lesiones focales (15,2%), tratándose de hepatocarcinomas en 20 y de HNF en 5.

La morfología de captación periférica anular se encontró en 11 tumores (6,7%): 5 metástasis, 3 CHC, 2 hemangiomas y 1 absceso.

En 13 ocasiones no se valoró la morfología de captación por la ausencia de la misma, al tratarse de lesiones avasculares o de muy escasa perfusión; 4 quistes hidatídicos, 3 quistes hepáticos simples, 4 CHC, 1 hematoma y 1 adenoma.

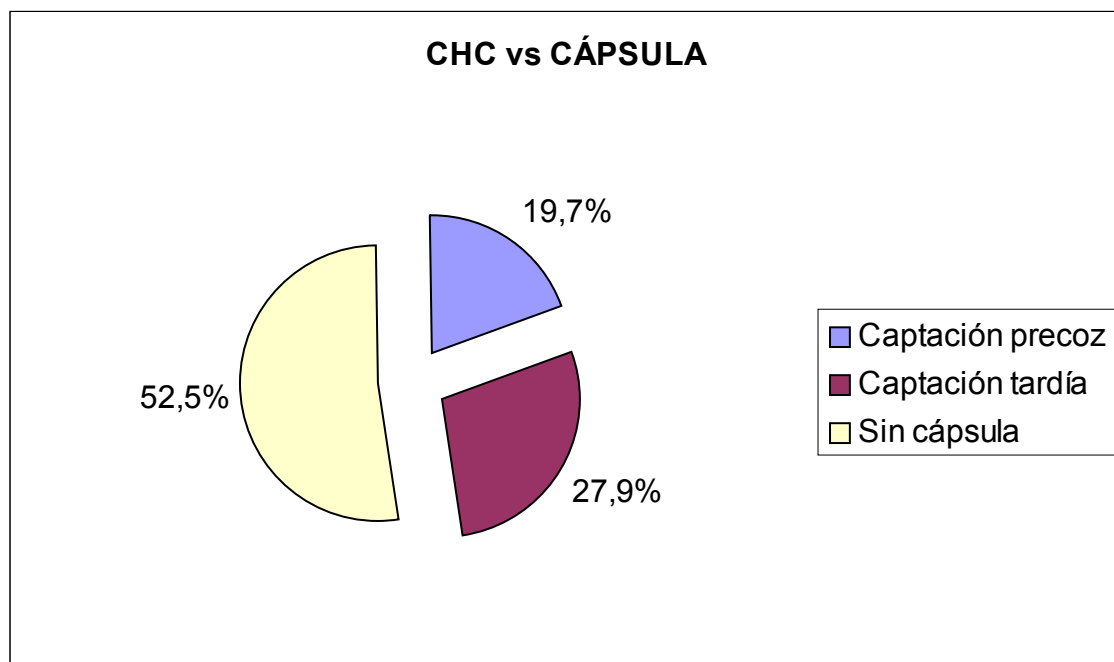
En el gráfico siguiente se muestra la agrupación de las lesiones, en función del tipo de morfología de captación de contraste que presentaron en el análisis visual de las 4 imágenes seleccionadas de la secuencia dinámica.



El análisis estadístico demostró correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher) entre la categoría sin captación y el grupo histológico de las lesiones quísticas. Igualmente, se identificó una relación altamente significativa entre la morfología de captación globular periférica y los hemangiomas ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson). La morfología de captación difusa y homogénea se correlacionó con el diagnóstico de CHC ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson) e HNF ($p = 0,01$; prueba exacta de Fisher). La captación difusa y heterogénea también se relacionó con el diagnóstico de CHC ($p = 0,003$; test χ^2 de Pearson).

de Pearson) y con las metástasis ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson). La captación periférica anular sólo se asoció significativamente con las metástasis ($p = 0,01$; prueba exacta de Fisher).

De los 32 tumores (19,5%) en los que se identificó cápsula, en 12 lesiones su captación se visualizó en la imagen con predominio de la perfusión arterial (captación precoz), de las 4 imágenes escogidas de la secuencia dinámica, todas ellas correspondientes con hepatocarcinomas. El resto de lesiones con cápsula ($n = 20$), experimentaron captación en la imagen de predominio portal (captación tardía); 17 eran CHC, 2 abscesos y 1 quiste hidatídico. Se identificó una relación muy significativa entre la presencia de cápsula y el diagnóstico de CHC ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson), pero no con el tipo de captación capsular. La siguiente gráfica expone la presencia o no de cápsula en los CHC y el tipo de captación de la misma.



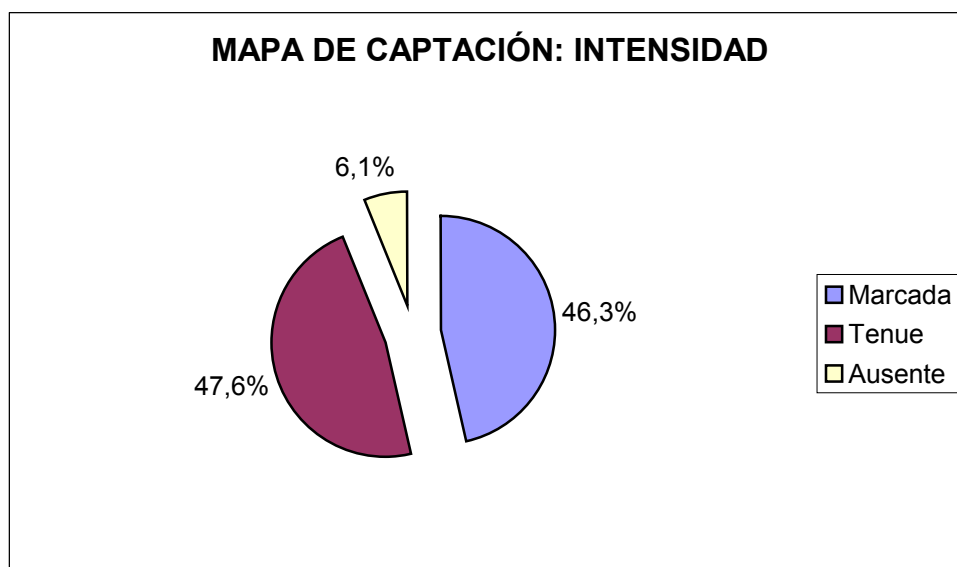
4.2. Resultados del análisis de las imágenes procesadas con el programa informático ASYMED® v3.0.

Para una exposición más lógica, los resultados obtenidos al analizar las imágenes procesadas digitalmente -mapa de reconstrucción temporal de captación, mapa de reconstrucción temporal de velocidad y perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación- se hará por separado para cada una de ellas.

4.2.1. Análisis del mapa de reconstrucción temporal de captación.

En este mapa, como se ha mencionado con antelación, valoramos la intensidad de la captación de la imagen tumoral (marcada, tenue o ausente) y la morfología de la misma (desde la periferia hacia el centro, difusa o de pared).

En lo referente a la gradación de la intensidad tumoral de este mapa, se identificaron 78 casos (47,6%) con captación tenue, 76 (46,3%) con captación marcada y 10 (6,1%) que no mostraron captación en este mapa.



Los tumores más prevalentes de nuestra serie, los hepatocarcinomas, mostraron con mayor frecuencia el tipo de intensidad tenue (Fig.31), apreciándose en 43 casos (70,5%), seguida de la intensidad marcada en 17 tumores (27,9%) (Fig.32) y, por último, la ausencia de intensidad, en un solo caso (1,6%) (Fig.33).

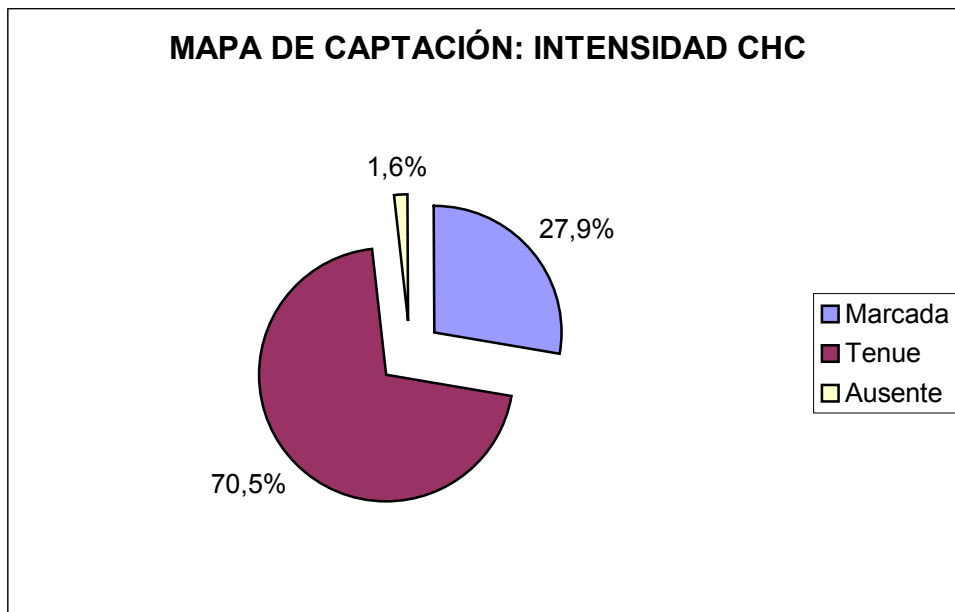




Figura 31. MRTC de CHC con intensidad tenue.

La intensidad de la lesión (flecha doble) es menor que la del parénquima adyacente (flechas).



Figura 32. MRTC de CHC con intensidad marcada.

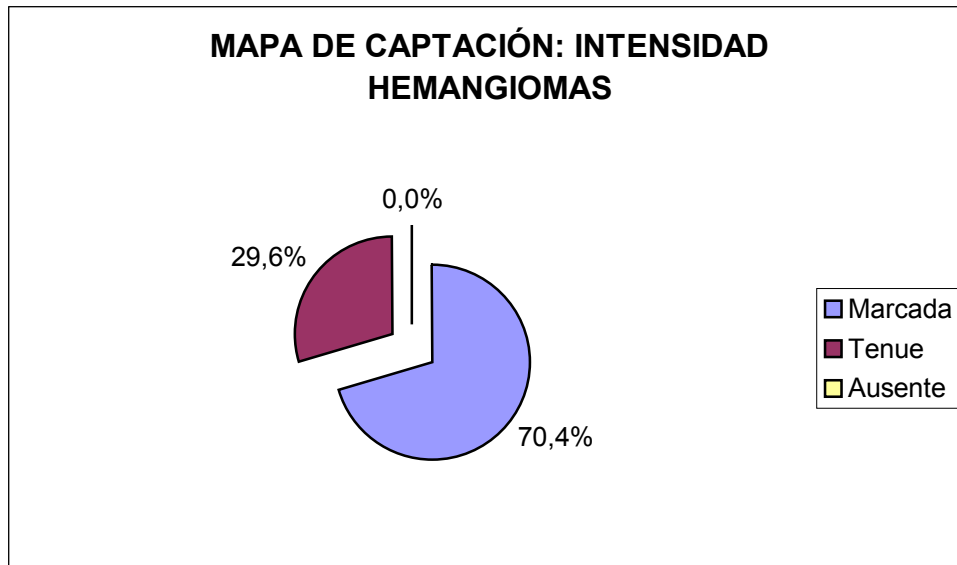
La intensidad de captación de la lesión (flecha doble) es mayor que la del parénquima adyacente (flechas).



Figura 33. MRTC de CHC avascular.

No se evidencia intensidad de señal significativa en la zona correspondiente con la lesión (flecha doble), a diferencia del parénquima adyacente (flechas).

La intensidad de las lesiones focales que se correspondían con hemangiomas hepáticos en este tipo de mapas, demostraron una intensidad de captación marcada en 38 de ellos (70,4%) (Fig.34). Los 16 hemangiomas restantes (29,6%) cumplían criterios de intensidad tenue (Fig.35). Ningún hemangioma fue avascular.



La intensidad tenue se evidenció en 15 metástasis hepáticas (60%). Estas lesiones secundarias exhibieron intensidad marcada en 10 casos (40%) (Fig.36). Ninguna metástasis fue catalogada con intensidad ausente.

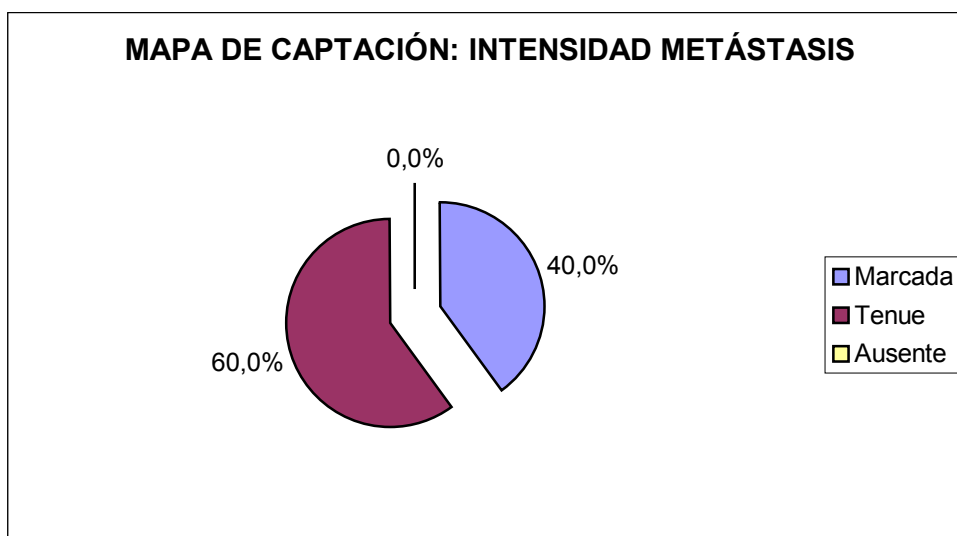




Figura 34. MRTC de hemangiomas con intensidad marcada.

La región correspondiente con la lesión (flecha doble) presenta mayor intensidad de captación que el parénquima adyacente (flechas).



Figura 35. MRTC de hemangiomas con intensidad tenue.

La zona de la lesión (flecha doble) muestra menor intensidad de captación de contraste que el hígado peritumoral (flechas). Nótese la captación de predominio periférico.

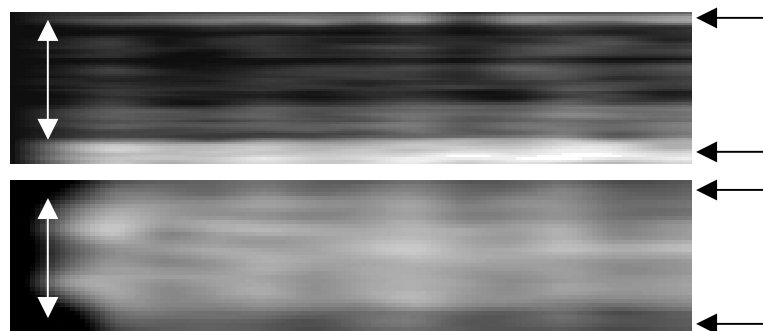
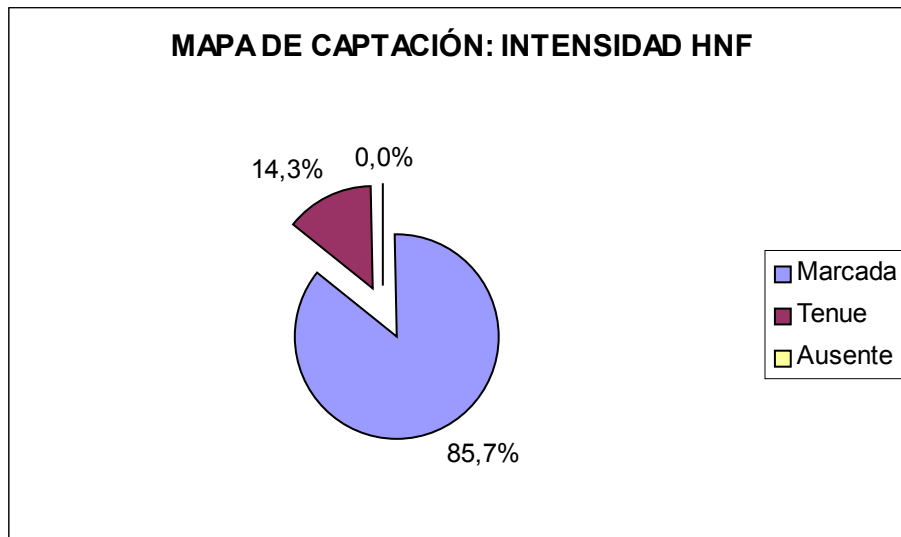


Figura 36. MRTC de metástasis.

El mapa superior representa una intensidad de captación tenue de una metástasis. La imagen inferior representa una intensidad de captación marcada en otra metástasis. (Flechas dobles: lesión; flechas: parénquima sano).

De las 7 hiperplasias nodulares focales, 6 (85,7%) cumplieron criterios de intensidad marcada (Fig.37) y sólo una (14,3%) se etiquetó como intensidad tenue.



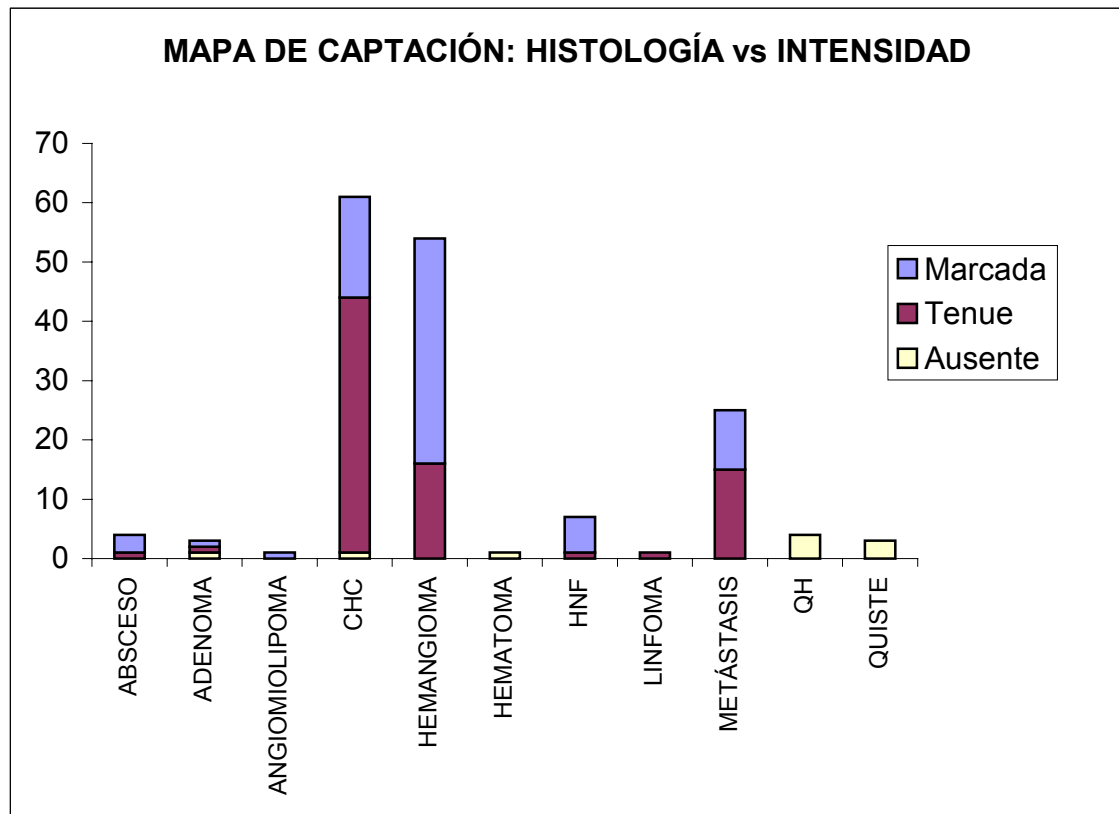
El resto de lesiones focales se comportó de la siguiente manera: los abscesos mostraron una intensidad marcada en 3 casos y tenue en el restante. Cada uno de los adenomas exhibió un tipo de intensidad diferente, catalogándose un caso de marcada, otro de tenue y el último de prácticamente ausente. El angiomiolipoma de la serie presentó criterios de intensidad marcada. El linfoma primario denotó una intensidad tenue. Los quistes hidatídicos, los quistes hepáticos simples y el hematoma se catalogaron como ausencia de intensidad en estas imágenes digitales.



Figura 37. MRTC de HNF.

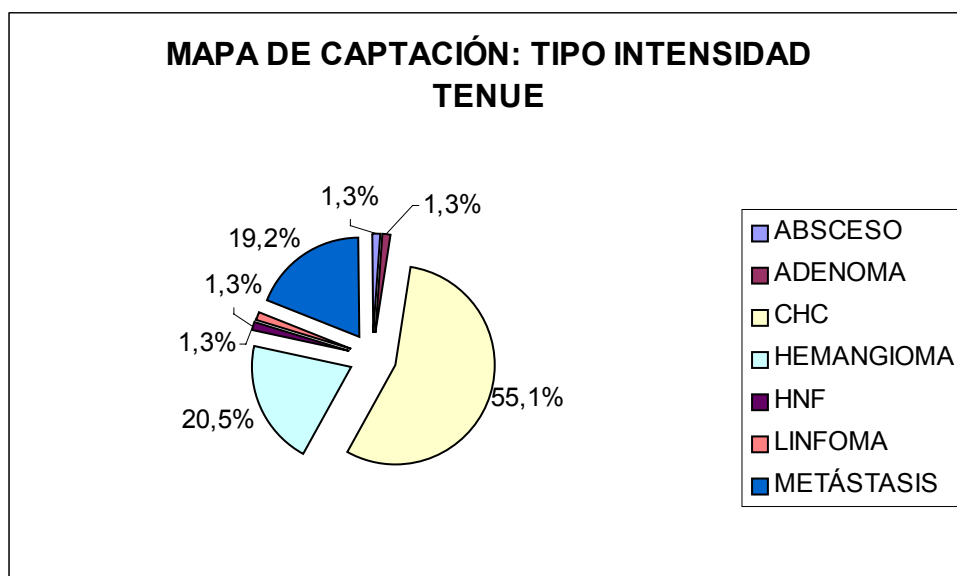
HNF con intensidad de señal marcada (flecha doble), con respecto al parénquima adyacente (flechas simples).

En la gráfica siguiente se resumen los tipos de intensidad que mostraron las diferentes lesiones focales hepáticas, en el mapa de reconstrucción temporal de captación, agrupadas por su histología.

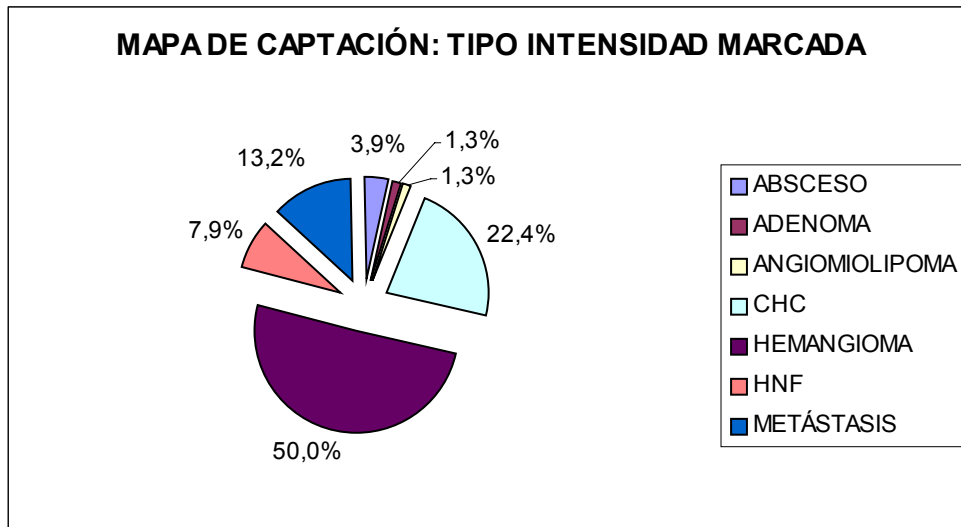


El tipo de intensidad de captación más frecuente, el tenue, se observó en 78 lesiones, de ellas 43 (55,1%) fueron hepatocarcinomas, 16 (20,5%) hemangiomas y 15 (19,2%) metástasis. Asimismo, se identificó en un absceso (1,3%), un adenoma (1,3%), una hiperplasia nodular focal (1,3%) y en un linfoma primario hepático (1,3%).

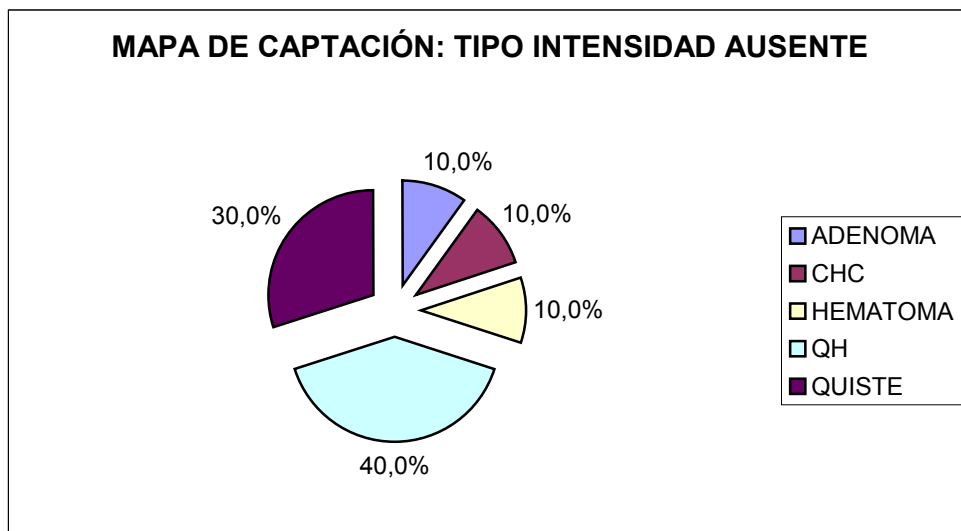
En el siguiente gráfico de sectores se representa gráficamente la distribución porcentual de las lesiones que mostraron intensidad tenue.



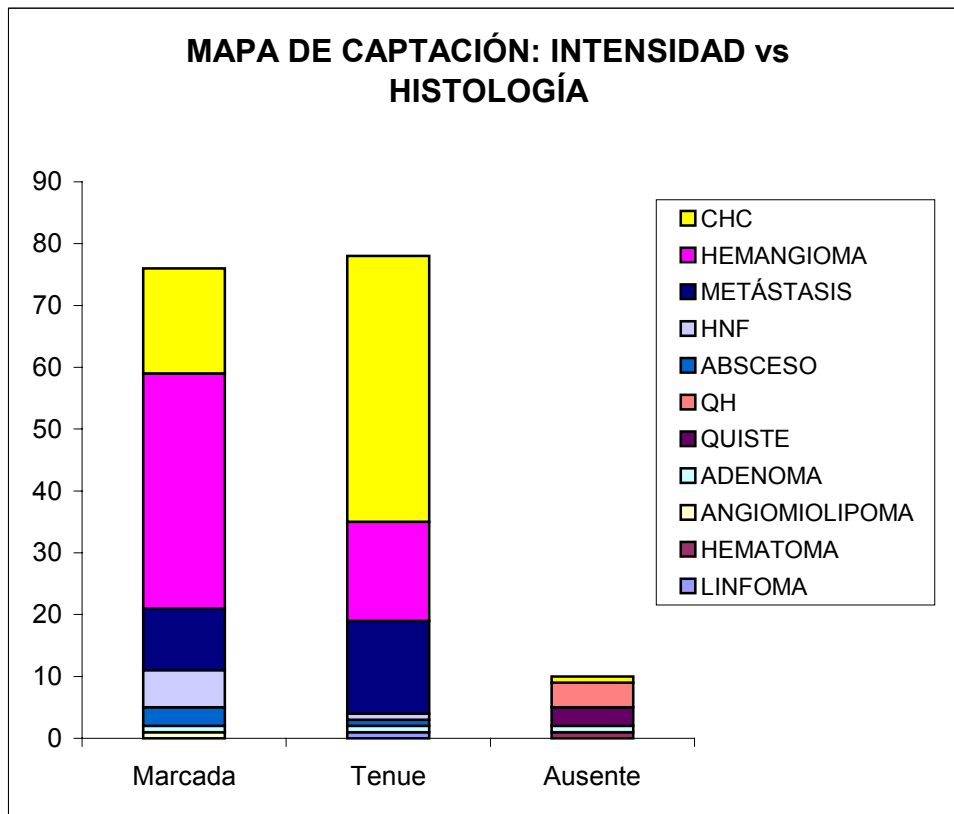
El segundo tipo de intensidad visualizado con mayor frecuencia en el mapa de reconstrucción temporal de captación fue la marcada, con 76 casos. Por orden de frecuencia se evidenció en 38 (50,0%) hemangiomas, 17 (22,4%) hepatocarcinomas, 10 (13,2%) metástasis y en 6 (7,9%) hiperplasias nodulares focales. También se comprobó en 3 (3,9%) abscesos, 1 adenoma (1,3%), y 1 angiomiolipoma (1,3%).



La categoría de intensidad de captación ausente o no apreciable sólo se apreció en 10 ocasiones: 4 (40%) quistes hidatídicos, 3 (30%) quistes hepáticos simples, 1 hematoma (10%), 1 adenoma (10%) y 1 hepatocarcinoma (10%).



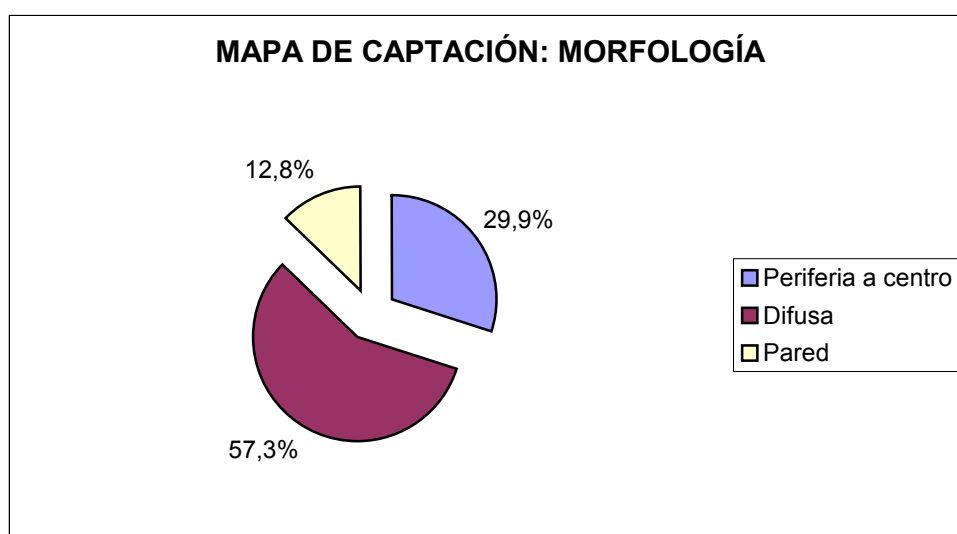
En el siguiente gráfico de barras se resume la información acerca de los tipos de intensidad valorados en el mapa de reconstrucción temporal de captación y las lesiones donde apareció.



El análisis estadístico puso de manifiesto que la categoría de intensidad marcada se relacionaba, de forma significativa, con los diagnósticos de hemangioma ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson) e HNF ($p = 0,04$; prueba exacta de Fisher). La intensidad tenue, valorada en el MRTC, se asoció estadísticamente con los CHC ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson). Asimismo, la ausencia de captación en el MRTC se relacionó con el grupo de quistes ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher). Las metástasis no mostraron relación estadísticamente significativa con ninguna de las categorías de intensidad de la captación en el MRTC.

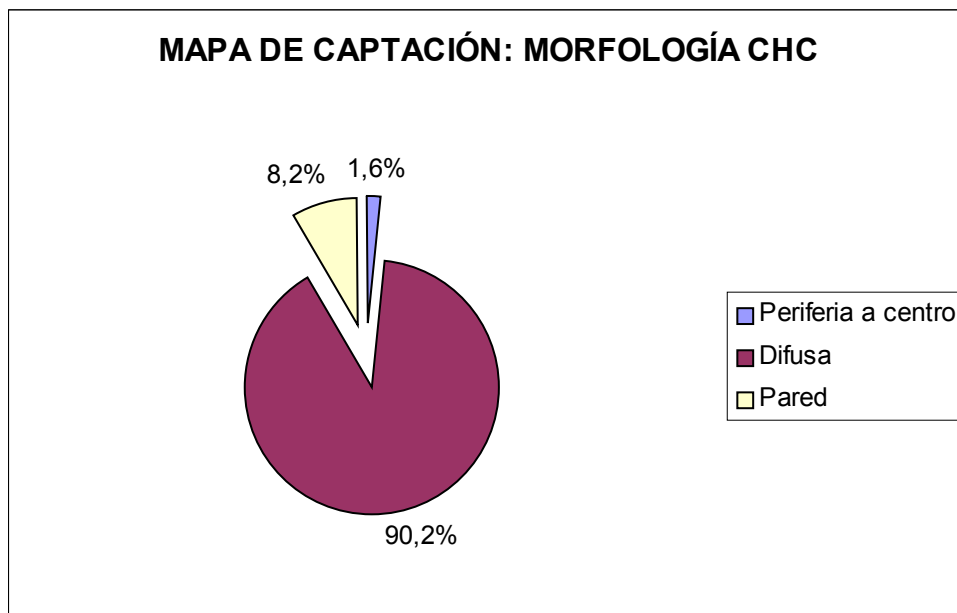
El análisis de la morfología de la captación en el mapa de reconstrucción temporal de captación se centró en tres categorías: captación desde la periferia hacia el centro, captación difusa y captación de pared.

La morfología de captación más frecuente fue la difusa, que se identificó en 94 (57,3%) lesiones, seguida del tipo periferia a centro, visualizada en 49 (29,9%) tumores hepáticos. La categoría menos prevalente fue la de pared, que se analizó en 21 (12,8%) ocasiones.

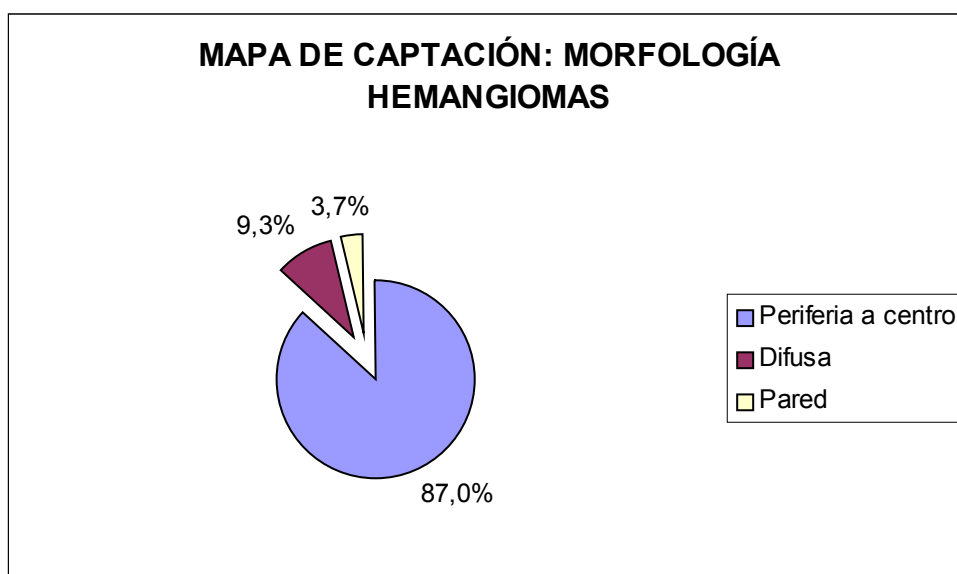


Los hepatocarcinomas presentaron en su gran mayoría una morfología de captación difusa, identificándose en 55 (90,2%) de ellos. Cinco (8,2%) se catalogaron con un patrón morfológico de pared y, sólo en 1 caso se observó una progresión desde la periferia hacia el centro (Fig.38).

En la siguiente gráfica de sectores se exponen las diferentes morfologías de captación de los hepatocarcinomas en los mapas de reconstrucción temporal de captación.



Los hemangiomas también mostraron predominantemente un tipo de morfología de captación sobre las otras dos. En 47 (87%), esta morfología fue desde la periferia hacia el centro, a lo largo del mapa de reconstrucción temporal de captación. Cinco (9,3%) exhibieron una morfología de captación difusa y 2 (3,7%) de pared (Fig.39).



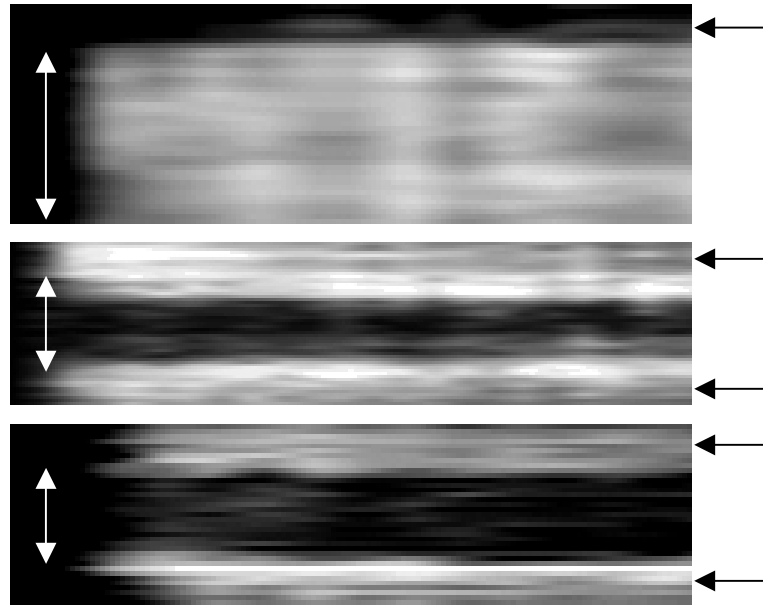


Figura 38. MRTC: morfología de captación de CHC.

El mapa superior representa una morfología de captación difusa en un CHC. La imagen central se corresponde con una morfología de captación desde la periferia hacia el centro otro CHC. El mapa inferior, representa un CHC avascular, catalogado como morfología de pared. (Flechas dobles: lesión; flechas: parénquima normal).

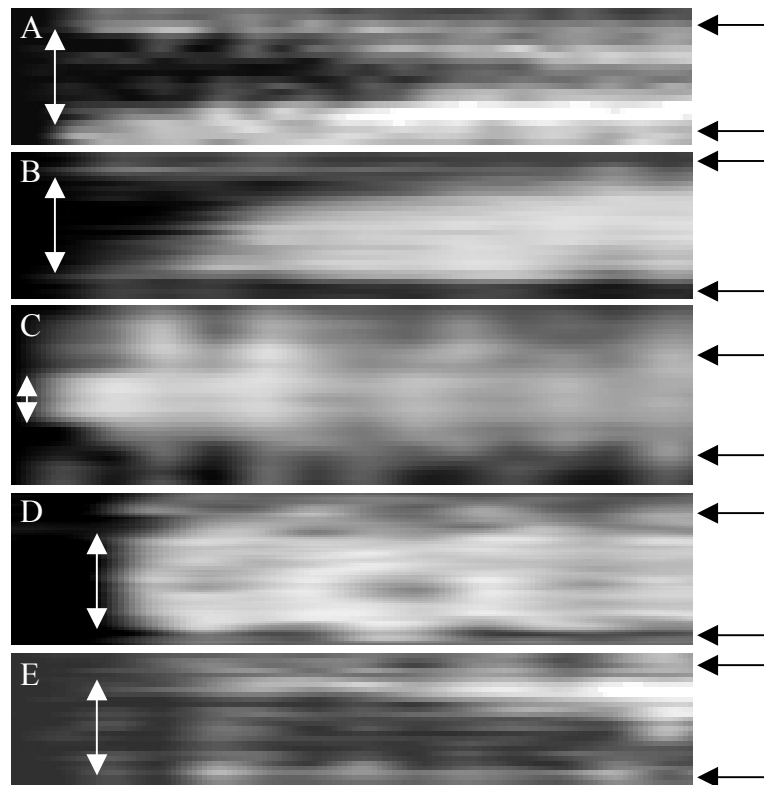
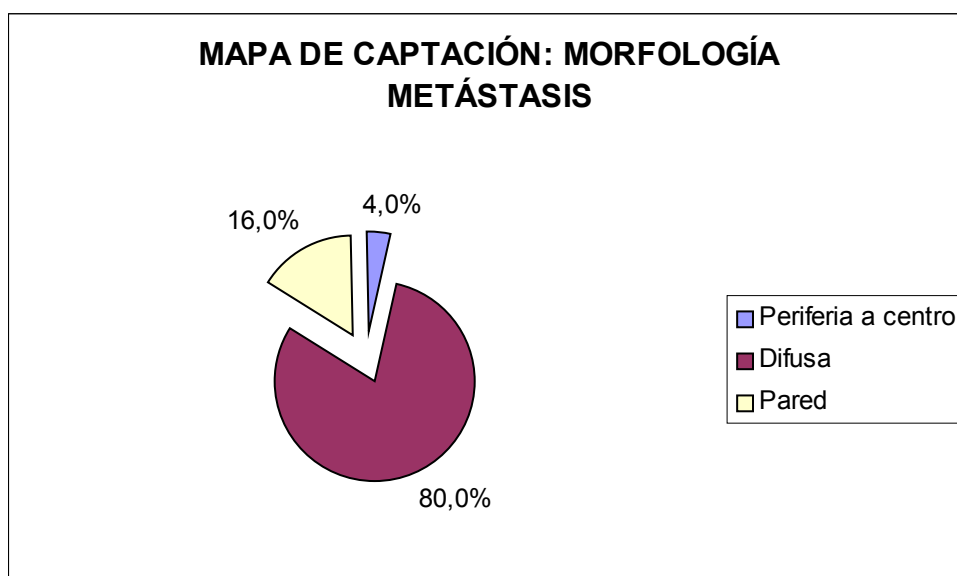


Figura 39. MRTC: morfología de captación de hemangiomas.

Los mapas A y B representan morfología de captación desde la periferia hacia el centro. En los mapas C y D la morfología de captación es difusa. El mapa E representa una morfología de captación de pared, discretamente progresiva. (Flechas dobles: lesión; flechas: parénquima normal).

Asimismo, la mayor parte de las metástasis, morfológicamente, presentaron una captación difusa; 20 casos (80%). En 4 ocasiones (16%) la morfología fue de pared y, sólo en 1 lesión (4%) desde la periferia de la misma hacia su centro (Fig.40).



El resto de lesiones del estudio mostraron los siguientes patrones morfológicos en el mapa de reconstrucción temporal de captación: todas las hiperplasias nodulares focales presentaron morfología de captación difusa; 3 abscesos aparentaban morfología difusa, mientras que sólo 1 fue catalogado como morfología de pared; 2 adenomas etiquetados con morfología difusa y 1 de pared; el angiomiolipoma y el linfoma primario presentaron una morfología de captación difusa; finalmente, el hematoma y todos los quistes, tanto los hidatídicos como los simples, mostraron una morfología de pared.

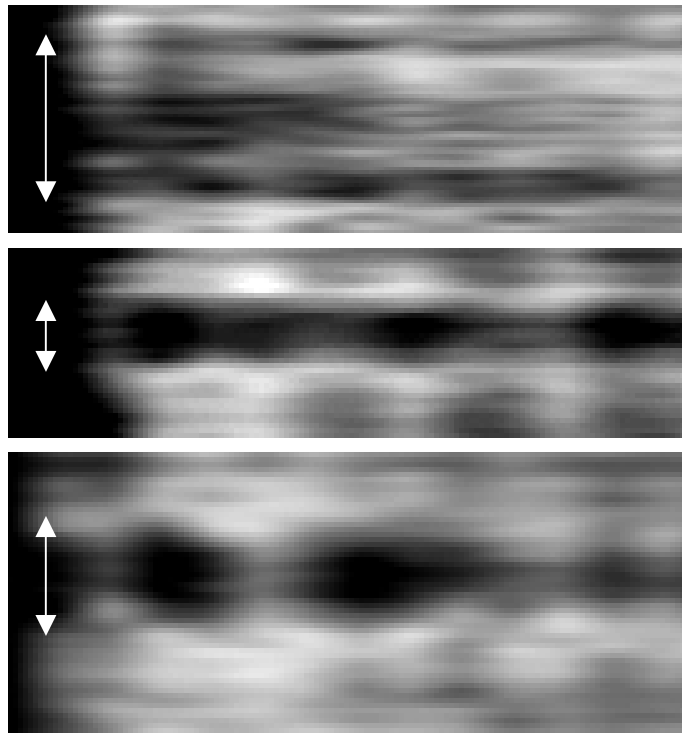


Figura 40. MRTC: morfología de captación de metástasis.

El mapa superior muestra una morfología de captación difusa, el central una morfología de pared y el inferior desde la periferia hacia el centro. (Lesión: flecha doble).

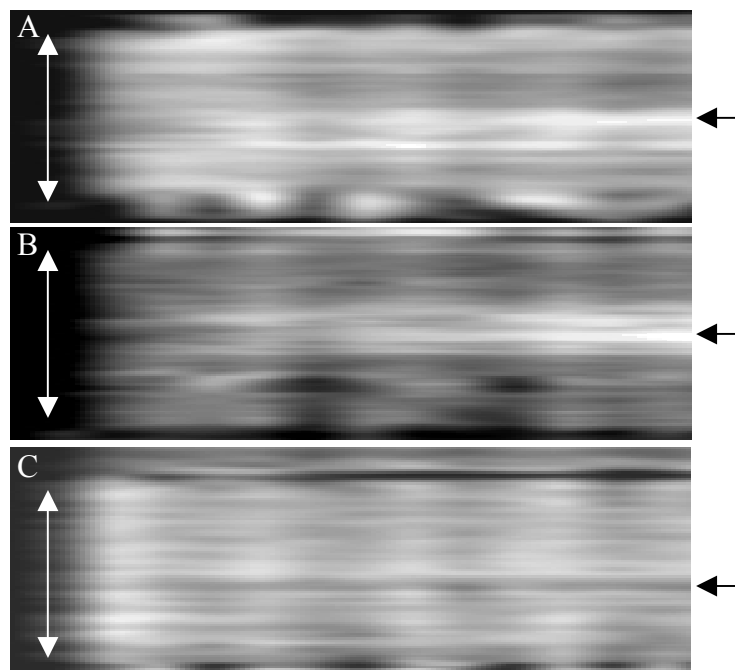
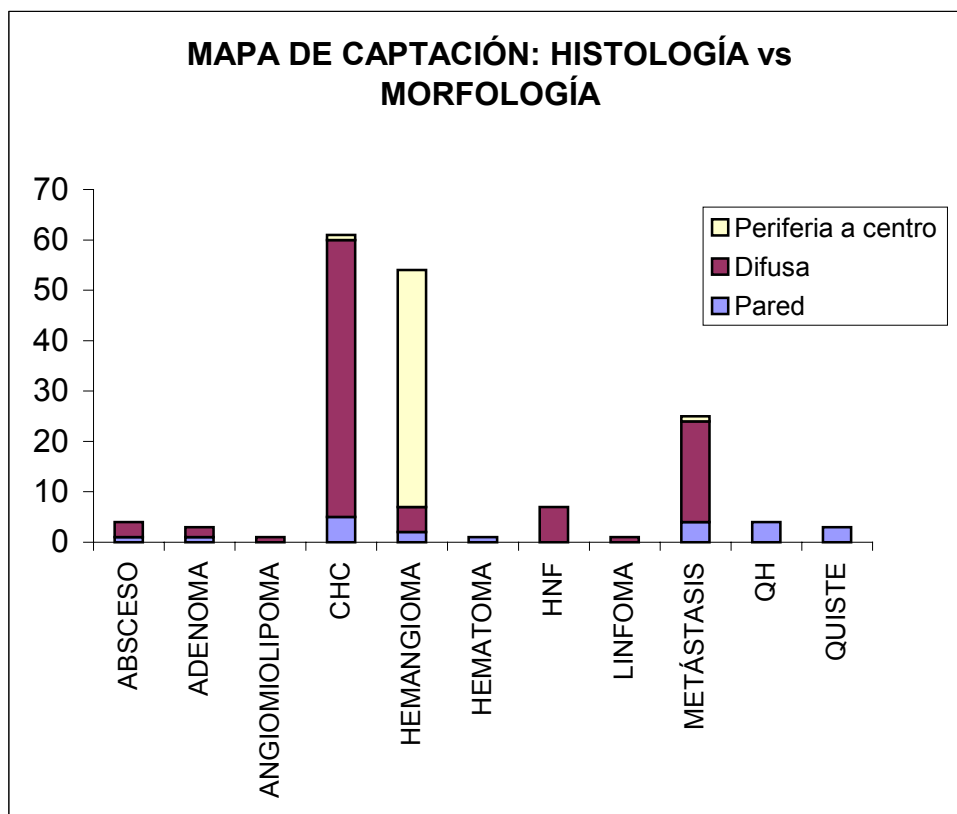


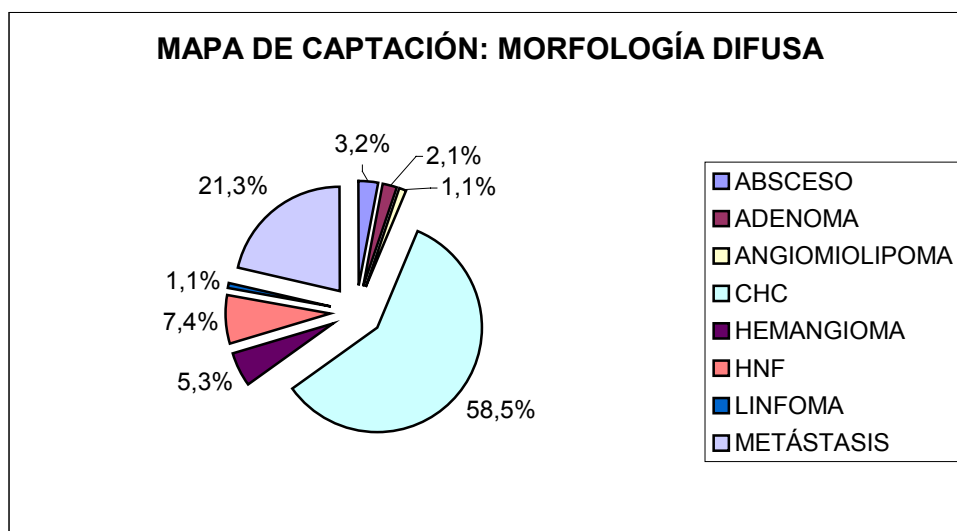
Figura 41. MRTC de HNF.

La morfología de la captación en los 3 mapas es difusa. En el A y B, se observa una zona central con mayor captación en la mitad derecha del mapa (imágenes más tardías de la secuencia dinámica), que se corresponde con la cicatriz central de la lesión. Por el contrario, en el mapa C, la zona de la cicatriz central es hipointensa con respecto al resto de la lesión. (Lesión: flecha doble; cicatriz: flechas simples).

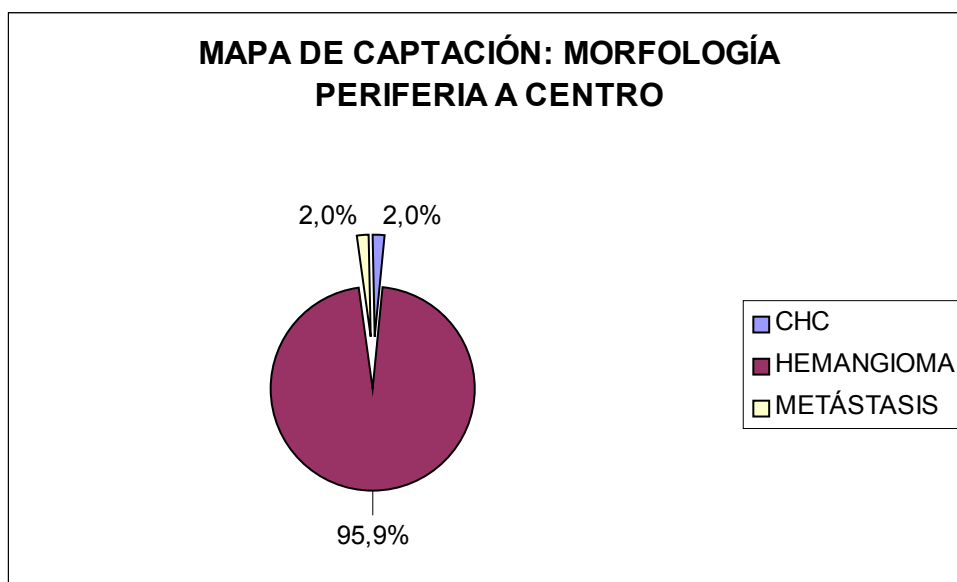
Seguidamente, se exponen de forma gráfica los diferentes tipos histológicos de las lesiones focales estudiadas, frente a las categorías de la morfología de la captación del contraste intravenoso, analizadas en el mapa de reconstrucción temporal de captación.



La morfología de captación difusa, que fue la más prevalente, se identificó en 55 hepatocarcinomas y en 20 metástasis; estos dos tipos de lesiones malignas representaron el 79,8% de todos los tumores con esta morfología de captación. También se catalogaron con esta morfología 7 hiperplasias nodulares focales, 5 hemangiomas, 3 abscesos, 2 adenomas, 1 angiomiolipoma y 1 linfoma primario.



El tipo de morfología de periferia hacia el centro de la lesión, a lo largo del mapa de reconstrucción temporal de captación, se identificó en 47 hemangiomas. Este tipo de lesión significó el 95,5% de todas las que presentaban esta morfología. También se visualizó en 1 hepatocarcinoma y en 1 metástasis.

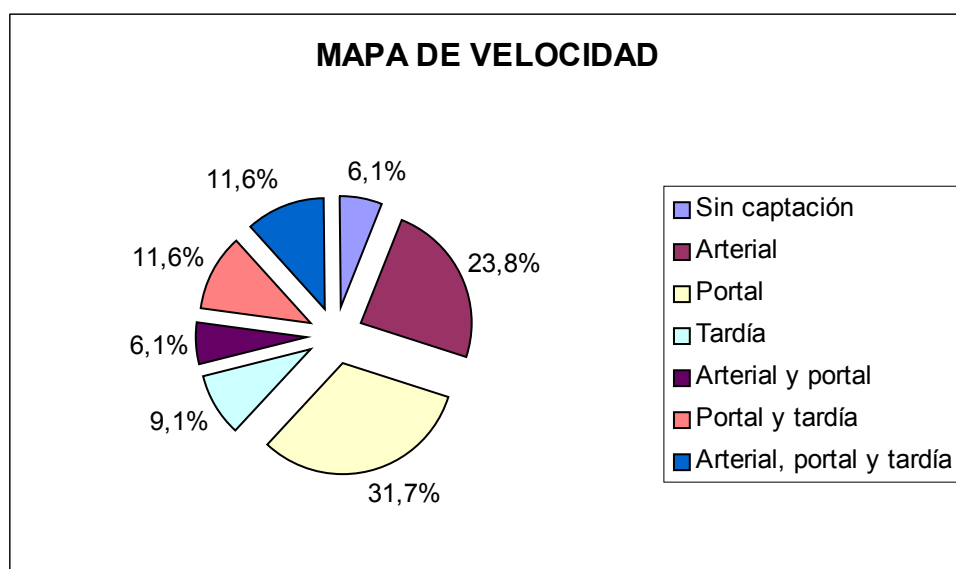


El análisis estadístico evidenció una relación muy significativa entre la categoría de morfología de la captación desde la periferia hacia el centro, analizada en el MRTC, y el diagnóstico de hemangioma ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson). La captación difusa en dicho mapa se asoció con los CHC ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson), las metástasis ($p < 0,01$; test χ^2 de Pearson) y las HNF ($p = 0,02$; prueba exacta de Fisher). Igualmente, la morfología de pared se correlacionó con el diagnóstico de lesión quística ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher).

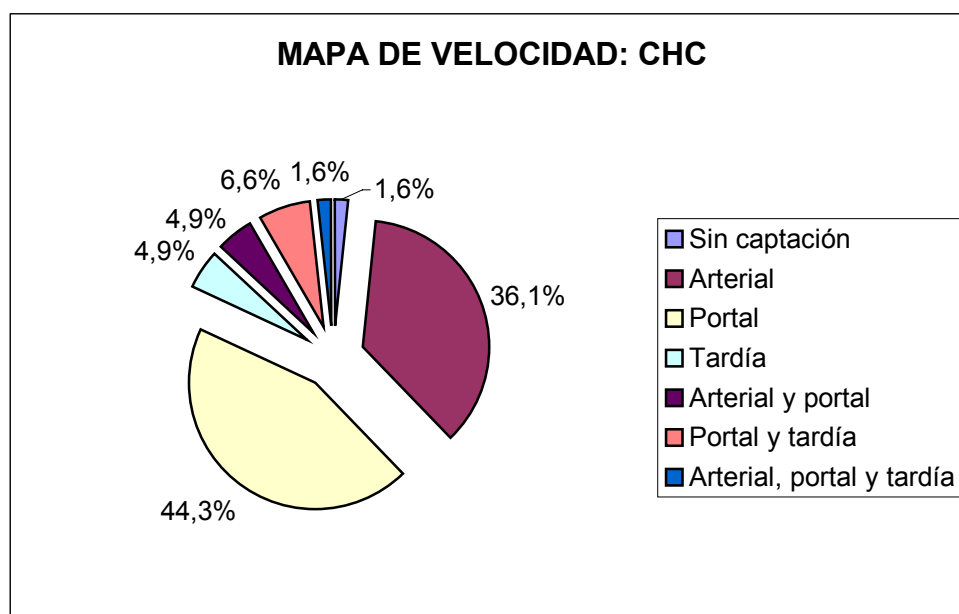
4.2.2. Análisis del mapa de reconstrucción temporal de velocidad.

Este mapa, generado digitalmente, da información acerca de la velocidad de la captación tumoral y del hígado sano circundante. La velocidad de captación de las lesiones focales hepáticas se etiquetó con las siguientes categorías: sin captación, captación arterial, captación arterial y portal, captación portal, captación portal y tardía, captación tardía, y velocidad uniforme arterial, portal y tardía. Seguidamente, expondremos los resultados del análisis de este mapa.

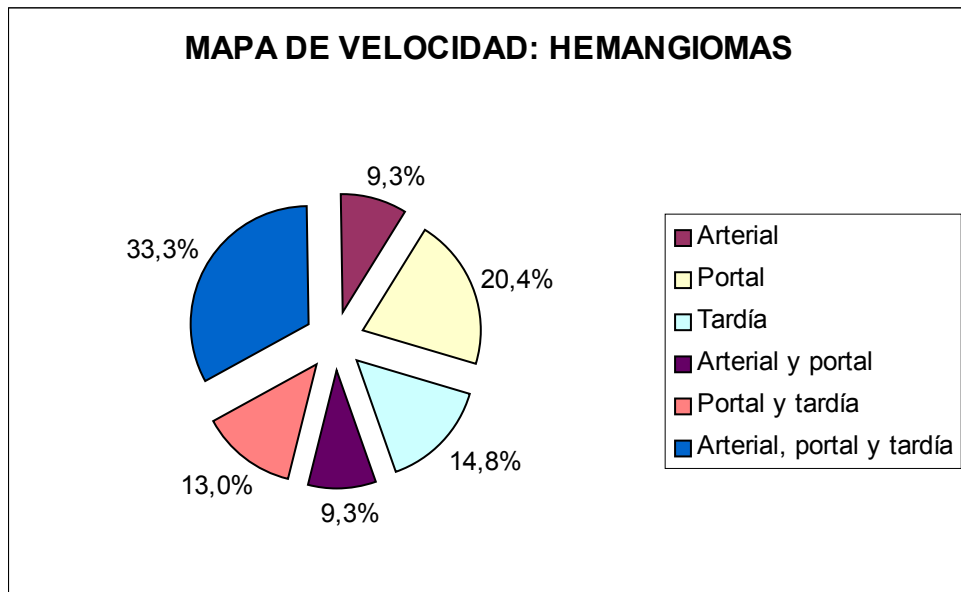
Por orden de frecuencia decreciente, la categoría identificada en primer lugar fue la de captación portal ($n = 52$), seguida de la arterial ($n = 39$), arterial, portal y tardía ($n = 19$), portal y tardía ($n = 19$), tardía ($n = 15$), arterial y portal ($n = 10$) y, por último, sin captación evidente ($n = 10$).



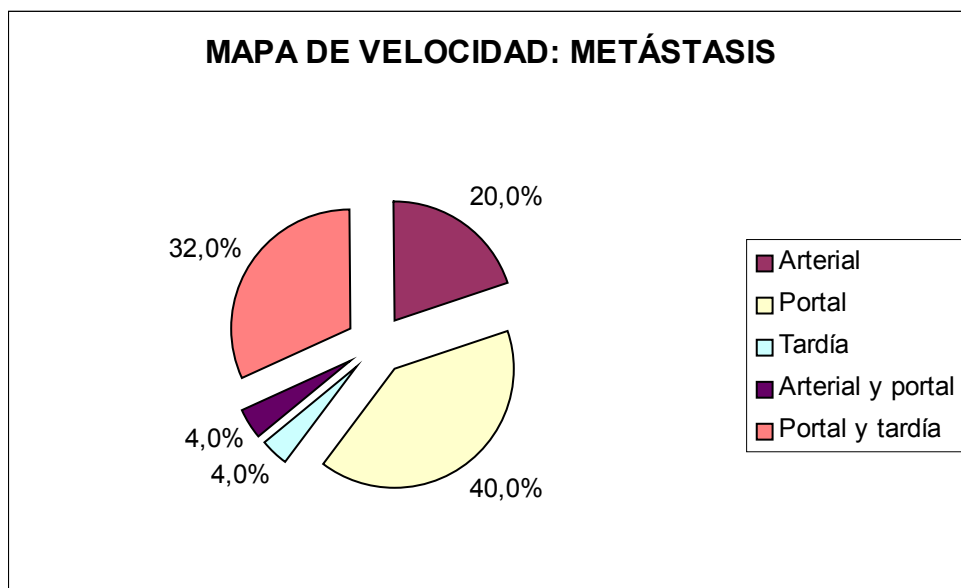
Analizando los resultados en los diferentes tipos de tumores, los hepatocarcinomas captaron, principalmente, en las fases portal (27 casos; 43,3%) y arterial (22; 36,1%). El resto de categorías de velocidad de captación asociadas se evidenció en el 20,6% de CHC. Los tipos menos frecuentes fueron la ausencia de captación y la velocidad por igual en las fases arterial, portal y tardía, con un caso de cada una, respectivamente. La velocidad en fases portal y tardía se visualizó en 4 tumores (6,6%). La velocidad arterial y portal, así como la tardía se identificaron en 5 casos (4,9%), respectivamente (Fig.42). En el gráfico siguiente se representa la distribución de los diferentes patrones de velocidad analizados en el mapa de reconstrucción temporal de velocidad que aparecieron en los CHC.



Todos los hemangiomas mostraron velocidad de captación, siendo la más frecuente la presente uniformemente en las 3 fases, es decir, la arterial, portal y tardía, que se etiquetó en 18 lesiones (33,3%). La segunda categoría más frecuente fue la velocidad portal, observada en 11 hemangiomas (20,4%). Ocho hemangiomas (14,8%) captaron con una velocidad tardía, mientras que 7 (13%) lo hicieron en las fases portal y tardía. Los restantes hemangiomas mostraron velocidades arteriales en 5 casos (9,3%) y arterial y portal en otros 5 (Fig.43).

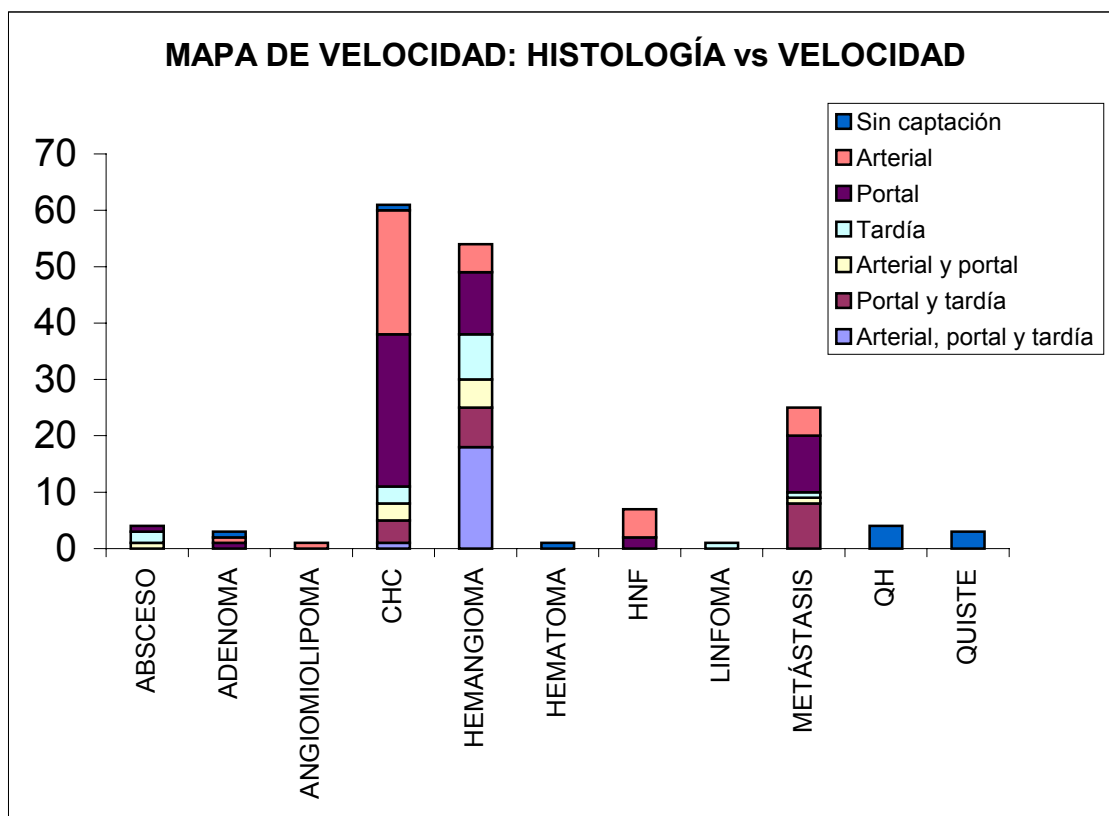


Las velocidades de captación de las metástasis hepáticas en los mapas de reconstrucción temporal de velocidad correspondían en su gran mayoría a tres grupos: 10 lesiones (40%) mostraron una velocidad portal, 8 (32%) portal y tardía, y 5 (20%) sólo arterial. Una metástasis (4%) presentó velocidad arterial y portal, y otra únicamente tardía. Ninguna metástasis mostró velocidad de captación durante las tres fases (arterial, portal y tardía), ni ausencia de velocidad de captación.



El resto de lesiones se comportó de la siguiente forma: 5 HNF mostraron velocidad arterial y 2 portal; 1 absceso presentó velocidad portal, 2 tardía y 1 arterial y portal; de los 3 adenomas, 1 no evidenció velocidad, otro exhibió velocidad arterial y otro portal; el angiomiolipoma mostró velocidad de captación arterial; el linfoma de la serie presentó velocidad tardía; en el hematoma y en los quistes no se observó velocidad de captación.

En el siguiente gráfico de barras se muestran las diferentes histologías de la serie con los patrones de velocidad de captación, que presentaron en los mapas de reconstrucción temporal de velocidad.



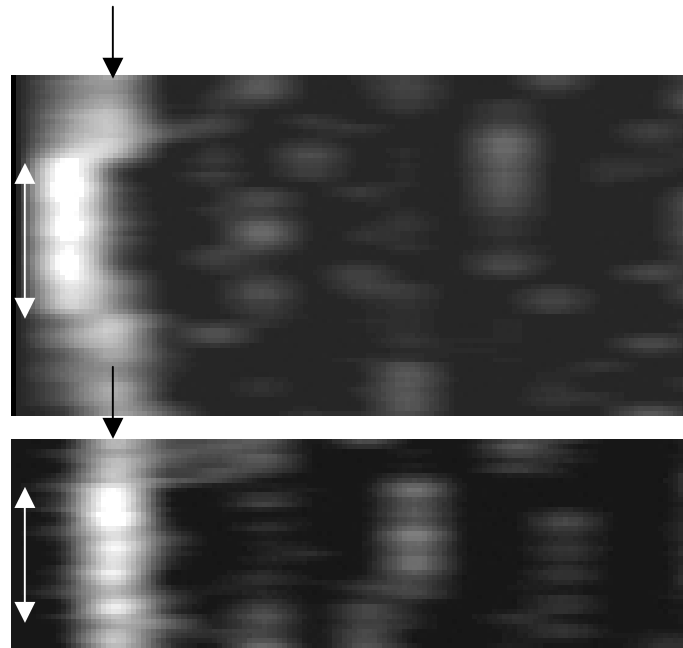


Figura 42. MRTV de CHC.

El mapa superior muestra mayor intensidad en la fase arterial, adelantándose la captación a la fase portal del resto del parénquima adyacente. La imagen inferior representa un CHC con velocidad de captación que predomina en la fase portal, coincidiendo con la del hígado sano periférico. (Lesión: flecha doble; fase portal hepática: flecha simple).

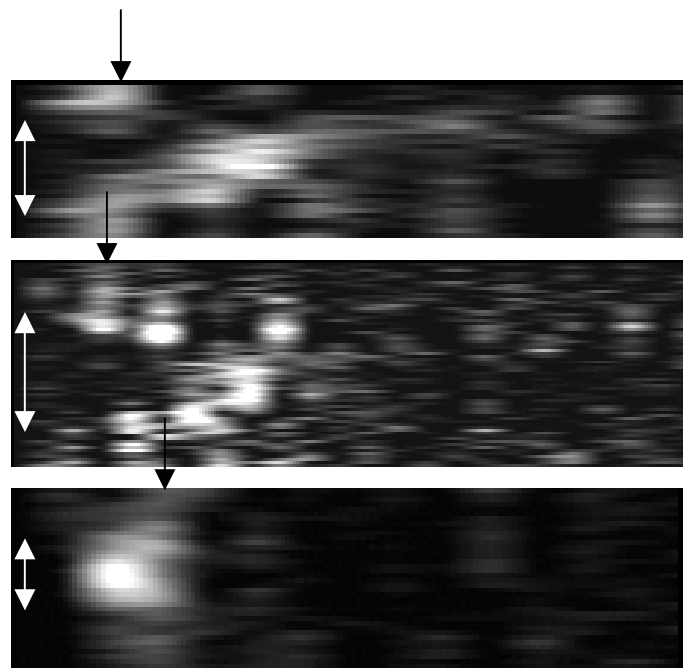
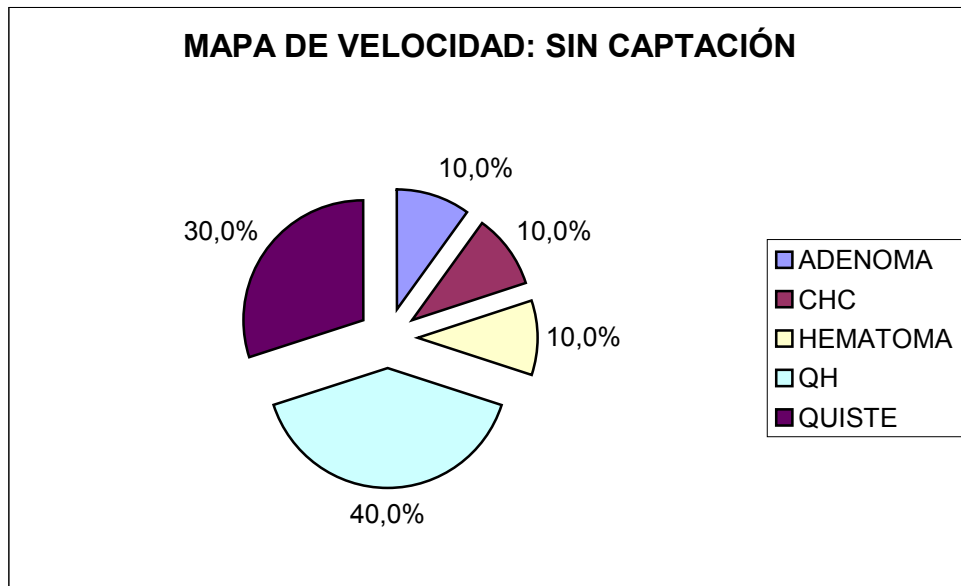


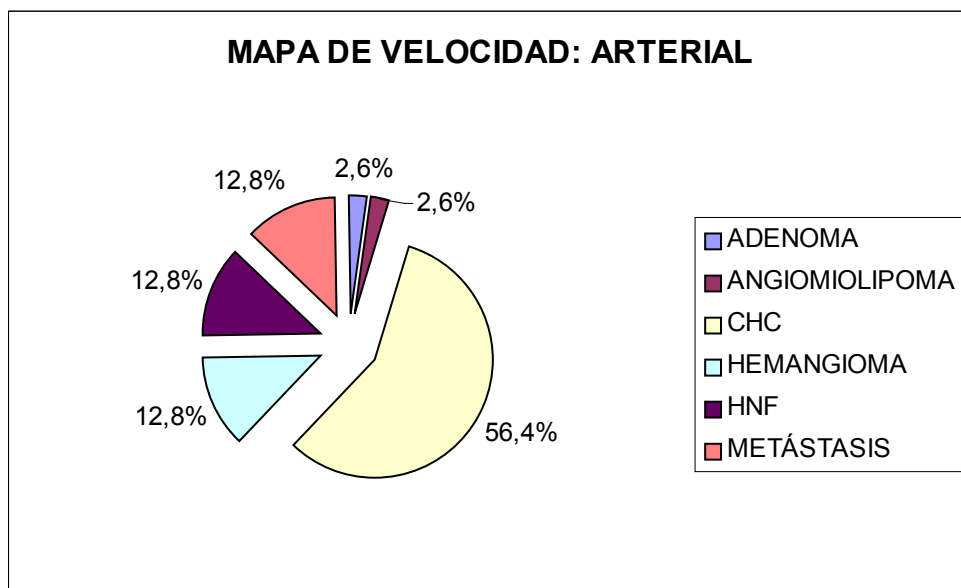
Figura 43. MRTV de hemangiomas.

Los dos mapas superiores muestran acúmulos de intensidad en todas las fases de perfusión de la secuencia dinámica; las distintas partes de estas lesiones muestran velocidades de captación diferentes. El mapa inferior presenta el mayor acúmulo de intensidad (velocidad máxima) previo a la fase portal del parénquima sano adyacente, correspondiendo con un hemangioma con velocidad de captación de predominio arterial. (Flechas dobles: lesión; flechas simples: fase portal).

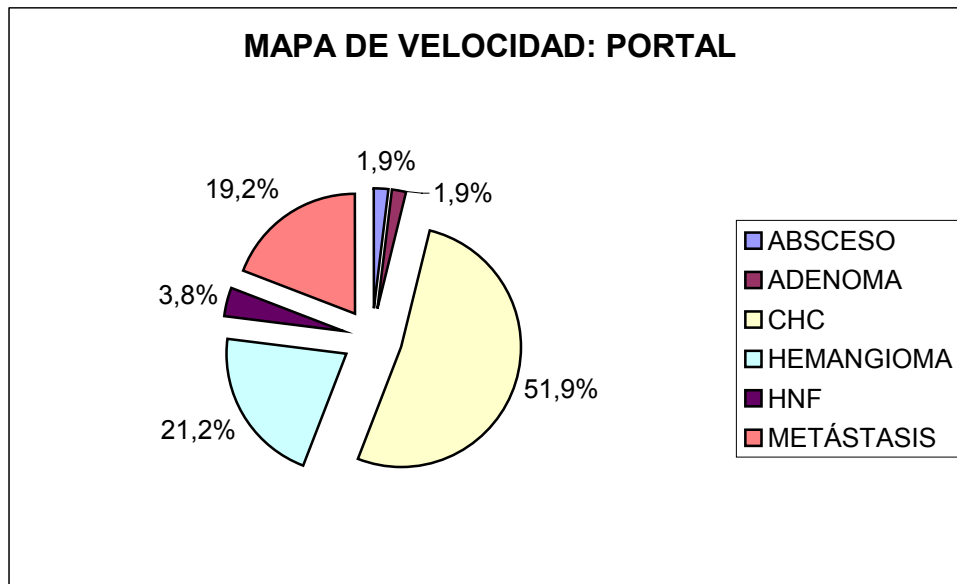
Los resultados, agrupados por las diferentes categorías de velocidad de captación, mostraron que las lesiones que no presentaban señal de velocidad en dicho mapa fueron 4 quistes hidatídicos, 3 quistes hepáticos simples, 1 hepatocarcinoma, 1 hematoma y 1 adenoma.



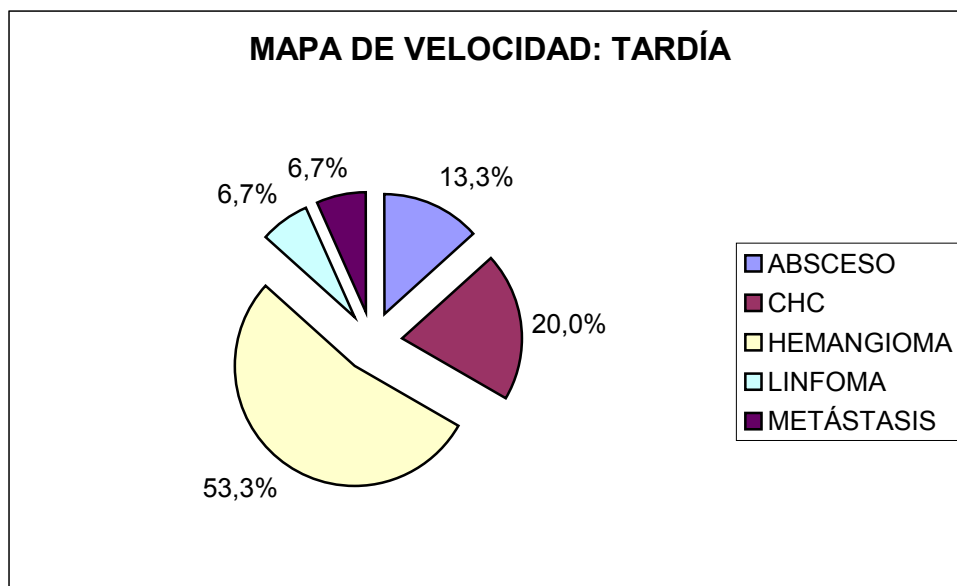
Las lesiones en las que el mapa de reconstrucción temporal de velocidad presentaba intensidad de señal en la fase arterial fueron: 22 hepatocarcinomas, 5 hemangiomas, 5 metástasis, 5 hiperplasias nodulares focales, 1 adenoma y 1 angiomiolipoma.



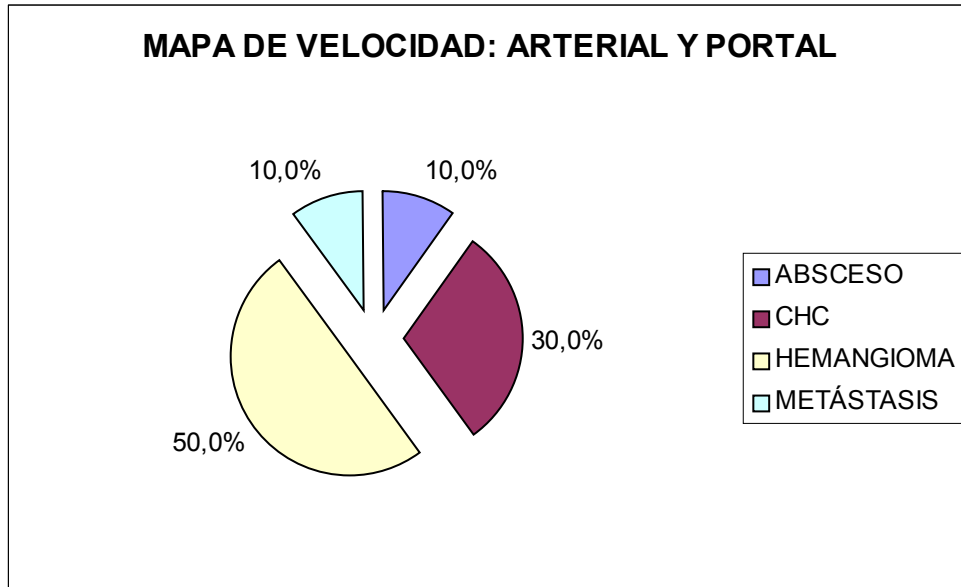
La velocidad de captación portal se identificó en 27 CHC, 11 hemangiomas, 10 metástasis, 2 HNF, 1 adenoma y 1 absceso.



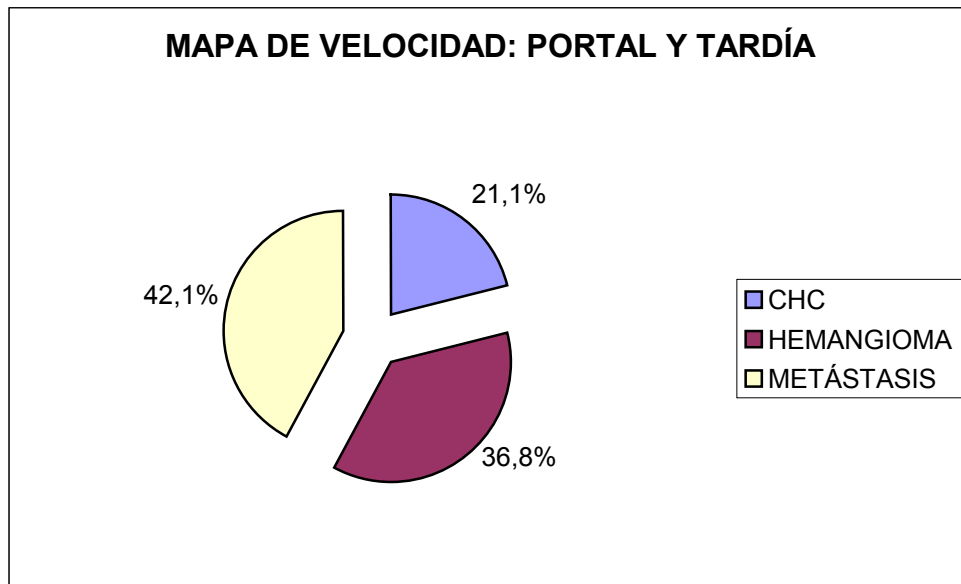
La velocidad tardía se evidenció en 8 hemangiomas, 3 CHC, 2 abscesos, 1 metástasis y 1 linfoma primario.



El mapa de reconstrucción temporal de velocidad indicó señal en las fases arterial y portal en 5 hemangiomas, 3 CHC, 1 metástasis y 1 absceso.



Las lesiones que mostraron velocidad tanto en la fase portal como en la tardía fueron: 8 metástasis, 7 hemangiomas y 4 hepatocarcinomas.

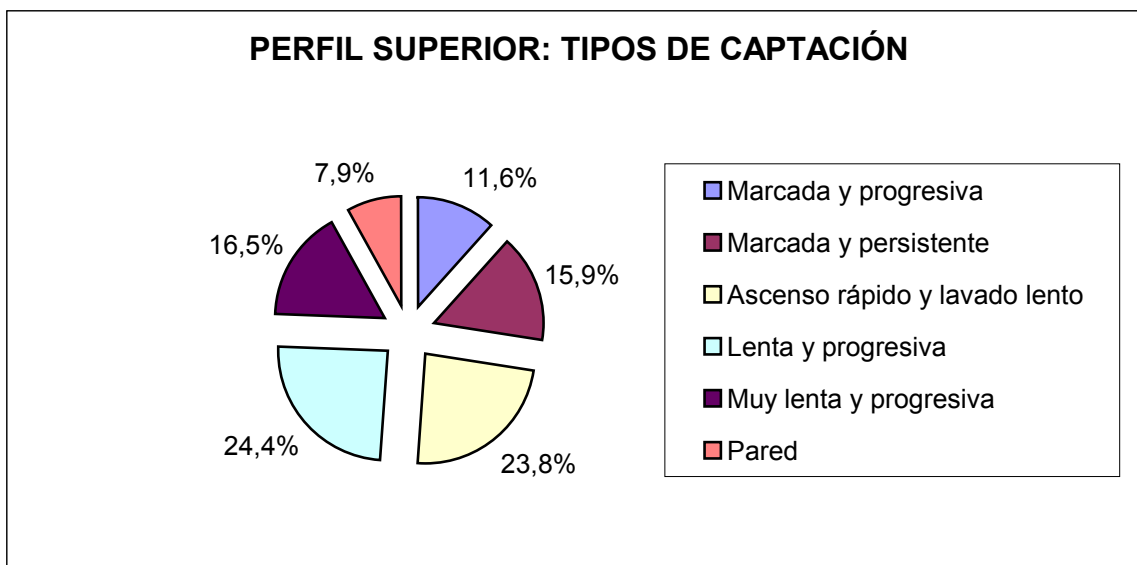


El análisis estadístico de las proporciones de las diferentes categorías de velocidad de captación en el MRTV y los diagnósticos histológicos de las lesiones, evidenció una relación muy significativa entre la ausencia de velocidad y el grupo de los quistes ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher). La categoría de velocidad de predominio arterial se relacionó significativamente con los CHC ($p = 0,01$; test χ^2 de Pearson) y las HNF ($p < 0,01$; prueba exacta de Fisher). La velocidad en fase portal se asoció con hemangiomas y con CHC ($p = 0,03$ y $p = 0,01$, respectivamente; test χ^2 de Pearson). La categoría de velocidad portal y tardía, se correlacionó de manera significativa sólo con las metástasis ($p < 0,01$; prueba exacta de Fisher). La velocidad de captación del contraste arterial, portal y tardía se asoció significativamente con el diagnóstico de hemangioma ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson). No se encontraron otras asociaciones significativas entre las diferentes categorías estudiadas.

4.2.3. Análisis del perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación.

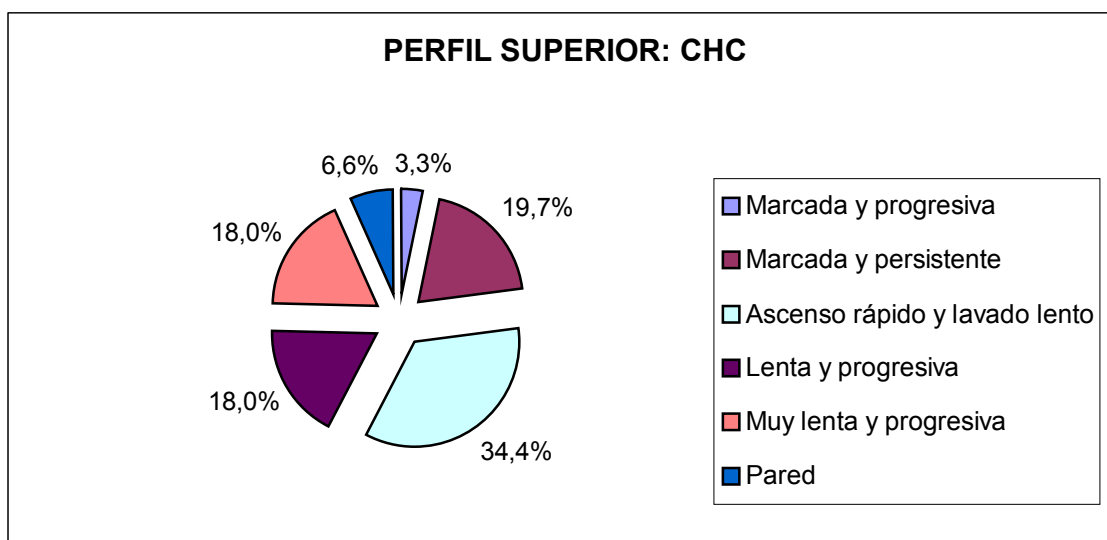
A continuación, expondremos los resultados tras la valoración del perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación. En esta imagen se representa, de forma gráfica y resumida, la información de los mapas de reconstrucción temporal de captación y de velocidad relativa a la magnitud y velocidad de la captación del contraste extracelular, tanto de la lesión focal estudiada, como del hígado sano próximo.

De todos los patrones de captación, los más frecuentes fueron la captación lenta y progresiva (40 lesiones) y la tipo ascenso rápido y lavado lento (39 lesiones). Por orden de frecuencia decreciente, les siguieron los tipos de captación muy lenta y progresiva (27 tumores), marcada y persistente (26 casos), marcada y progresiva (19 casos) y por último, el patrón de pared, identificado 13 veces.



Seguidamente, detallaremos los patrones de captación que mostraron los distintos tipos de tumores.

En cuanto a los hepatocarcinomas, la curva encontrada con mayor frecuencia fue la de ascenso rápido y lavado lento, identificada en 21 de ellos (Fig.44). Doce mostraron un perfil de captación marcada y persistente (Fig.45). Los tipos de curvas lenta y progresiva y muy lenta y progresiva se observaron en 11 CHC, en cada una de ellas. Cuatro presentaron patrón de pared y 2 un perfil de captación marcada y progresiva (Fig.46).



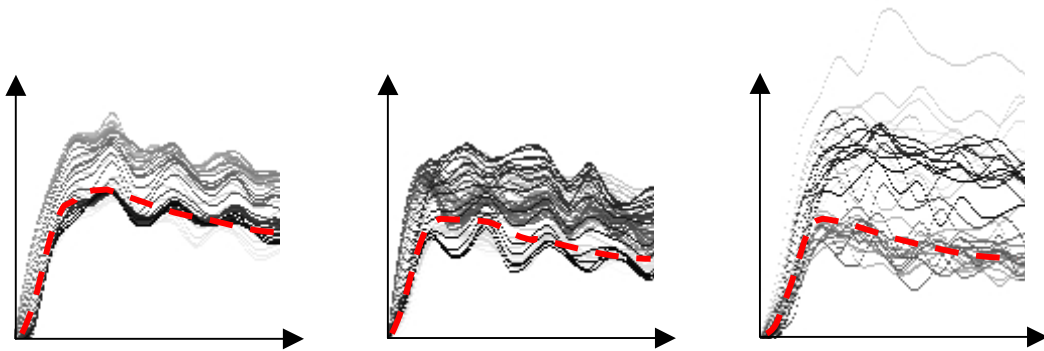


Figura 44. Perfil superior MRTC (CHC): ascenso rápido y lavado lento.

En las 3 gráficas se aprecia un ascenso rápido y descenso lento en la intensidad de captación del contraste en 3 CHC. Referencia de la perfusión hepática: línea roja discontinua.

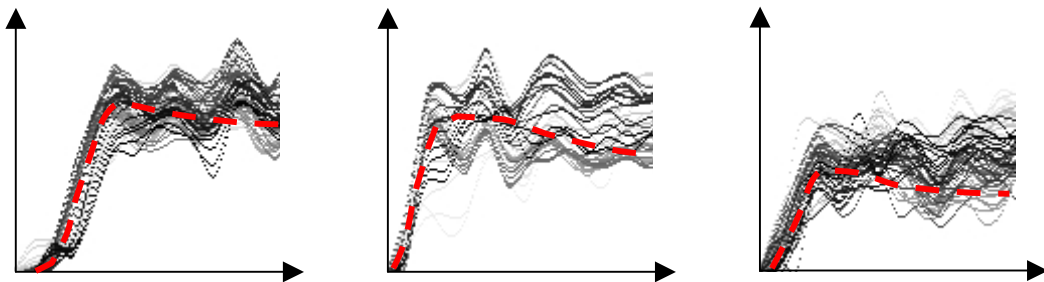


Figura 45. Perfil superior MRTC (CHC): captación marcada y persistente.

Estas gráficas representan 3 CHC diferentes con ascenso rápido de la captación del contraste y persistencia de la intensidad de captación durante el resto de la secuencia dinámica. Referencia de la perfusión hepática: línea roja discontinua.

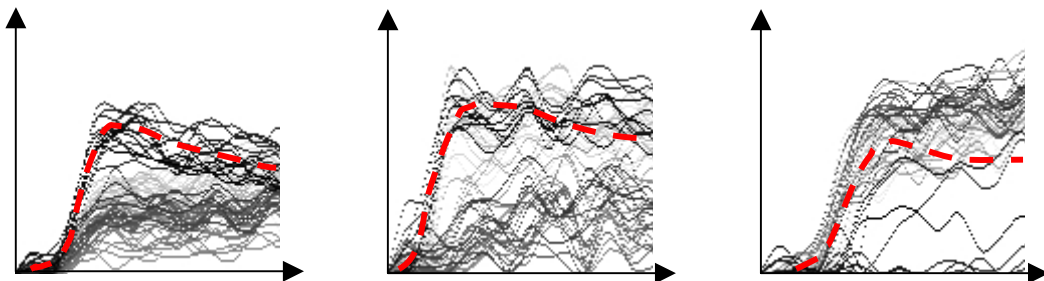
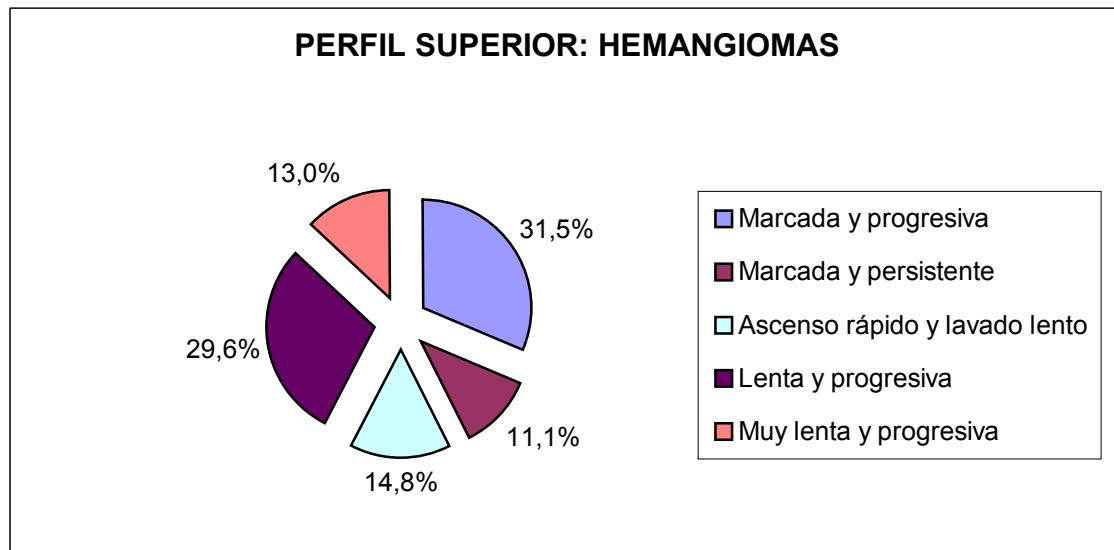


Figura 46. Perfiles superiores MRTC de CHC.

El perfil de la izquierda corresponde a una captación lenta y progresiva del contraste, permaneciendo las curvas de la lesión por debajo de las del hígado sano adyacente. La gráfica central muestra una captación muy lenta y progresiva, y la de la derecha representa un CHC con captación marcada y progresiva. Referencia de la perfusión hepática: línea roja discontinua.

El análisis del perfil superior de los hemangiomas mostró los siguientes resultados: 17 exhibieron el tipo de captación marcada y progresiva (Fig.47), 16 lenta y progresiva, 8 ascenso rápido y lavado lento, 7 muy lenta y progresiva, y 6 marcada y persistente (Fig.48 y 49). Ningún hemangioma presentó patrón de pared.



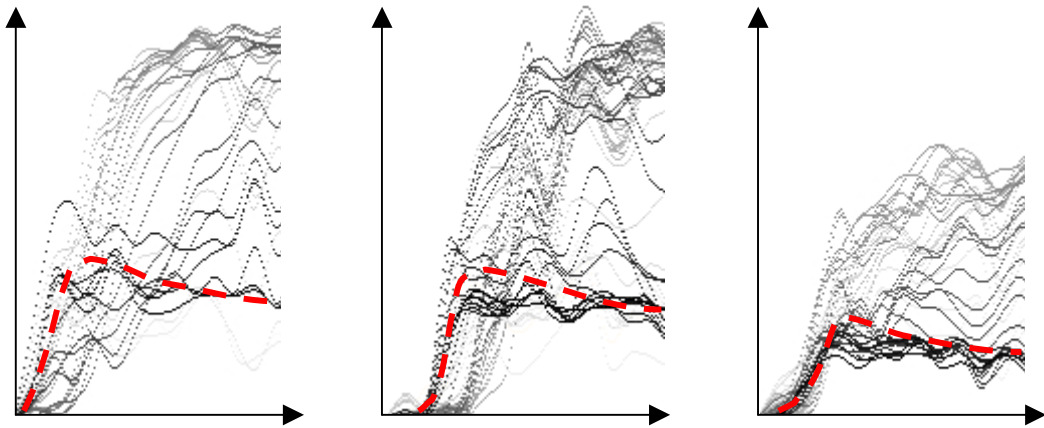


Figura 47. Perfil superior MRTC (Hemangiomas): captación marcada y progresiva.
 Estos tres mapas representan hemangiomas hepáticos con captación marcada y progresiva. Las curvas de las lesiones superan a las del hígado circundante, ascendiendo hasta las últimas fases de la secuencia dinámica. Referencia de la perfusión hepática: línea roja discontinua.

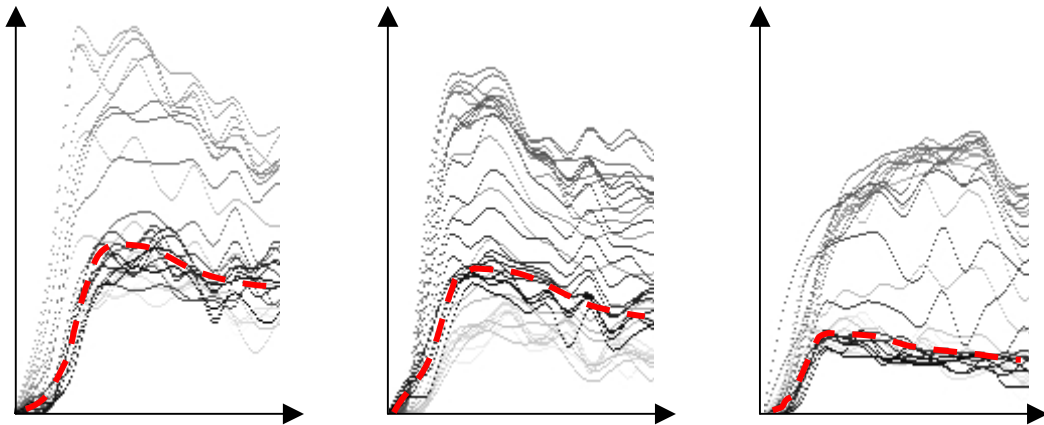


Figura 48. Perfil superior MRTC (Hemangiomas): captación de ascenso rápido y lavado lento.
 Estas gráficas muestran la captación rápida y de mayor intensidad que el parénquima adyacente, con posterior descenso de la intensidad de dicha captación. Referencia de la perfusión hepática: línea roja discontinua.

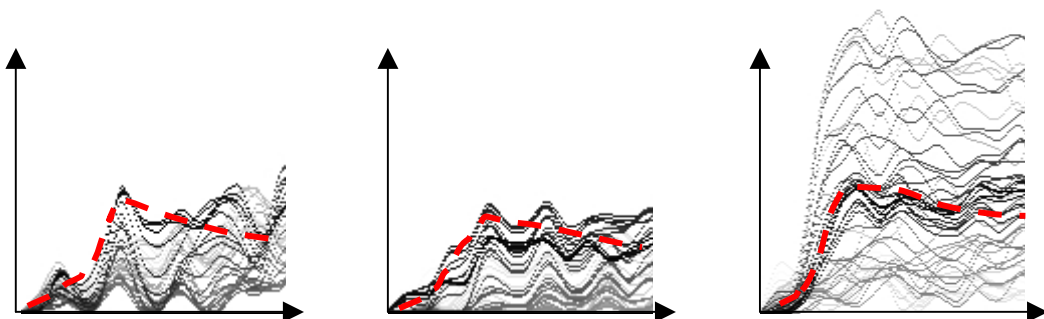
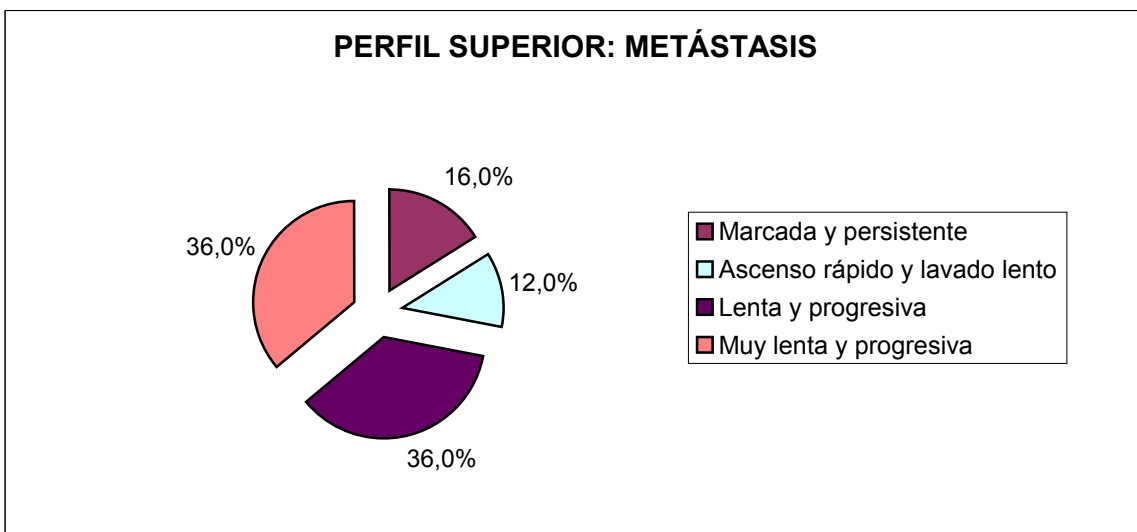


Figura 49. Perfiles superiores MRTC de hemangiomas.
 La gráfica de la izquierda representa un hemangioma con captación lenta y progresiva. El perfil central corresponde a una captación muy lenta y progresiva. La gráfica de la derecha está obtenida a partir de un hemangioma con captación marcada y persistente durante toda la secuencia dinámica. Referencia de la perfusión hepática: línea roja discontinua.

La mayor parte de las metástasis hepáticas denotaron un perfil de captación lento y progresivo (9 casos) o muy lento y progresivo (9 casos) (Fig.50). En 4 lesiones metastásicas se apreció el tipo de captación marcada y persistente y en 3 el de ascenso rápido y lavado lento (Fig.51). Ninguna metástasis presentó el perfil de captación marcada y progresiva ni el patrón de pared.



Las lesiones correspondientes a hiperplasias nodulares focales sólo presentaron 2 tipos de perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación: 5 lesiones mostraron un perfil de ascenso rápido y lavado lento, y 2 marcada y persistente (Fig.52).

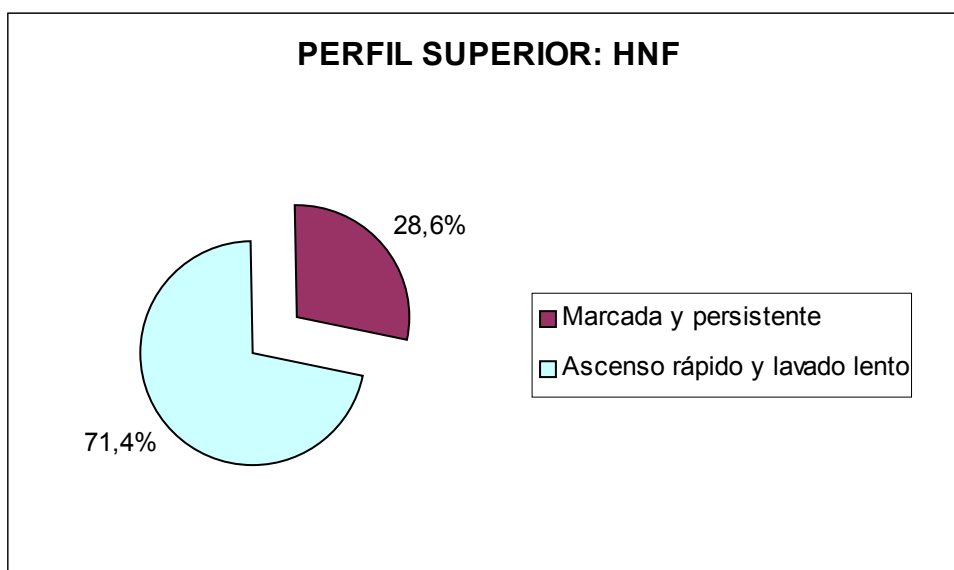




Figura 50. Perfiles superiores MRTC de metástasis.

El perfil de la izquierda muestra una captación lenta y progresiva y el de la derecha muy lenta y progresiva. Referencia de la perfusión hepática: línea roja discontinua.



Figura 51. Perfiles superiores MRTC de metástasis.

El perfil de la izquierda muestra una metástasis con captación marcada y persistente durante toda la secuencia. El gráfico de la derecha representa un ascenso rápido de la captación de contraste y disminución progresiva de su intensidad. Referencia de la perfusión hepática: línea roja discontinua.

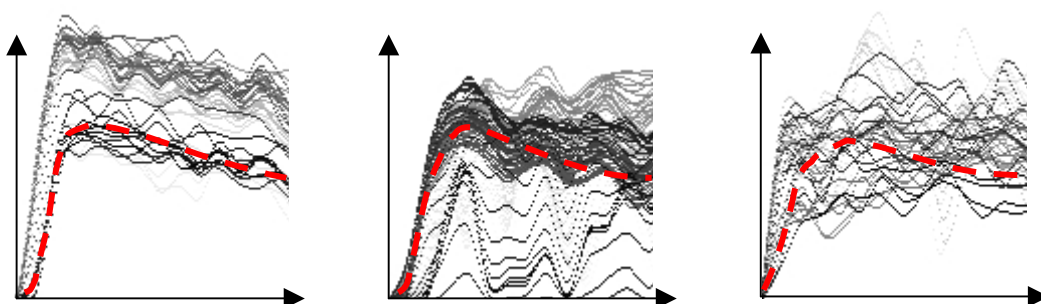
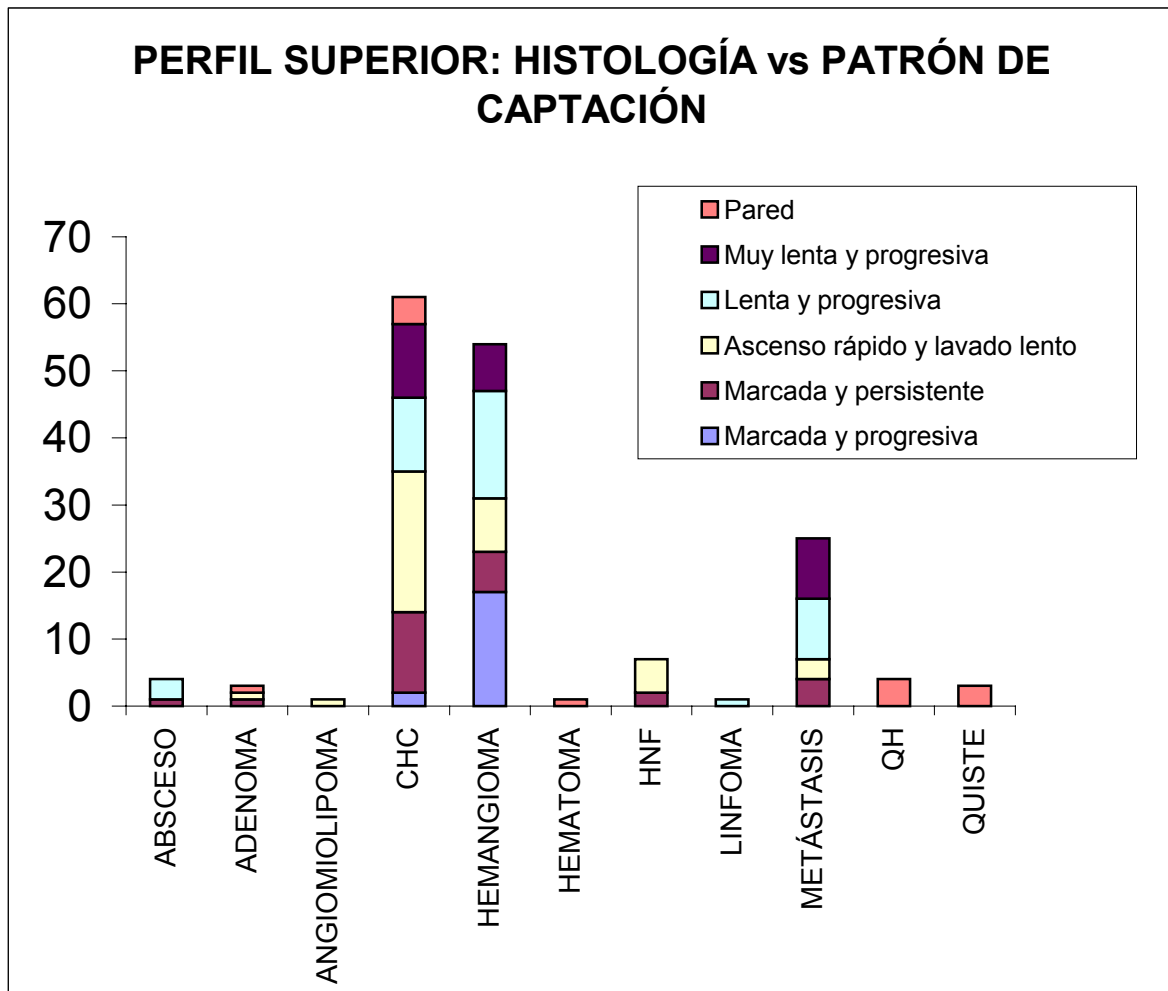


Figura 52. Perfiles superiores MRTC de HNF.

Las gráficas izquierda y central representan captación de ascenso rápido y lavado lento del contraste. La imagen central muestra algunas curvas que mantienen sus valores en la región superior y derecha de la misma, correspondientes a la captación de la cicatriz central, superando al resto de la lesión. El perfil derecho procede de una HNF con captación marcada del contraste y persistencia de los valores durante el resto de la secuencia dinámica. Referencia de la perfusión hepática: línea roja discontinua.

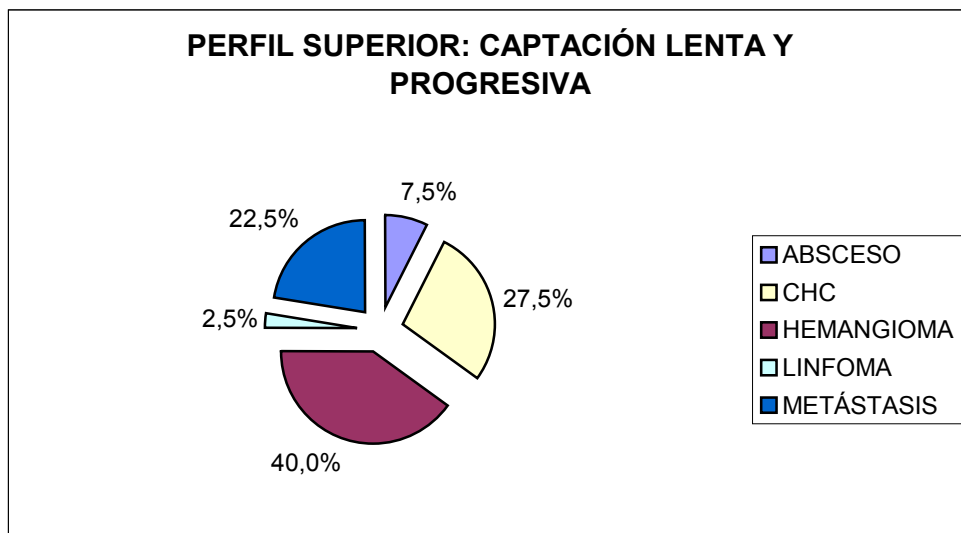
De los abscesos de la serie, 3 mostraron un perfil tipo lento y progresivo, y 1 marcado y persistente. Cada adenoma presentó un perfil distinto: 1 marcado y persistente, otro de ascenso rápido y lavado lento, y el último de pared. El perfil del angiomiolipoma fue de ascenso rápido y lavado lento. El linfoma primario mostró un perfil de captación lenta y progresiva. Todos los quistes, así como el hematoma exhibieron un perfil de pared.

En la siguiente gráfica se representan los tipos de perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación, agrupados por las diferentes histologías de las lesiones focales.

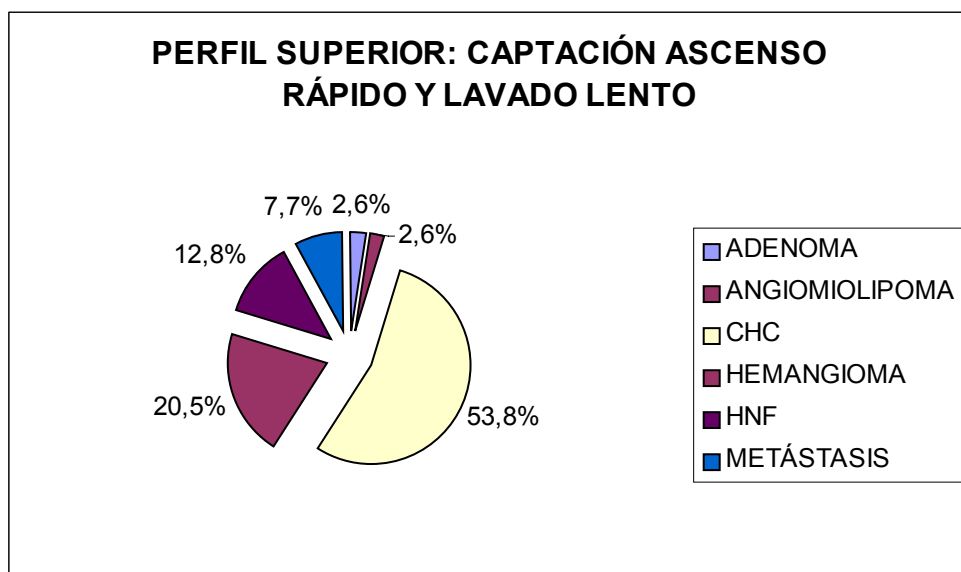


Seguidamente, se exponen los resultados del análisis de los tipos de captación, en el perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación, por orden de mayor a menor frecuencia de aparición en la serie.

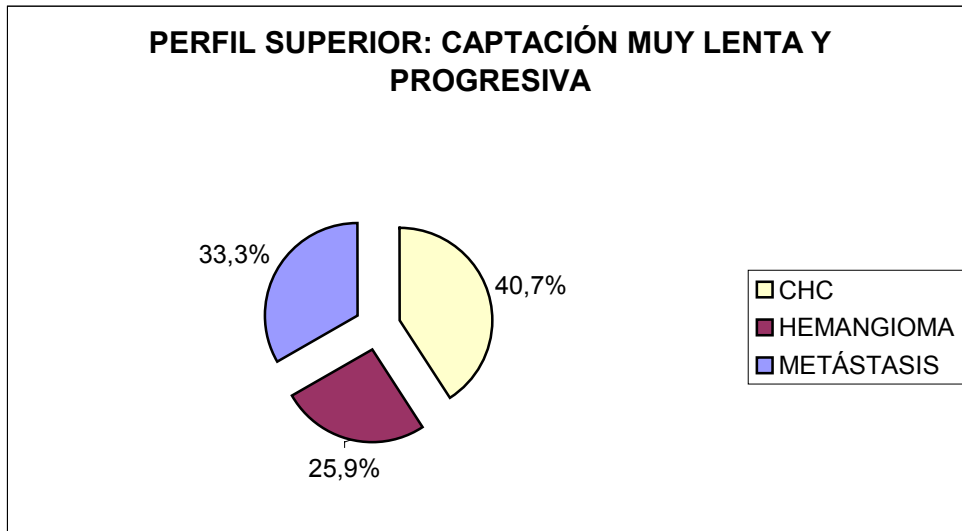
Las lesiones que mostraron un perfil de captación lenta y progresiva fueron 16 hemangiomas, 11 CHC, 9 metástasis, 3 abscesos y 1 linfoma primario.



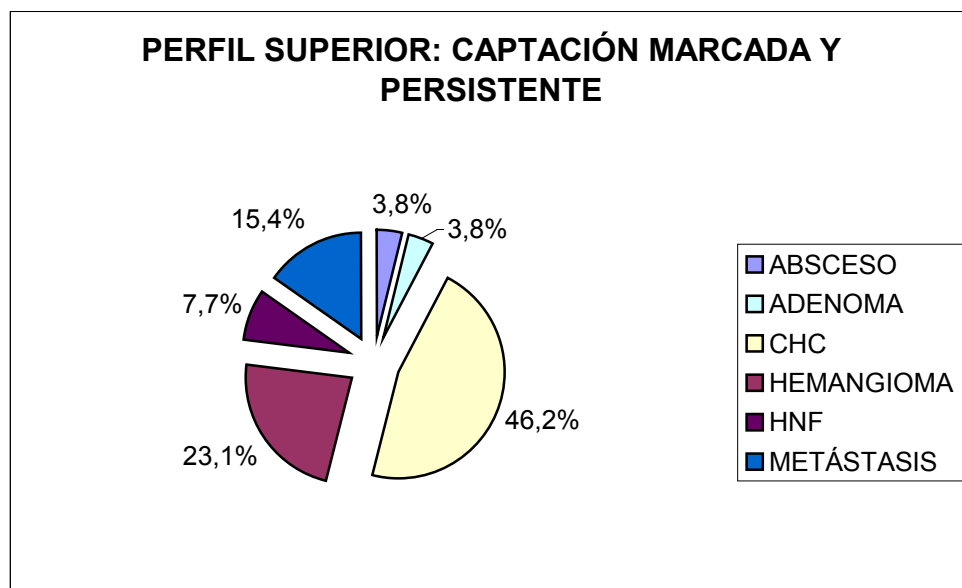
El perfil de ascenso rápido y lavado lento se evidenció en 21 CHC, 8 hemangiomas, 5 HNF, 3 metástasis, 1 adenoma y 1 angiomiolipoma.



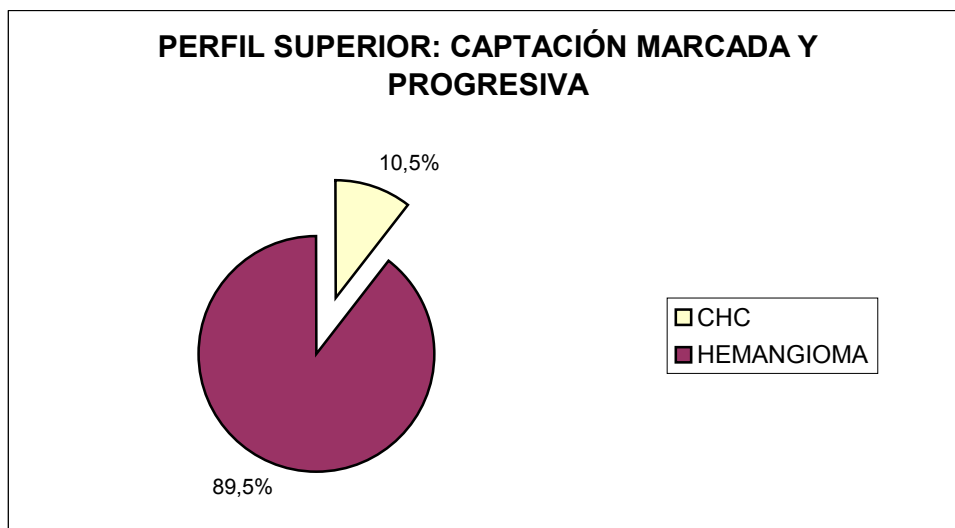
La captación muy lenta y progresiva, analizada en el perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación, se observó en 11 CHC, 9 metástasis y 7 hemangiomas.



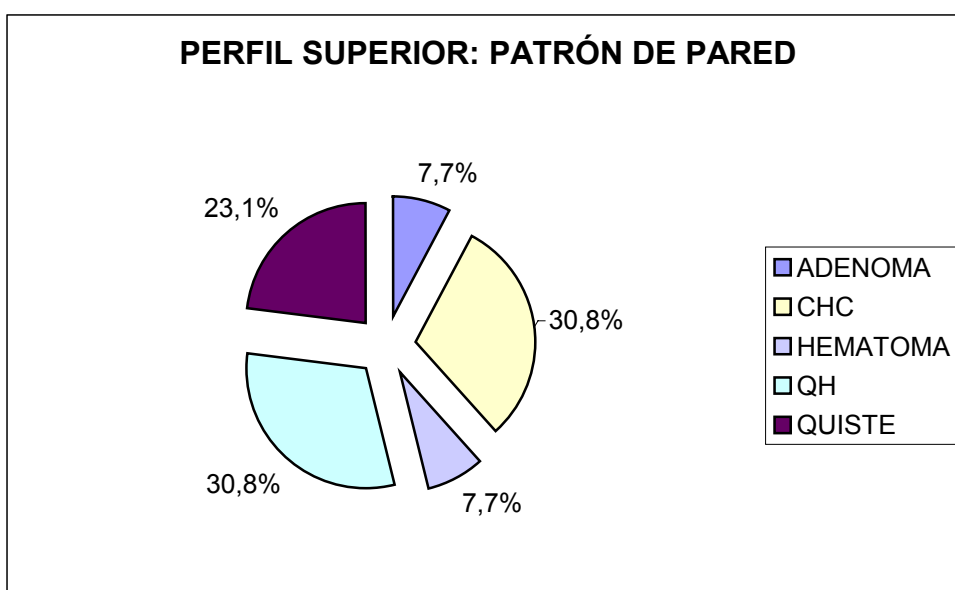
El perfil superior correspondiente a la captación marcada y persistente se apreció en 12 CHC, 6 hemangiomas, 4 metástasis, 2 HNF, 1 adenoma y 1 absceso hepático.



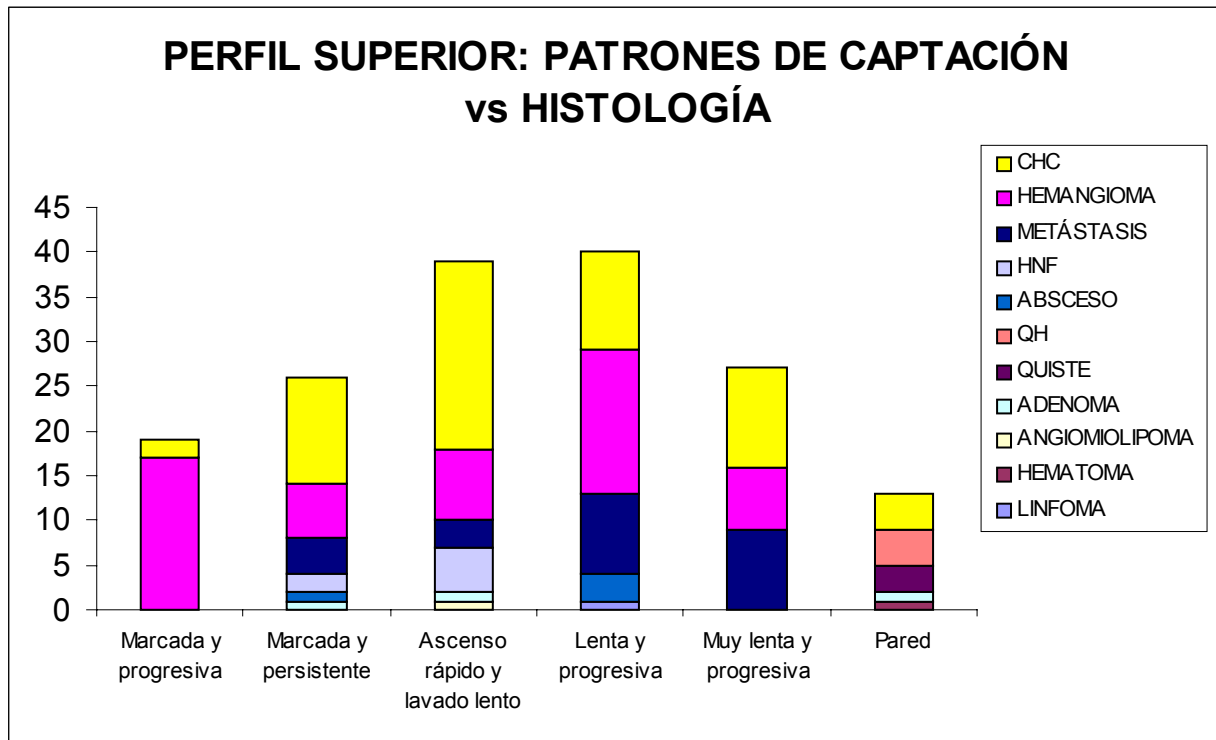
El perfil superior tipificado como captación marcada y progresiva sólo se identificó en 2 histologías, hemangiomas y hepatocarcinomas. De las 19 lesiones que mostraron este perfil, 17 correspondieron a hemangiomas y 2 a CHC.



El patrón de pared lo mostraron todos los quistes, tanto hidatídicos (n=4) como simples (n=3), así como 4 CHC y 1 adenoma.



A continuación, se representan gráficamente los distintos patrones de captación, analizados en el perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación, de las lesiones focales hepáticas del estudio.



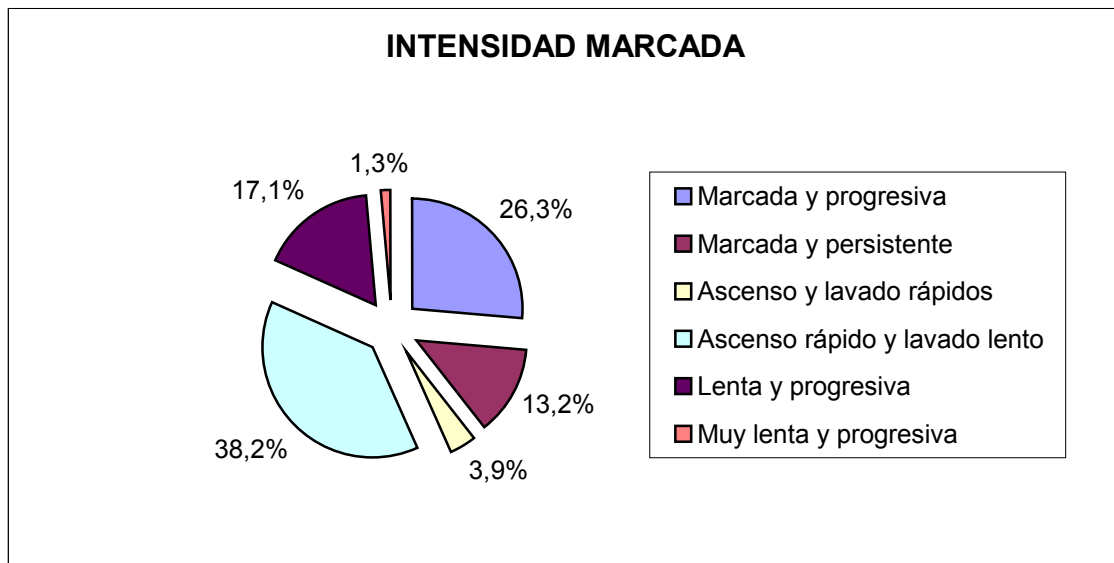
Al analizar los diferentes tipos de captación por separado, con respecto a las categorías histológicas, se identificó una relación muy significativa entre la captación marcada y progresiva y los hemangiomas ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson). El patrón de captación de ascenso rápido y lavado lento se asoció significativamente con el diagnóstico de CHC ($p = 0,01$; test χ^2 de Pearson) y HNF ($p < 0,01$; prueba exacta de Fisher). Los hemangiomas, con respecto a este patrón de captación del contraste, estuvieron próximos a la significación estadística ($p = 0,06$; test χ^2 de Pearson). La captación muy lenta y progresiva se relacionó con las metástasis ($p = 0,02$; prueba exacta de Fisher). Igualmente, el patrón de pared se asoció significativamente con el grupo de quistes ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher). Aunque los patrones de captación marcada y persistente y lenta y progresiva, por sí solos, no mostraron relaciones significativas con el diagnóstico de las lesiones, su agrupación con otros

patrones sí que lo hicieron: agrupando la captación lenta y progresiva con la muy lenta y progresiva, se evidenció una relación estadísticamente significativa con las metástasis ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson), pero no con los CHC ni hemangiomas; agrupando las captaciones marcada y progresiva y marcada y persistente, se apreció relación significativa con los hemangiomas ($p < 0,01$; test χ^2 de Pearson).

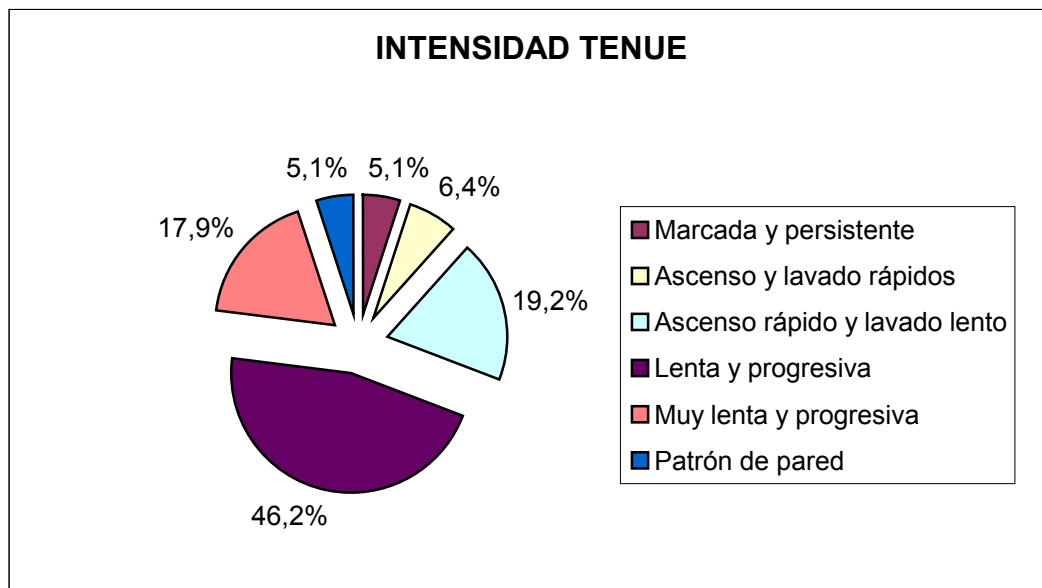
4.3. Resultados comparativos entre el tipo de intensidad de la captación en el mapa de reconstrucción temporal de captación y el tipo de captación en las 4 imágenes escogidas de la secuencia dinámica.

A continuación, vamos a describir los resultados obtenidos al comparar el análisis de la captación de las lesiones focales hepáticas con los mapas de reconstrucción temporal de captación –categorías: marcada, tenue y ausente–, con el de las 4 imágenes de la secuencia dinámica (imagen sin contraste, fase de predominio arterial, imagen de perfusión principalmente portal y última imagen de la secuencia dinámica) –categorías: marcada y progresiva, marcada y persistente, ascenso y lavado rápidos, ascenso rápido y lavado lento, lenta y progresiva, muy lenta y progresiva y patrón de pared–.

Las lesiones que fueron catalogadas con captación marcada en el mapa de reconstrucción temporal de captación ($n=76$), se etiquetaron en el análisis de las 4 imágenes como sigue: 29 ascenso rápido y lavado lento, 20 marcada y progresiva, 13 lenta y progresiva, 10 marcada y persistente, 3 ascenso y lavado rápidos y 1 muy lenta y progresiva. En la gráfica siguiente se representa esta distribución con sus correspondientes porcentajes.



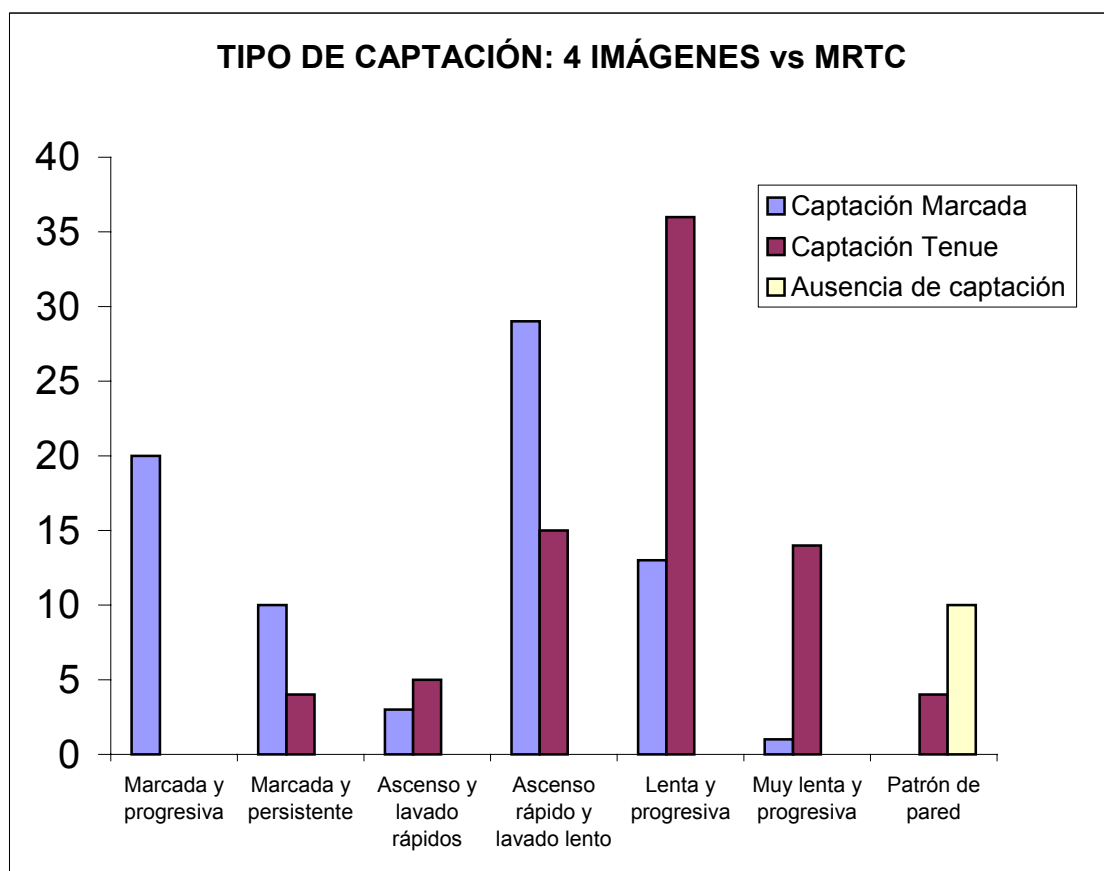
La categoría de captación tenue en el MRTC, como se ha mencionado anteriormente, se identificó en 78 lesiones. Su correlación con el análisis de las 4 imágenes de la secuencia dinámica fue: 36 captación lenta y progresiva, 15 ascenso rápido y lavado lento, 14 muy lenta y progresiva, 4 marcada y persistente, 5 ascenso y lavado rápidos y 4 patrón de pared.



Todas las lesiones catalogadas como captación ausente (n=10) fueron valoradas con el patrón de pared en las 4 imágenes de la secuencia dinámica.

Si analizamos los resultados tomando como referencia las 7 categorías utilizadas en las 4 imágenes de la secuencia dinámica y los comparamos con los obtenidos al estudiar la captación de las lesiones con el MRTC, observamos que las 20 lesiones con captación marcada y progresiva fueron catalogadas como captación marcada; de las 14 con captación marcada y persistente, 10 se etiquetaron como captación marcada y 4 como tenue; de los 8 casos de ascenso y lavado rápidos del contraste, se catalogaron 3 como marcada y 5 como tenue; las 44 lesiones con ascenso rápido y lavado lento del contraste mostraron captación marcada en 29 y tenue en 15; de las 49 lesiones con captación lenta y progresiva, 13 presentaron captación marcada y 36 tenue; 15 mostraron captación muy lenta y progresiva, catalogándose 1 con captación marcada y 14 con captación tenue; de las 14 lesiones con patrón de pared, 4 se estadificaron como tenues y 10 como captación ausente.

Seguidamente, se resumen de forma gráfica estos resultados.

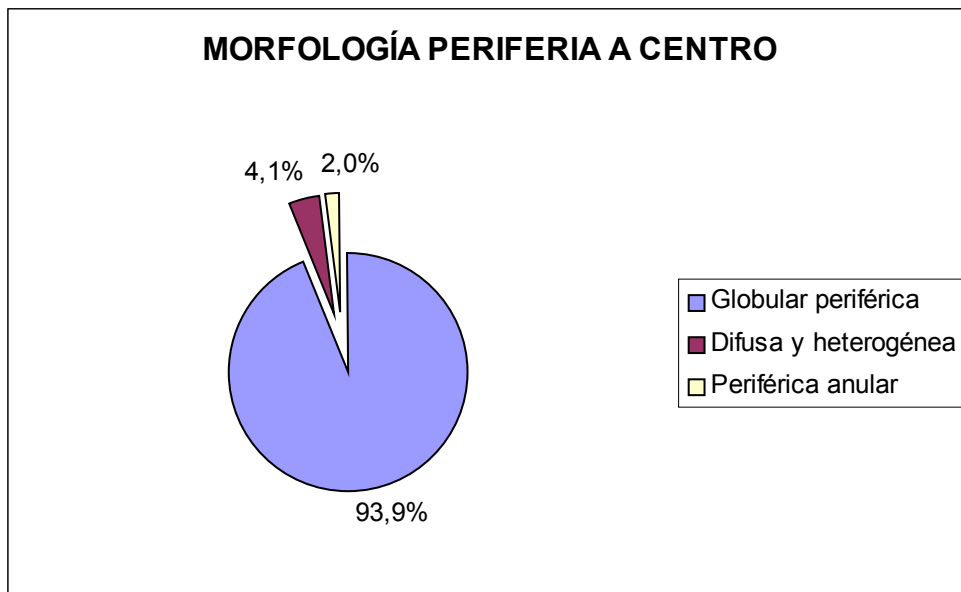


El análisis estadístico mostró correlaciones significativas entre la categoría de intensidad marcada, del MRTC, y las categorías de captación del contraste marcada y progresiva y ascenso rápido y lavado lento ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente; test χ^2 de Pearson), identificadas en las 4 imágenes de la secuencia dinámica. La captación tenue se asoció significativamente con los patrones de captación lenta y progresiva y muy lenta y progresiva ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson). La ausencia de captación en el MRTC se relacionó con el patrón de pared ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher).

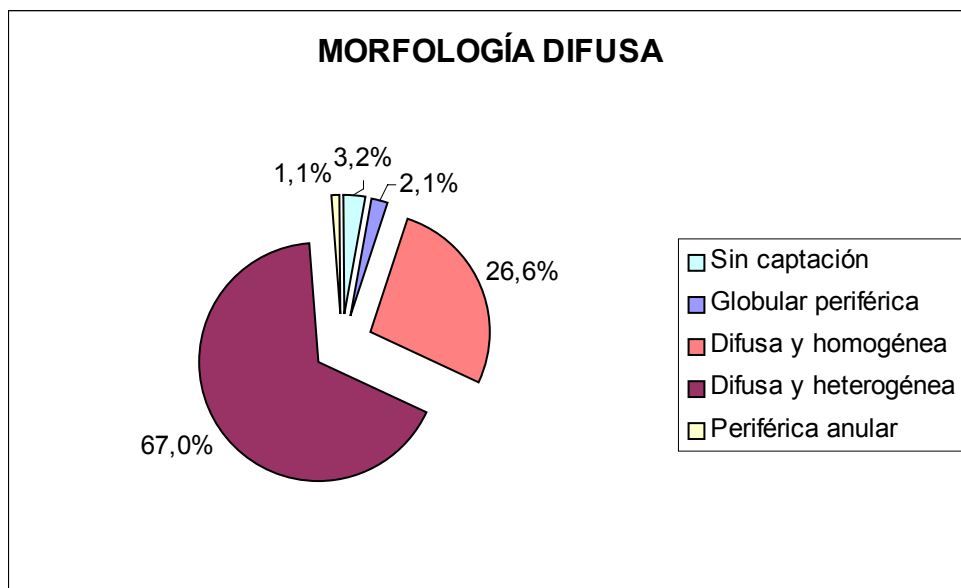
4.4. Resultados comparativos entre la morfología de la captación analizada con el mapa de reconstrucción temporal de captación y con las 4 imágenes de la secuencia dinámica.

Vamos a detallar los resultados de la valoración de la morfología de la captación de las lesiones focales hepáticas entre los dos métodos de análisis utilizados. Las categorías usadas para su análisis con el método del mapa de reconstrucción temporal de captación fueron: desde la periferia hacia el centro, difusa y de pared; con las 4 imágenes de la secuencia dinámica, la morfología de la captación fue etiquetada como sin captación, globular periférica, difusa y homogénea, difusa y heterogénea, y periférica anular.

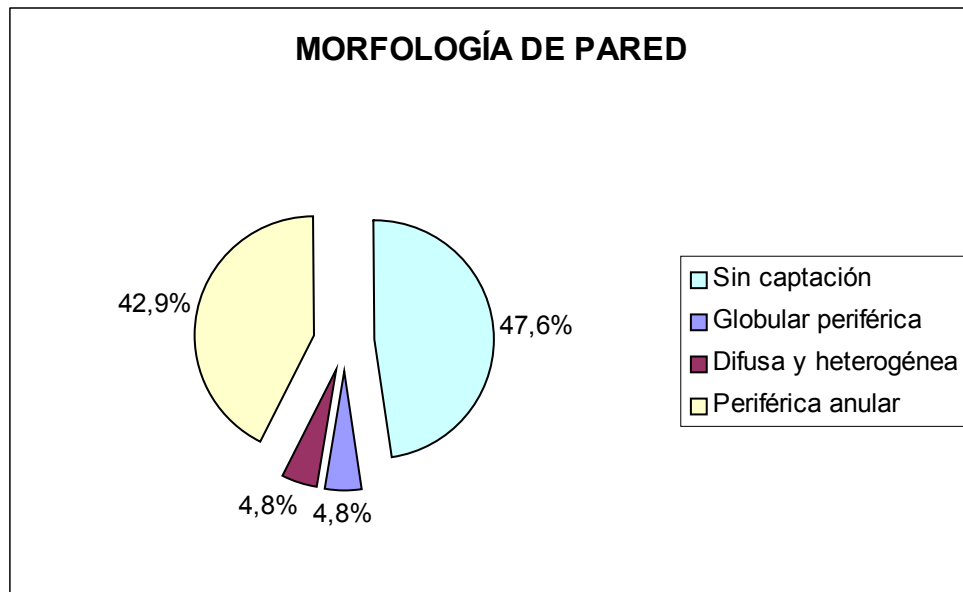
De las 49 lesiones estadificadas como captación desde la periferia hacia el centro en el MRTC, 46 presentaron captación con morfología globular periférica en las 4 imágenes, 2 difusa y heterogénea, y 1 periférica anular.



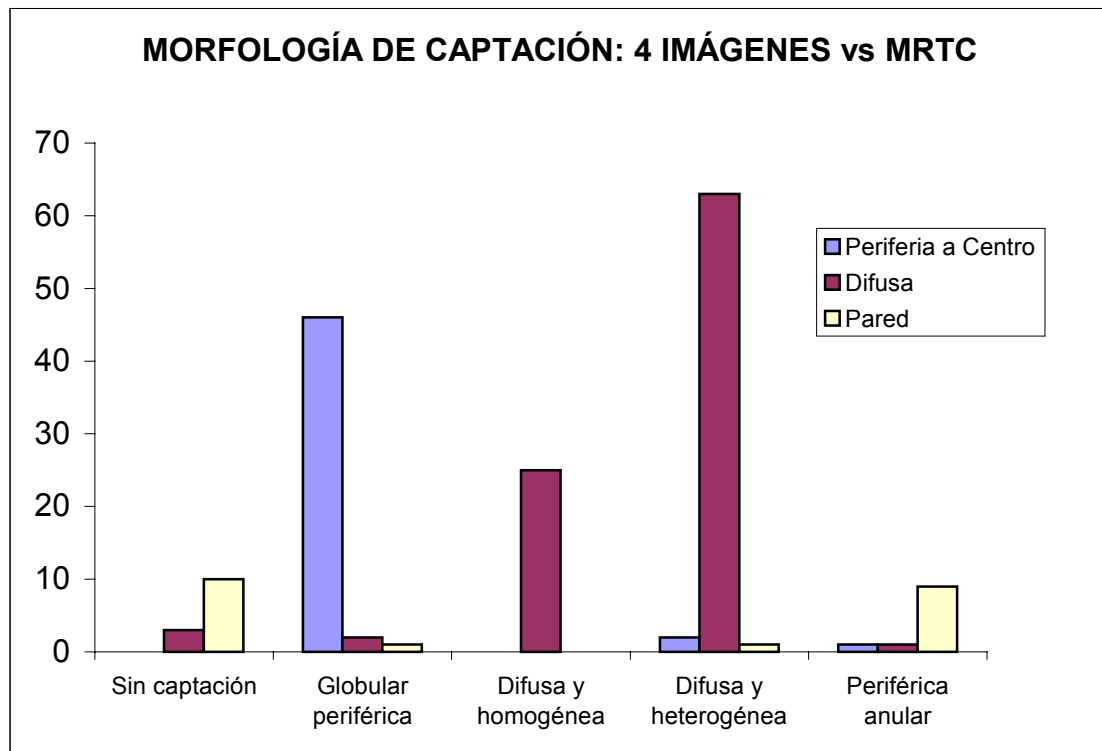
La morfología de la captación de 94 lesiones en el MRTc fue difusa, etiquetándose en el análisis de las 4 imágenes de la siguiente forma: 63 difusa y heterogénea, 25 difusa y homogénea, 3 sin captación, 2 globular periférica y 1 periférica anular.



De las 21 lesiones focales con morfología de captación de pared, en el MRTc, 10 fueron etiquetadas con la categoría de sin captación, en las 4 imágenes, otras 9 con captación periférica anular, 1 globular periférica y 1 difusa y heterogénea.



Si comparamos el análisis de la morfología de la captación en las 4 imágenes de la secuencia dinámica por categorías, observamos que de las 13 lesiones catalogadas como sin captación, 3 mostraron morfología difusa en el MRTC y 10 de pared; de las 49 lesiones con captación globular periférica, 46 se etiquetaron con morfología de captación desde la periferia hacia el centro, 2 difusa y 1 de pared; todas las lesiones con morfología de captación difusa y homogénea (n=25) se catalogaron como difusas en el MRTC; la morfología de captación más frecuente, difusa y heterogénea (n=66), se identificó como desde la periferia hacia el centro en 2 casos, difusa en 63 y de pared en 1; la morfología periférica anular (n=11), se estadificó en el MRTC como desde la periferia hacia el centro en 1 caso, difusa en otro y en 9 como de pared.



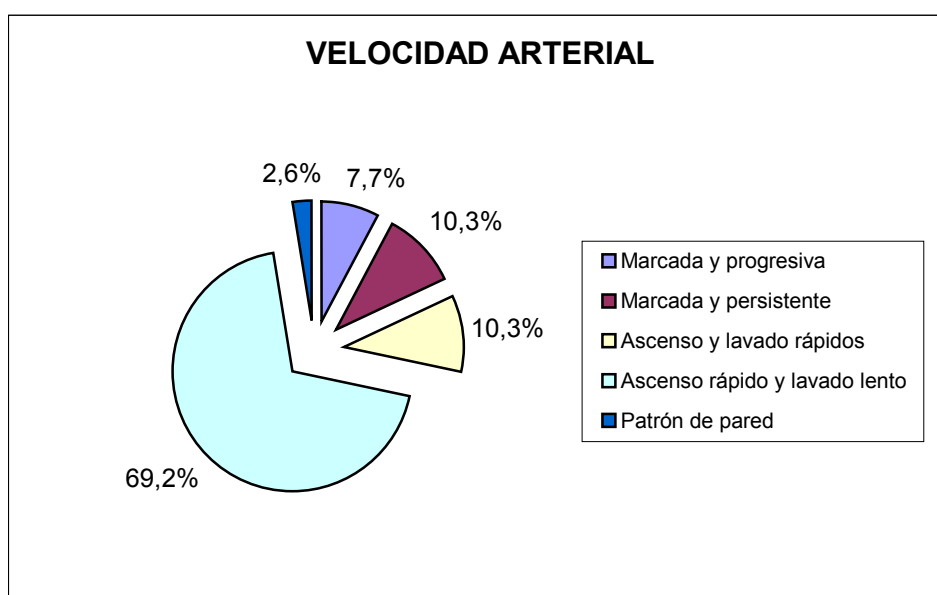
La categoría de morfología de captación del contraste desde la periferia hacia el centro (MRTC) se relacionó significativamente con la captación de morfología globular periférica (4 imágenes), con una $p < 0,001$ en la prueba χ^2 de Pearson. Asimismo, la categoría de morfología de captación difusa se asoció con las categorías difusa y homogénea y difusa y heterogénea ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson). La morfología de pared se correlacionó con las morfologías periférica anular y con la ausencia de captación ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher).

4.5. Resultados comparativos del análisis de la velocidad de la captación del contraste en las lesiones focales hepáticas, mediante el mapa de reconstrucción temporal de velocidad y las 4 imágenes de la secuencia dinámica.

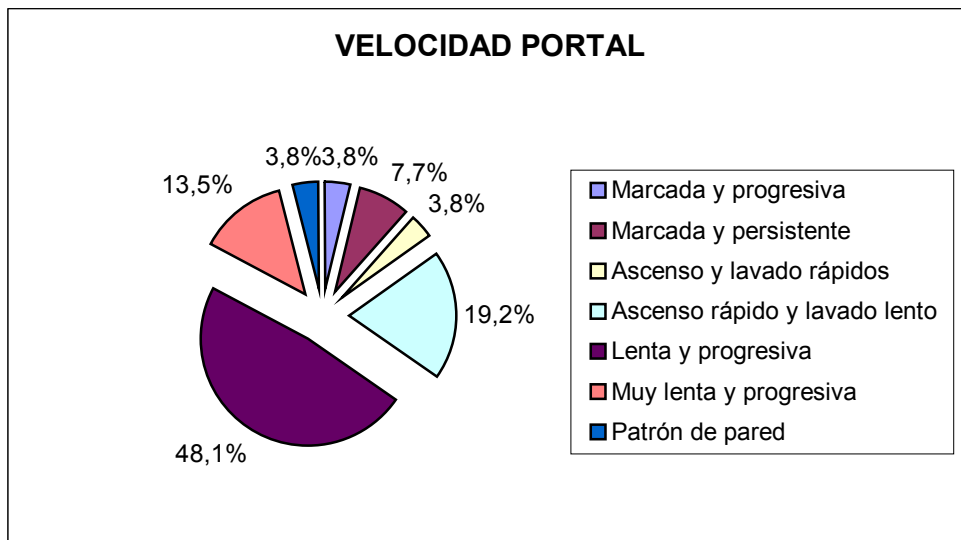
El mapa de reconstrucción temporal de velocidad permitió valorar la velocidad de captación del contraste de las lesiones y del parénquima hepático sano adyacente, durante la totalidad de la secuencia dinámica. Por esta cualidad se establecieron no sólo los puntos de velocidad máxima clásicos (arterial, portal y tardía), sino la unión entre ellos, incluyendo la velocidad arterial y portal, portal y tardía, y arterial, portal y tardía. Para el estudio comparativo, entre el análisis de las imágenes obtenidas con el programa informático y las 4 imágenes originales elegidas de la secuencia dinámica, se escogió el tipo de captación en estas últimas, con las 7 categorías mencionadas anteriormente.

Así, de las 10 lesiones que no mostraron velocidad en el MRTV, todas ellas se catalogaron con el patrón de pared en las 4 imágenes.

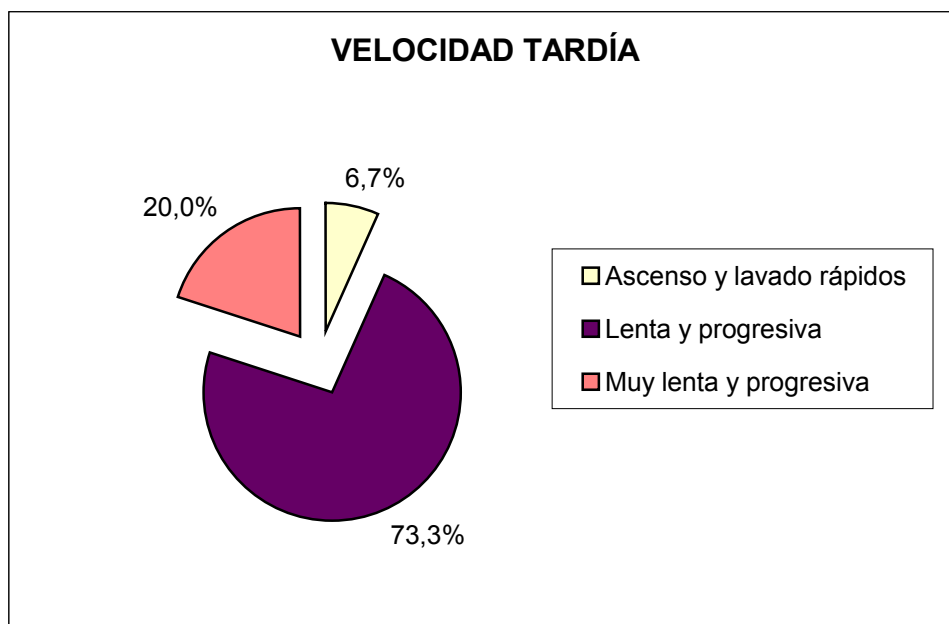
De las 39 lesiones con velocidad arterial, 27 captaron con un ascenso rápido y lavado lento del contraste, 4 marcada y persistente, 4 ascenso y lavado rápidos, 3 marcada y progresiva y 1 con patrón de pared.



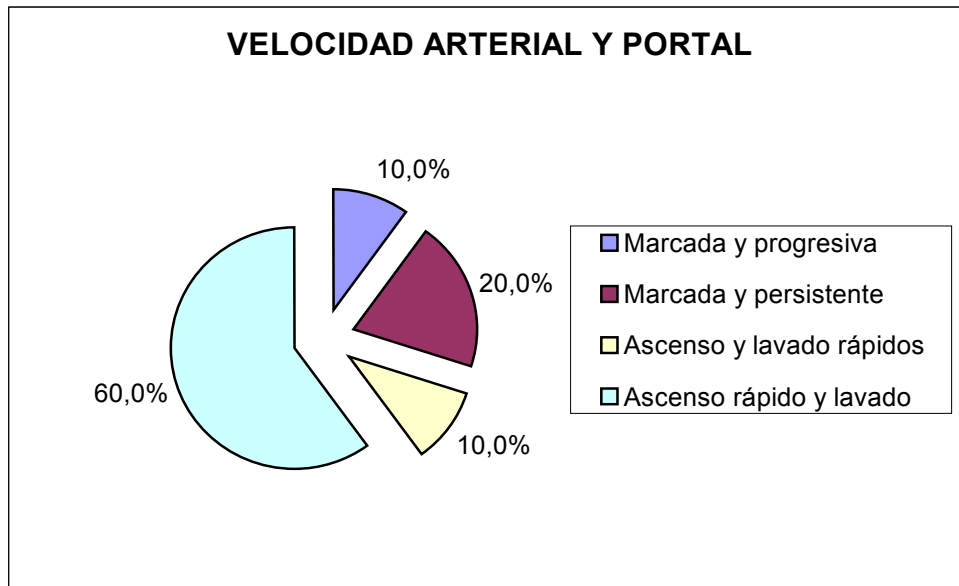
La velocidad de captación en fase portal se identificó en 52 lesiones, de las que 25 presentaron captación lenta y progresiva, 10 ascenso rápido y lavado lento, 7 muy lenta y progresiva, 4 marcada y persistente, 2 marcada y progresiva, 2 ascenso y lavado rápidos y 2 patrón de pared.



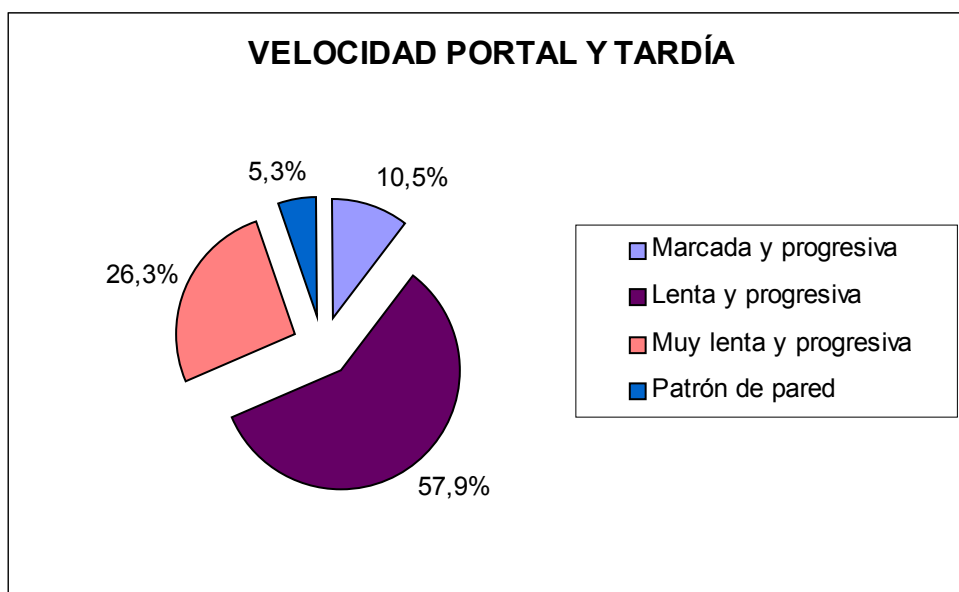
Quince lesiones captaron con velocidad tardía, mostrando captación lenta y progresiva 11, muy lenta y progresiva 3, y ascenso y lavado rápidos 1.



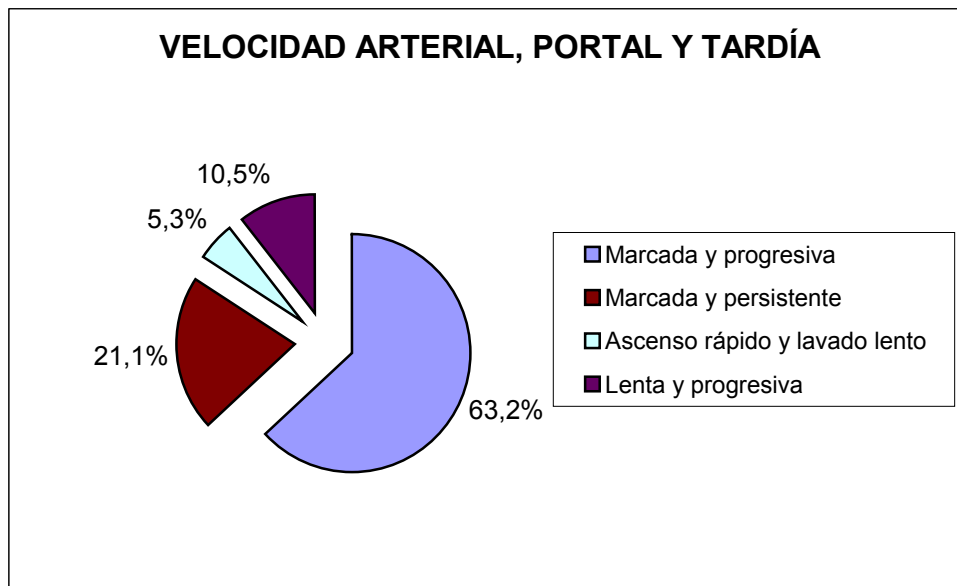
Diez lesiones mostraron velocidad en ambas fases, arterial y portal, de las que 6 exhibieron ascenso rápido y lavado lento del contraste, 2 marcada y persistente, 1 marcada y progresiva, y otra ascenso y lavado rápidos.



La velocidad tanto en la fase portal como en la tardía se identificó en 19 ocasiones, de ellas 11 tenían una captación lenta y progresiva en las 4 imágenes, 5 muy lenta y progresiva, 2 marcada y progresiva y 1 patrón de pared.

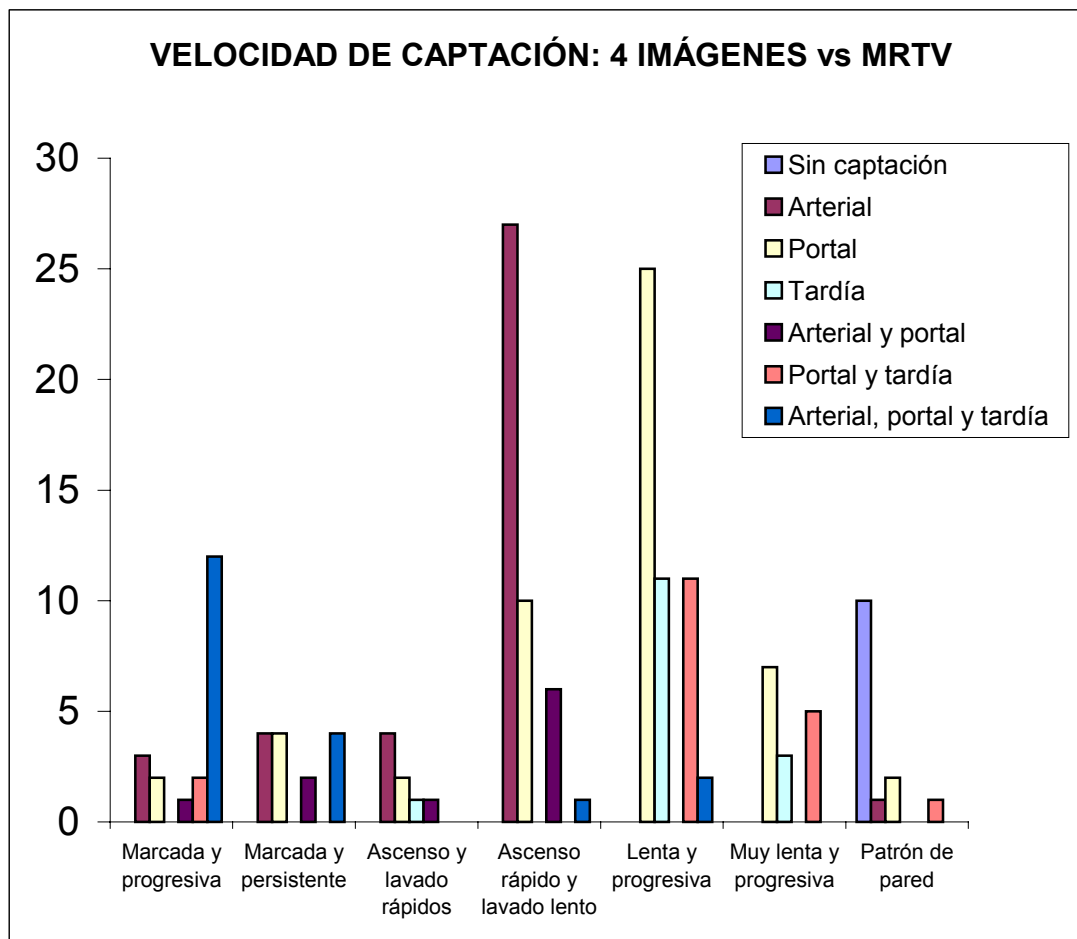


Otras 19 lesiones focales presentaron velocidades de captación durante todo el MRTV, correspondiendo 12 con captación marcada y progresiva, 4 marcada y persistente, 2 lenta y progresiva, y 1 ascenso rápido y lavado lento del contraste.



Al analizar la distribución de las distintas captaciones catalogadas con las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica, con respecto a las categorías descritas en el MRTV, se identificó que de las 20 lesiones con captación marcada y progresiva, 3 presentaban velocidad de captación arterial, 2 portal, 1 arterial y portal, 2 portal y tardía, y 12 arterial, portal y tardía; las 14 lesiones con captación marcada y persistente, mostraron velocidad en fase arterial 4, portal 4, arterial y portal 2, y arterial, portal y tardía 4; 8 lesiones presentaron una captación con ascenso y lavado rápidos, de las que 4 presentaron velocidad arterial en el MRTV, 2 portal, 1 tardía, y 1 arterial y portal; la captación de ascenso rápido y lavado lento del contraste, observada en 44 tumores, fue catalogada 27 veces con velocidad arterial, 10 portal, 6 arterial y portal, y 1 arterial, portal y tardía; la captación más frecuente, lenta y progresiva (n=49), fue evaluada como velocidad portal en 25 casos, tardía en 11, portal y tardía en 11 y arterial, portal y tardía en 2; de los 15 tumores que presentaron captación muy lenta y progresiva, 7 presentaron velocidad portal, 3 tardía, y 5 portal y tardía; 14 casos catalogados con patrón de pared fueron etiquetados en el MRTV con

ausencia de captación en 10, velocidad arterial en 1, portal en 2, y portal y tardía en otro.



La ausencia de captación en el MRTV se relacionó significativamente con el patrón de captación de pared en las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher). La captación arterial, identificada en el mapa, se asoció con la captación de ascenso rápido y lavado lento del contraste ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson), observando una tendencia a la significación estadística con la captación de ascenso y lavado rápidos ($p = 0,07$; prueba exacta de Fisher). La captación portal en el MRTV se relacionó con la captación lenta y progresiva ($p < 0,001$; test χ^2 de Pearson). Asimismo, la captación en fase tardía se asoció con la captación lenta y progresiva ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher). La categoría de velocidad arterial y portal se relacionó con el tipo de captación de ascenso rápido y lavado lento ($p = 0,01$; prueba exacta

de Fisher). La velocidad portal y tardía estuvo asociada significativamente con el tipo de captación lenta y progresiva ($p < 0,01$; test χ^2 de Pearson) y muy lenta y progresiva ($p = 0,02$; prueba exacta de Fisher). La velocidad de captación en las tres fases de la perfusión, arterial, portal y tardía, se relacionó con la captación marcada y progresiva ($p < 0,001$; prueba exacta de Fisher), quedando próxima a la significación estadística con el patrón de captación marcada y persistente ($p = 0,06$; prueba exacta de Fisher).

4.6. Resultados comparativos de los patrones de captación del análisis visual de las 4 imágenes de la secuencia dinámica con el análisis del perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación.

Al comparar los resultados obtenidos del análisis visual de las 4 imágenes escogidas de la secuencia dinámica con los derivados de la observación del perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación, creado con el programa informático utilizado, se identificaron los siguientes datos:

El tipo de captación marcada y progresiva se catalogó con ambos métodos en 16 ocasiones, no coincidiendo en 7. En la siguiente tabla se exponen las diferencias encontradas.

LESIÓN	ANÁLISIS VISUAL	ANÁLISIS DIGITAL
ADENOMA	Marcada y progresiva	Marcada y persistente
ABSCESO	Marcada y progresiva	Marcada y persistente
HEMANGIOMA	Marcada y progresiva	Ascenso rápido y lavado lento
HEMANGIOMA	Marcada y progresiva	Marcada y persistente
HEMANGIOMA	Marcada y persistente	Marcada y progresiva
HEMANGIOMA	Lenta y progresiva	Marcada y progresiva
HEPATOCARCINOMA	Ascenso rápido y lavado lento	Marcada y progresiva

El tipo de captación marcada y persistente se identificó en 14 casos mediante el análisis visual y en 26 con el informático. Concordaron sólo en 8 lesiones. El análisis visual catalogó 6 tumores con este tipo de captación, que no coincidió con la valoración del perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación. Por el contrario, 18 tumores mostraron captación marcada y progresiva en la valoración de la imagen digital y no en la visual.

A continuación, se detallan los casos en los que aparecieron estas diferencias:

LESIÓN	ANÁLISIS VISUAL	ANÁLISIS DIGITAL
HEMANGIOMA	Marcada y persistente	Lenta y progresiva
HNF	Marcada y persistente	Asenso rápido y lavado lento
CHC	Marcada y persistente	Asenso rápido y lavado lento
CHC	Marcada y persistente	Muy lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Marcada y persistente	Marcada y progresiva
CHC	Marcada y persistente	Asenso rápido y lavado lento
HEMANGIOMA	Muy lenta y progresiva	Marcada y persistente
METÁSTASIS	Ascenso y lavado rápidos	Marcada y persistente
METÁSTASIS	Ascenso y lavado rápidos	Marcada y persistente
METÁSTASIS	Lenta y progresiva	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
HEMANGIOMA	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
HNF	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
METÁSTASIS	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
ADENOMA	Marcada y progresiva	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
ABSCESO	Marcada y progresiva	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
HEMANGIOMA	Marcada y progresiva	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Pared	Marcada y persistente

Al analizar los perfiles superiores de los mapas digitales de captación, no se identificó ninguna lesión que presentara un ascenso y lavado rápido de la captación del contraste. Por el contrario, la valoración visual de las 4 imágenes de la secuencia dinámica estableció 8 casos con este patrón (6 CHC y 2 metástasis). El perfil superior de estas 8 lesiones mostró una captación de

ascenso rápido y lavado lento en 4 CHC, lenta y progresiva en los otros 2 restantes, y marcada y persistente en las metástasis.

Ambos métodos, para el análisis de la captación del contraste en los tumores hepáticos de la serie, coincidieron en catalogar la captación del tipo ascenso rápido y lavado lento en 28 ocasiones. En 16 casos etiquetados con este patrón de biodistribución temporal del contraste por el método visual, el análisis del perfil no concordó. Contrariamente, en 11 tumores con ascenso rápido y lavado lento del contraste en el perfil del mapa, el análisis visual mostró un patrón de captación diferente.

A continuación, se exponen estos casos discordantes entre ambas técnicas analíticas.

LESIÓN	ANÁLISIS VISUAL	ANÁLISIS DIGITAL
METÁSTASIS	Asenso rápido y lavado lento	Muy lenta y progresiva
METÁSTASIS	Asenso rápido y lavado lento	Muy lenta y progresiva
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Lenta y progresiva
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
HEMANGIOMA	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
HNF	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Muy lenta y progresiva
METÁSTASIS	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y progresiva
CHC	Asenso rápido y lavado lento	Marcada y persistente
METÁSTASIS	Asenso rápido y lavado lento	Muy lenta y progresiva
CHC	Muy lenta y progresiva	Asenso rápido y lavado lento
CHC	Ascenso y lavado rápidos	Asenso rápido y lavado lento
HNF	Marcada y persistente	Asenso rápido y lavado lento
CHC	Marcada y persistente	Asenso rápido y lavado lento
CHC	Ascenso y lavado rápidos	Asenso rápido y lavado lento
HEMANGIOMA	Marcada y progresiva	Asenso rápido y lavado lento
CHC	Lenta y progresiva	Asenso rápido y lavado lento
CHC	Lenta y progresiva	Asenso rápido y lavado lento
CHC	Marcada y persistente	Asenso rápido y lavado lento
CHC	Ascenso y lavado rápidos	Asenso rápido y lavado lento
CHC	Ascenso y lavado rápidos	Asenso rápido y lavado lento

Los dos métodos utilizados para la valoración de los patrones de captación de las lesiones focales hepáticas en la secuencia dinámica concordaron al etiquetar las lesiones que captaban de manera lenta y progresiva en 34 ocasiones. En 15 tumores, este patrón de captación identificado mediante el

análisis visual de las 4 imágenes de la secuencia estudiada, no se correlacionó con el de las imágenes correspondientes del perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación. Igualmente, no hubo concordancia en 6 lesiones con este patrón de captación en la imagen del perfil, ya que mostraron otros tipos en el análisis visual.

LESIÓN	ANÁLISIS VISUAL	ANÁLISIS DIGITAL
METÁSTASIS	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
METÁSTASIS	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
CHC	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
METÁSTASIS	Lenta y progresiva	Marcada y persistente
HEMANGIOMA	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
METÁSTASIS	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
CHC	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
CHC	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Lenta y progresiva	Marcada y progresiva
CHC	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
CHC	Lenta y progresiva	Ascenso rápido y lavado lento
CHC	Lenta y progresiva	Ascenso rápido y lavado lento
CHC	Muy lenta y progresiva	Lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Marcada y progresiva	Lenta y progresiva
CHC	Ascenso rápido y lavado lento	Lenta y progresiva
CHC	Ascenso y lavado rápidos	Lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Muy lenta y progresiva	Lenta y progresiva
CHC	Ascenso y lavado rápidos	Lenta y progresiva

El tipo de captación muy lenta y progresiva se etiquetó por ambos métodos en 11 lesiones. En 4 casos con este patrón en el método de análisis de las 4 imágenes hubo discordancia en las gráficas del perfil superior; 2 se consideraron como captación lenta y progresiva (1 CHC y 1 hemangioma); 1 CHC como captación con ascenso rápido y lavado lento del contraste; 1 hemangioma como marcada y persistente.

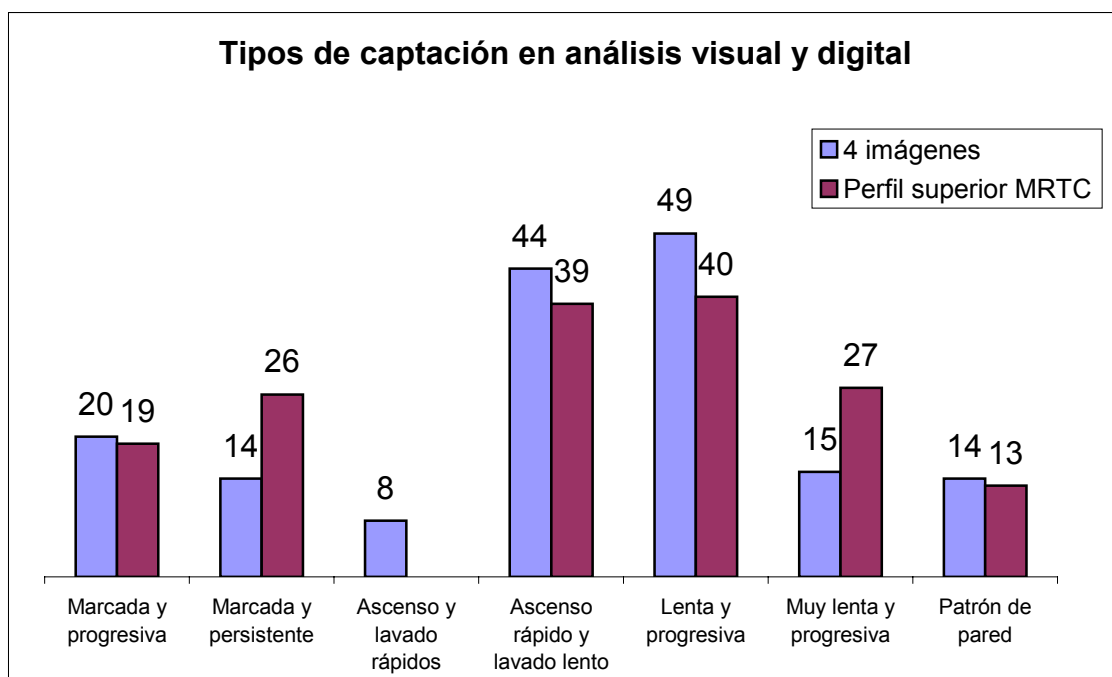
Existieron discrepancias en 16 lesiones, que fueron catalogadas en la imagen digital del perfil, como captación muy lenta y progresiva, y con otro patrón en el análisis visual de las 4 imágenes. Seguidamente, se detallan estos resultados:

LESIÓN	ANÁLISIS VISUAL	ANÁLISIS DIGITAL
CHC	Muy lenta y progresiva	Lenta y progresiva
CHC	Muy lenta y progresiva	Ascenso rápido y lavado lento
HEMANGIOMA	Muy lenta y progresiva	Marcada y progresiva
HEMANGIOMA	Muy lenta y progresiva	Lenta y progresiva
METÁSTASIS	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
METÁSTASIS	Ascenso rápido y lavado lento	Muy lenta y progresiva
METÁSTASIS	Ascenso rápido y lavado lento	Muy lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
METÁSTASIS	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
CHC	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
CHC	Marcada y progresiva	Muy lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
METÁSTASIS	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
CHC	Ascenso rápido y lavado lento	Muy lenta y progresiva
CHC	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
CHC	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
CHC	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
HEMANGIOMA	Lenta y progresiva	Muy lenta y progresiva
METÁSTASIS	Ascenso rápido y lavado lento	Muy lenta y progresiva

La concordancia de los resultados de ambas técnicas con respecto al patrón de pared fue muy alta, con 13 casos. Sólo se identificó discordancia en un caso de CHC, que fue catalogado con este patrón en las 4 imágenes elegidas de la secuencia dinámica y con un patrón de captación marcada y persistente en el perfil superior del mapa.

Globalmente, ambas técnicas coincidieron diagnosticando el mismo patrón de captación del contraste en 110 tumores (67,1%) y no coincidieron en 54, con una buena concordancia entre ambos métodos (Kappa = 0,60).

La gráfica siguiente resume los resultados del análisis del patrón de captación de las lesiones focales hepáticas, estudiados con la técnica de las 4 imágenes representativas de la secuencia dinámica y con la del perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación.



El análisis estadístico, con las pruebas χ^2 de Pearson y exacta de Fisher, mostró relaciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre los distintos tipos de captación del contraste de las lesiones focales hepáticas, analizados con las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica y con el perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación. El tipo de captación de ascenso y lavado rápidos no se confrontó debido a la ausencia de esta categoría en el análisis del perfil superior del MRTC.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN.

La caracterización de los tumores hepáticos se ha beneficiado con la aparición de las secuencias rápidas de resonancia magnética asociadas al uso de contraste intravenoso, administrado rápidamente en forma de bolo¹⁵⁴. A este método de exploración seriada del parénquima hepático se le ha denominado con el término RM dinámica^{16,155}. Tras la administración del agente de contraste intravenoso, los valores de la intensidad de la imagen cambian en función de las propiedades farmacocinéticas locales de dicho contraste^{16,32,33,87,95,96,97}.

Con el desarrollo tecnológico se ha conseguido una gran mejoría en la resolución temporal y espacial de las secuencias dinámicas. El uso de bobinas de superficie acopladas, para obtener la señal del parénquima hepático con mayor sensibilidad, combinado con el aumento de la rapidez de los gradientes posibilita disminuir la duración de la secuencia. La adquisición de las diferentes fases del estudio dinámico se puede llevar a cabo en apnea, o bien, es posible aumentar la matriz de adquisición de las imágenes, incrementando la resolución espacial¹⁵⁶. Igualmente, la técnica ha permitido evolucionar desde las adquisiciones dinámicas 2D de un solo corte a las 2D multicorte en apnea y, actualmente, a las 3D en apnea con alta resolución¹⁵⁷. La administración de contraste en los estudios dinámicos sigue suscitando en la actualidad el interés de diferentes autores dedicados al estudio de la RM dinámica¹⁵⁸. La posibilidad de aumentar drásticamente la resolución temporal de los estudios hace crítico calcular con exactitud el tiempo transcurrido desde la administración del contraste hasta la adquisición de las imágenes. Así, la tecnología también ha hecho posible avanzar en este sentido, desde la administración manual en bolo del contraste a la automática con las bombas de perfusión. Recientemente, se ha publicado la aplicación de técnicas de detección automática y en tiempo real de la llegada del bolo del contraste, para obtener de forma más precisa imágenes de RM hepática en la fase de perfusión arterial¹⁵⁹. Debido a estas mejoras tecnológicas, en la actualidad, se utilizan las secuencias dinámicas multicorte en apnea, que permiten investigar el comportamiento dinámico de todos los posibles tumores hepáticos que tenga el paciente. Pero, con esta

metodología de trabajo, es necesario decidir en qué momentos de la perfusión hepática hay que obtener las diferentes adquisiciones de RM¹⁶⁰, sacrificándose el análisis temporal a la mayor cobertura.

La secuencia dinámica utilizada en nuestro trabajo muestra una imagen basal, sin contraste intravenoso, y 14 imágenes consecutivas, obtenidas cada 20 segundos, de tal forma que la imagen número 15 se adquiere a los 5 minutos del inicio de la administración del quelato de Gd. Por lo tanto, esta secuencia nos permite estudiar el comportamiento de las lesiones para escoger los mejores momentos temporales utilizados en las secuencias multicorte, es decir, las imágenes con perfusión de predominio arterial, portal y tardía, a parte de la imagen basal inicial. El análisis de estas 4 imágenes aisladas elegidas, sin conocer el comportamiento dinámico de la captación del contraste en las diferentes lesiones focales del resto de imágenes de la secuencia dinámica, es similar al obtenido en las mencionadas secuencias multicorte, pero limitados a un solo plano de corte. Por otra parte, la información proporcionada por las imágenes tratadas digitalmente con el programa ASYMED[®] v3.0, permite analizar las características hemodinámicas de los tumores durante la globalidad de la secuencia dinámica. Con el MRTC, el MRTV y el perfil superior del MRTC, se adquiere un conocimiento cuantitativo de la biodistribución del contraste y las características cinéticas del mismo, en las lesiones focales hepáticas y en el parénquima sano adyacente.

La evaluación habitual de la captación de un tumor hepático se lleva a cabo mediante el análisis visual de la diferencia de la intensidad de señal entre las distintas imágenes que conforman un estudio dinámico. Con esta aproximación se obtiene solamente información cualitativa^{16,30,32,96,97}. Diferentes autores han utilizado parámetros temporales y complicadas descripciones de la evolución de la intensidad de señal tras la administración del agente de contraste, haciendo este método complejo. En otros trabajos, se han creado curvas de intensidad de señal frente al tiempo, calculando la intensidad de señal media de una región de interés (ROI; *region of interest*) del tumor en una secuencia dinámica de imágenes, y representándolas posteriormente en función del tiempo transcurrido

desde la administración del contraste y la adquisición de cada una de las imágenes^{87,95,155}. Con esta metodología, se asume que el valor medio de la región de interés representa a la globalidad de la lesión, sin distinguir entre la periferia o el centro del tumor, o entre los diferentes componentes internos del mismo, de suma importancia, especialmente, en el caso de tumores heterogéneos.

La representación gráfica mediante los mapas de reconstrucción temporal de captación y de velocidad (MRTC y MRTV), así como del perfil superior del MRTC, permite conocer el comportamiento dinámico de las lesiones hepáticas, con resolución tanto morfológica como temporal. Estos mapas aportan información difícil de obtener mediante el análisis visual de una sucesión de imágenes de una secuencia dinámica de RM. Con los datos obtenidos de su estudio, estas reconstrucciones proporcionan la mayor parte de la información necesaria para interpretar las características farmacocinéticas locales de los tumores hepáticos tras la administración del agente de contraste intravenoso.

Las reconstrucciones temporales, obtenidas a partir de las secuencias de captación y velocidad, muestran tanto los cambios temporales como la información morfológica de las lesiones focales hepáticas y del parénquima hepático sano adyacente. De esta forma, se pueden evaluar la presencia, el grado y las variaciones temporales asociadas a la administración del agente de contraste intravenoso, a lo largo de un diámetro máximo lesional.

Uno de los objetivos de este trabajo era validar el uso aislado de las fases de perfusión arterial, portal y tardía, además de la basal sin contraste, para caracterizar la histología de los diferentes tumores hepáticos de la serie. Así, se analizaron las características de la captación tumoral del contraste en las 4 imágenes mencionadas, especialmente de la intensidad y morfología de la misma, comparándolas posteriormente con el diagnóstico de las lesiones. Se realizó lo mismo, con el análisis hemodinámico del MRTC (intensidad y morfología de la captación), del MRTV (fases predominantes de la perfusión tumoral) y del perfil superior del MRTC (tipos de captación), estudiando la

relación con el diagnóstico de los tumores hepáticos. Por último, se compararon los resultados de ambos métodos analíticos (visual y digital) para su validación.

Los tipos o patrones de captación del contraste de los tumores hepáticos se han diferenciado clásicamente en 4: captación precoz en la fase arterial, seguido de un rápido descenso; intensidad de señal que aumenta con el tiempo, sin pico en la fase arterial; captación tenue; ausencia de captación⁹⁸. El análisis del perfil superior del MRTC, permite ampliar estos patrones, ya que demuestra gráficamente la evolución de la intensidad de la captación del contraste durante toda la secuencia dinámica. Así, el primer tipo de captación descrito (captación precoz en fase arterial seguido de un rápido descenso), se sustituyó por 4 patrones de captación distintos: captación marcada y progresiva, captación marcada y persistente, captación de ascenso y lavado rápidos, y captación de ascenso rápido y lavado lento. Tanto los resultados obtenidos con el análisis de las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica, como con el perfil superior del MRTC, demostraron dos tipos predominantes de captación del contraste, suponiendo prácticamente la mitad de todos los patrones: captación lenta y progresiva, y captación de ascenso rápido y lavado lento, coincidiendo con el trabajo de Yamashita Y, et al⁹⁸. La proporción de los diferentes diagnósticos de las lesiones focales hepáticas de la serie fue similar a la del trabajo mencionado.

El análisis de las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica deparó unos resultados, en cuanto al tipo de captación y morfología de la misma, similares a los publicados en diferentes artículos. Los hepatocarcinomas mostraron dos patrones de captación del contraste dominantes, la captación de ascenso rápido y lavado lento del contraste (36,1%) y la captación lenta y progresiva (21,3%). Estos son los dos tipos de captación más frecuentes que se han publicado con respecto a los hepatocarcinomas^{34,156}.

Seis CHC presentaron una captación rápida en la fase arterial y disminución brusca de su intensidad en la fase portal (captación de ascenso y lavado rápidos). Este patrón no se correlacionó con los perfiles superiores de los MRTC de dichas lesiones, en los que el descenso de la intensidad era paralelo al

del parénquima hepático normal. Visualmente, estas lesiones parece que laven rápidamente todo el contraste que han captado en la fase arterial, pero si analizamos sus gráficas correspondientes, obtenidas con el programa informático, identificamos que dicho lavado es paulatino y no tan brusco. Probablemente, este fenómeno se deba a que el hígado aumenta especialmente su intensidad de señal en la fase portal de la secuencia dinámica, dado el mayor aporte sanguíneo por la vena porta, por lo que la diferencia entre la intensidad de señal del tumor y la del hígado es máxima, aparentando un brusco descenso. De la misma forma, la evaluación de la captación del contraste en los hepatocarcinomas hiperintensos en la imagen previa a la administración del mismo es problemática. En nuestra serie, los CHC hiperintensos representaron el 27,9% de todos los CHC; de estas 17 lesiones, 8 mostraron discrepancias con respecto al tipo de captación del contraste al analizarlo en las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica y en el perfil superior del MRTC. De las 4 lesiones que aparentaban una captación de ascenso rápido y lavado lento del contraste en las imágenes originales, 3 fueron catalogadas como captación marcada y persistente, y otra como muy lenta y progresiva en el perfil superior del MRTC. Dos CHC presentaron una captación marcada y progresiva en el análisis visual, mostrando captación de ascenso rápido y lavado lento, y captación muy lenta y progresiva en los perfiles superiores del MRTC. Asimismo, una lesión etiquetada como avascular (patrón de pared) en las imágenes originales mostró captación marcada y persistente en el perfil superior de su MRTC. Por último, un CHC captó, visualmente, de manera rápida, con lavado rápido, pero su perfil correspondió a una captación lenta y progresiva. Estas discordancias apoyan la importancia de una valoración objetiva de la captación del contraste en estos casos, con la ayuda de herramientas informáticas. El perfil superior del MRTC representa la diferencia de intensidad de señal de cada imagen que compone la secuencia de captación con respecto a la basal sin contraste, en la línea de interés definida en el diámetro mayor del tumor. Así, nos proporciona una información fehaciente del comportamiento de la biodistribución tumoral del contraste, independientemente de la intensidad de señal previa a la administración de este.

Cinco CHC no mostraron captación en su centro, por lo que se les catalogó en la categoría de patrón de pared. Entre ellos había lesiones totalmente avasculares, lesiones con captación aislada de la cápsula y tumores con alteración de señal en el parénquima adyacente. Este patrón pueden presentarlo los quistes hidatídicos y las metástasis quísticas, por lo que hay que incluirlos en el diagnóstico diferencial.

La morfología de la captación de contraste en los hepatocarcinomas fue predominantemente difusa y heterogénea (55,7%), seguida de la difusa y homogénea (32,8%). La morfología heterogénea ha sido descrita, por otros autores¹⁶¹, como patrón en mosaico, apareciendo en la mitad de los casos de CHC de su serie, aproximándose a la obtenida en nuestro trabajo.

Casi la mitad (47,5%) de los hepatocarcinomas presentaron cápsula, visible como un anillo hipointenso, completo o incompleto, rodeando al tumor, en la imagen previa a la inyección intravenosa del contraste. La captación capsular del contraste predominó en las fases portal y tardía (58,6%), como se ha descrito en la literatura¹⁶². El 41,4% de estas cápsulas captaron contraste en la imagen de perfusión arterial. La captación de la pseudocápsula está relacionada con la presencia de elementos vasculares en la misma. La estructura y disposición de estos vasos explicaría la captación en las fases portal y tardía del contraste, debido al flujo lento en su interior¹⁶². La explicación de la captación capsular arterial en nuestra serie podría ser debida a que el tiempo transcurrido desde el inicio de la administración del contraste y la adquisición de la imagen considerada con perfusión de predominio arterial fuera mayor que el utilizado por la técnica de los autores mencionados. Otra causa podría ser la infiltración tumoral de la misma, aunque parece que su captación es independiente de este hallazgo.

Los hemangiomas mostraron preferentemente captación lenta y progresiva (35,2%) o marcada y progresiva (31,5%). Esta captación, con mayor frecuencia, presenta una morfología globular periférica (90,7%). Los artículos publicados sobre el comportamiento de los hemangiomas en las secuencias dinámicas de

RM se centran, fundamentalmente, en la morfología de la captación del contraste. Todos coinciden en que el patrón más típico de estas lesiones es la captación nodular periférica, con relleno centripeto paulatino^{34,111,163,164}. Con respecto a la velocidad de dicha captación hay escasos datos disponibles, mencionando algunos autores la captación periférica en la fase arterial³⁴ y la hiperintensidad en las imágenes tardías, generalmente a los 5 minutos desde el inicio de la inyección del contraste. Igualmente, diferencian la captación nodular periférica en dos tipos, dependiendo del relleno uniforme o la persistencia de hipointensidad central en el tumor, que podrían estar representados por los patrones de captación marcada y progresiva y lenta y progresiva de nuestro trabajo. Hay determinados hemangiomas, especialmente los más pequeños (<2 cm de diámetro) que captan de una forma precoz y uniforme^{111,164,165}, por lo que se deben de incluir en el diagnóstico diferencial con lesiones como HNF, adenoma, hepatocarcinoma y metástasis hipervasculares. Estos hemangiomas “atípicos” también son hiperintensos, con respecto al hígado sano, en las imágenes tardías. En nuestra serie identificamos 2 hemangiomas con captación precoz y difusa. Uno de ellos se catalogó con el patrón de ascenso rápido y lavado lento, en las 4 imágenes originales. El paciente fue intervenido con la sospecha de hepatocarcinoma sobre hígado cirrótico, resultando la histología diagnóstica de hemangioma. Los 8 hemangiomas que presentaron este lavado lento del contraste eran hiperintensos en la imagen tardía de la secuencia dinámica. Este comportamiento en las fases tardías, como inciden los diferentes autores, es fundamental para diferenciar este tipo de hemangiomas de los hepatocarcinomas o las metástasis hipervasculares. Habría que plantear la posibilidad de que estas captaciones precozmente difusas de los hemangiomas, ya en la fase de perfusión arterial, puedan verse con morfología globular periférica de forma transitoria, brevemente antes de dicha adquisición. Es decir, que obteniendo la primera imagen de la secuencia dinámica antes de lo que se hace habitualmente (30 segundos), quizás se podrían identificar los característicos nódulos periféricos de captación del contraste, aunque este hecho no está comprobado. En 2 hemangiomas observamos una morfología de captación periférica anular, no referenciada en la literatura. Este tipo de

captación también lo identificamos en metástasis, hepatocarcinomas y abscesos. Estos 2 casos presentaron una captación lenta y progresiva del contraste, permaneciendo hiperintensos en la última imagen de la secuencia dinámica. Tal vez, segundos antes de la fase portal podría haberse constatado la presencia de nódulos periféricos de captación del contraste.

Las lesiones metastásicas presentaron captación lenta y progresiva del contraste en más de la mitad de los casos (52%), siendo el segundo patrón en frecuencia la captación de ascenso rápido y lavado lento del contraste (28%). Los artículos revisados acerca del comportamiento dinámico de las metástasis hepáticas con RM las clasifican en hipovasculares (procedentes principalmente de cáncer de colon y carcinoma de células transicionales), hipervasculares (metástasis de tumores de células de los islotes, hipernefoma y cáncer de mama) e isovasculares (relacionadas usualmente con el tratamiento quimioterápico) con respecto al hígado¹⁶⁶. Las metástasis hipovasculares se corresponderían con el patrón de captación lenta y progresiva, y las isovasculares con el de ascenso rápido y lavado lento. Estas últimas son más patentes en la imagen previa a la administración del contraste, ya que su captación es similar a la del hígado sano, disminuyendo, consecuentemente, las diferencias de intensidad de señal entre la lesión y el parénquima adyacente. Esta isointensidad durante las fases arterial, portal y tardía se ha descrito como única de las lesiones metastásicas. Ninguna de las metástasis que mostraron, en el análisis de las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica, un patrón de captación de ascenso rápido con lavado lento fue difícil de identificar, ya que presentaron morfologías de captación periférica anular o difusa y heterogénea. Creemos que las metástasis con el patrón de captación isointenso, descrito en la literatura, sólo plantearían problemas diagnósticos en lesiones de pequeño tamaño y con captación homogénea del contraste, hechos que no coincidieron en las metástasis de nuestra serie. Un artículo publicado señala que, en pacientes tratados con quimioterapia, las metástasis hepáticas pueden simular hemangiomas, tanto en las imágenes sin contraste (T1 y T2) como en su comportamiento dinámico¹⁶⁷. En nuestro trabajo no recogimos información acerca del tratamiento que estaban recibiendo los pacientes con metástasis

hepáticas cuando se realizó la RM. No obstante, ninguna de las lesiones focales diagnosticadas de metástasis presentó un comportamiento parecido al de los hemangiomas. Asimismo, los hemangiomas de la serie presentaron un diámetro estable en los controles posteriores, salvo en un caso que presentó aumento de su diámetro así como captación con morfología difusa y heterogénea, por lo que el paciente fue intervenido, con el diagnóstico histológico ya comentado de hemangioma. Algunos autores han estudiado el comportamiento dinámico con RM de las metástasis hepáticas relacionándolo con el origen del tumor primario y con sus componentes. Aunque, con frecuencia, las metástasis aparecen isointensas o hipointensas con respecto al parénquima hepático adyacente en las imágenes de perfusión intersticial tardía¹⁶³, las que están formadas por abundante estroma fibroso, al igual que el colangiocarcinoma intrahepático o el hemangioendotelioma epitelioide hepático, captan contraste persistentemente en las fases más tardías¹⁶⁸. De las 25 metástasis estudiadas, sólo identificamos este comportamiento en 5, que afectaban a 2 pacientes, uno con un adenocarcinoma de sigma y otro con un adenocarcinoma de mama. La hiperintensidad de predominio central en la imagen tardía puede aparecer con mayor frecuencia en otras lesiones, como en todos los hemangiomas de nuestra serie, y con menor frecuencia en los hepatocarcinomas. Aunque la retención tardía y homogénea del contraste puede ayudar a la caracterización tumoral, la retención tardía y heterogénea del mismo carece de esta cualidad¹⁶⁹. La captación tardía y heterogénea es frecuente en metástasis -como en las 5 que presentaron este patrón en nuestra serie-, hepatocarcinoma, HNF y abscesos. Por el contrario, la captación tardía y homogénea se identifica frecuentemente en el colangiocarcinoma intrahepático, siendo menos frecuente en otros tumores malignos. Esto ayuda a diferenciar el colangiocarcinoma intrahepático periférico del hepatocarcinoma o las metástasis de adenocarcinoma.

En el 80% de los casos, la morfología de la captación de las metástasis fue difusa y heterogénea, siendo en el resto periférica anular. Como se ha comentado anteriormente, los datos publicados acerca de la morfología de la captación hacen referencia a las imágenes tardías o ultratardías, clasificándolas en heterogéneas y homogéneas. Las fases iniciales de la captación de las

metástasis en los estudios dinámicos de RM han sido descritas con menor relevancia. Así, Berger et al¹⁶³ hablan de una captación inicial homogénea o periférica, con isointensidad o hipointensidad a los 5 minutos. La captación periférica, que en nuestra serie mostró una frecuencia del 20% de todas las metástasis, se ha relacionado con las metástasis que contienen un abundante componente mucinoso¹⁷⁰. En las captaciones anulares periféricas hay que diferenciar si dicha captación pertenece a la vertiente más periférica del tumor o al parénquima hepático adyacente al componente tumoral más externo. Esta diferenciación ha suscitado el interés por diferentes autores^{171,172}, estableciendo la importancia de comparar las imágenes con captación en la fase arterial de la imagen basal sin contraste. Si el diámetro de la lesión es similar en la imagen basal y en la fase arterial (con captación periférica del contraste), esta captación correspondería a la vertiente más externa del tumor. Por el contrario, si el tamaño tumoral es mayor en la imagen de perfusión arterial que en la previa a la administración del mismo, esta captación tendría lugar probablemente en el parénquima de alrededor. La captación perilesional está relacionada con cambios histológicos en el parénquima hepático adyacente al borde externo del tumor. Esta captación tiene mayor grosor que el borde tumoral definido en el estudio histológico (parénquima hepático alterado histológicamente adyacente al tumor: reacción desmoplásica, infiltración por células inflamatorias y proliferación vascular), de tal forma que la captación no sólo está confinada a dicho borde, sino que se extiende más allá, afectando a parte del parénquima circundante. La captación peritumoral también puede ser secundaria a un aumento del aporte vascular arterial, al drenaje de la sangre tumoral o al aumento del espacio intersticial hepático⁸⁰. Siguiendo estos criterios, las metástasis etiquetadas con captación periférica anular fueron las que mostraban el mismo diámetro en la imagen basal sin contraste y en la fase de perfusión arterial. No valoramos la captación hepática perilesional.

Las lesiones correspondientes a hiperplasias nodulares focales de nuestra serie mostraron los criterios diagnósticos típicos descritos en la literatura^{173,174} con relación al comportamiento dinámico con RM tras la administración del contraste intravenoso. Todas las lesiones exhibieron un perfil de captación

hipervasculares, con 5 HNF que captaron en la fase arterial, con disminución progresiva de su intensidad de señal en las fases portal y tardía, y 2 lesiones que también captaron intensamente en la fase arterial, manteniendo su intensidad de señal en las fases portal y tardía. Seis lesiones mostraron cicatriz central, que captó contraste en 4 ocasiones de forma progresiva. Tres de estas cicatrices aparecieron hiperintensas en la imagen de perfusión tardía, con respecto al resto de la lesión. La otra cicatriz presentó una captación más lenta, ya que en la fase intersticial tardía aún aparecía hipointensa con relación al resto de la lesión, aunque con menor tamaño que en la imagen basal sin contraste, indicando la captación de la misma. La captación intensa del contraste es de suma importancia para aumentar la confianza diagnóstica en la HNF. No obstante, se han publicado casos de HNF con captaciones leves o mínimas del contraste, considerándose como comportamientos atípicos¹⁷⁵. Aunque se han descrito otras lesiones con presencia de cicatriz central¹⁷⁶, el comportamiento dinámico hipervasculares de una lesión, con cicatriz central que se hace hiperintensa más tardíamente que el tumor, se considera altamente diagnóstico de HNF. En aquellos casos en los que la biodistribución tumoral del contraste no cumpla los criterios mencionados, estaría indicado el uso de contrastes tejido-específicos, del sistema retículo endotelial (partículas de óxido de hierro) o hepatobiliares (Mn-DPDP), ya que la HNF contiene tanto células de Kupffer como hepatocitos, aumentando la detectabilidad tumoral y principalmente su caracterización¹⁷⁵.

Los hallazgos de la exploración dinámica de los abscesos hepáticos demostró en 3 casos captación lenta y progresiva y en otro marcada y progresiva. La morfología de dicha captación fue difusa y heterogénea en 3 y periférica anular en 1. Un absceso presentó septos groseros internos y otro evidenció un aspecto complejo, formado por varias lesiones agrupadas. Los hallazgos descritos en la literatura son similares a los presentados en nuestra serie, predominando en algunos trabajos la captación lenta y progresiva, con morfología anular¹⁷⁷, y en otros la captación intensa, en la fase arterial, con persistencia de la misma en las fases tardías¹⁰⁹. La captación intensa en la fase arterial se debe al aumento de la permeabilidad capilar. Asimismo, se han descrito captaciones frecuentes en el parénquima adyacente al absceso

hepático. Uno de los abscesos de nuestra serie se asoció con una captación persistente, con morfología triangular y base capsular hepática, en el tejido hepático adyacente. Otro caso mostró una captación circunferencial, persistente, rodeando a la lesión. Estas captaciones precoces y persistentes parecen ser secundarias a congestión sinusoidal, como respuesta al proceso inflamatorio cercano. El patrón de captación lento y progresivo, con morfología periférica anular, lo pueden presentar las metástasis hepáticas, con las que hay que hacer el principal diagnóstico diferencial.

Los 3 adenomas identificados no presentaron las características más típicas descritas por varios autores^{124,125,178}. Un adenoma mostró una captación marcada y progresiva, con morfología difusa, pero con cicatriz central que captó en las fases más tardías. Otro adenoma captó en la fase arterial, pero con intensidad tenue, lavando el contraste más rápido que el parénquima hepático normal en la imagen tardía. Este, también presentó cicatriz central, que fue avascular. Esta lesión fue biopsiada, con el diagnóstico histológico de adenoma. El tercer adenoma fue completamente avascular, sin mostrar captación de contraste significativa en el estudio dinámico. Ninguna de estas lesiones presentaba alteraciones de intensidad de señal en la imagen basal sin contraste que hicieran sospechar la presencia de grasa o elementos hemáticos. Solo hemos encontrado una referencia de adenomas hipo o avasculares, en la que se muestra un caso sin captación del contraste secundario a la necrosis del tumor¹⁷⁹. Por lo general, el diagnóstico diferencial de los adenomas hepáticos, con su típico patrón de captación del contraste –hipervasculares–, hay que hacerlo con el hepatocarcinoma fibrolamelar, la hiperplasia nodular focal y las metástasis hipervasculares. La presencia de cicatriz en los adenomas es probable, pero mucho menos frecuente que en la HNF. Ambas lesiones son difíciles de diferenciar, en ocasiones incluso en el análisis histológico.

Las lesiones quísticas (quistes hepáticos simples y quistes hidatídicos hepáticos) no evidenciaron captación de contraste. Sólo en un caso de quiste hidatídico se identificó captación tardía en la capa periquística, como ha sido descrito en la literatura¹⁰⁴.

El angiomiolipoma visualizado en nuestra serie presentó una captación de ascenso rápido y lavado lento del contraste, con morfología difusa y heterogénea. Estas lesiones, con presencia de elementos grasos en su interior y con este tipo de patrón de biodistribución del contraste, hay que diferenciarlas, especialmente, del hepatocarcinoma con áreas de metamorfosis grasa. Otros autores han descrito el mismo patrón de captación del contraste que en nuestro estudio, mencionando su importancia para diferenciarlo del CHC¹⁸⁰. El análisis con curvas de intensidad/tiempo en el estudio dinámico demuestra un pico de captación del contraste a los 40 segundos de su administración, disminuyendo progresivamente hasta los 4 minutos¹⁸¹. Estos autores indican que el inicio de la captación del contraste del angiomiolipoma es más tardío que el del CHC y más precoz que el del hemangioma. Asimismo, se ha descrito que los hepatocarcinomas con metamorfosis grasa son frecuentemente hipovasculares y encapsulados. No obstante, dada la mayor prevalencia en nuestro medio de los hepatocarcinomas que de los angiomiolipomas, ante una lesión hepática con contenido graso y captación de contraste de ascenso rápido y lavado lento hay que sospechar, en primer lugar, que se trate de un CHC.

Una lesión de la serie fue diagnosticada mediante análisis histológico de linfoma primario del hígado tipo no-Hodgkin. En el estudio dinámico se comportó con una captación lenta y progresiva, con morfología difusa y heterogénea. Dada la escasa frecuencia de estas lesiones, se han descrito series cortas en diferentes artículos, con un comportamiento variable en RM dinámica^{146,182}. Aparecen como lesiones heterogéneas, sin cápsula, hipervasculares o hipovasculares, sin signos específicos que permitan establecer un diagnóstico fiable con RM. Es necesario su estudio histológico, ya que el diagnóstico del tipo celular es esencial para el tratamiento quimioterápico.

Las tablas de contingencia obtenidas al relacionar los resultados de la valoración de la intensidad de las lesiones en el mapa de reconstrucción temporal de captación con el tipo de captación identificado en las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica, mostraron una alta significación estadística con las pruebas χ^2 y exacta de Fisher. Así, las lesiones analizadas en sólo 4

momentos temporales de la secuencia dinámica mostraron patrones de captación de contraste coherentes con el análisis de la intensidad de los MRTC, obtenidos a partir de la secuencia de captación de las 15 imágenes del estudio dinámico. Los patrones de captación, definidos mediante 7 categorías, engloban características de magnitud y velocidad de captación del contraste intravenoso. Estos resultados indican que el estudio de la intensidad de la captación de contraste de las lesiones focales hepáticas sería suficiente con la valoración de los 4 momentos temporales utilizados (fase sin contraste, fase de predominio de la perfusión arterial (≈ 20 segundos), fase de predominio portal (≈ 60 segundos) y fase intersticial tardía (≈ 5 minutos)).

Todas las lesiones con captación marcada en las 4 imágenes originales fueron etiquetadas con captación marcada en el MRTC, excepto 4. Estas 4 excepciones eran hepatocarcinomas que, visualmente, captaban contraste de forma marcada y rápida, manteniendo su intensidad hasta la imagen tardía. Tres de ellos eran hiperintensos en la imagen basal sin contraste. La valoración en las 4 imágenes originales en estos casos es difícil, ya que hay que evaluar el aumento de intensidad de una imagen previamente hiperintensa. En los CHC hiperintensos hemos encontrado discrepancias entre ambas técnicas analíticas; hay casos en los que visualmente no parece que capten, ya que no hay variación de intensidad de señal en las 4 imágenes originales estudiadas, pero al realizar el MRTC se ha identificado captación de intensidad tenue. En estos casos, creemos que el estudio con los MRTC es de suma importancia, debido a las implicaciones terapéuticas que se desprenden de estos hallazgos. La ventaja del tratamiento informático de estas lesiones ha sido descrita recientemente por Yu JS et al¹⁸³. Estos autores aplican una técnica de sustracción dinámica para valorar la captación del contraste en este tipo de lesiones. Describen que la sustracción de las imágenes basales, sin contraste, de las de la fase de perfusión arterial de la secuencia dinámica, permite distinguir la captación del contraste en las lesiones hiperintensos en T1, ayudando a diferenciar, en los pacientes cirróticos, entre nódulos de regeneración, nódulos displásicos y hepatocarcinomas. La sustracción de imágenes, como mencionan en su artículo, tiene problemas debidos a la incongruencia espacial entre ambas fases de la

secuencia dinámica, motivados por los movimientos respiratorios. Aunque la secuencia dinámica que utilizamos en este trabajo también puede presentar déficit en la sustracción, la congruencia espacial contiene muchos menos errores, debido a la alta resolución temporal. A cada una de las imágenes de la secuencia dinámica se le sustrae la inicial sin contraste, por lo que el MRTC es mucho más fiable que la simple sustracción entre dos fases.

Los CHC hiperintensos etiquetados con captación marcada y persistente en las 4 imágenes originales presentaban una intensidad de captación tenue en el MRTC. Un CHC altamente heterogéneo, que mostraba una captación marcada y persistente en las 4 imágenes, fue catalogado con captación de intensidad tenue en el MRTC. Creemos que esto fue debido a las diferencias de captación entre las distintas partes del tumor, predominando una zona central hipocaptante, que hizo decidirnos por la intensidad tenue en la valoración del mapa.

Las mayores discordancias entre ambas técnicas las encontramos en los tipos de captación de ascenso rápido con lavado lento y en la captación lenta y progresiva. Dependiendo de la magnitud del pico de captación de ascenso rápido y lavado lento los MRTC mostraban una intensidad marcada o tenue. Si la captación era mayor que la del parénquima adyacente la lesión presentaba una intensidad marcada en el mapa, y si esta captación era similar a la del hígado sano la lesión era etiquetada con intensidad tenue en el MRTC. No obstante, se catalogaron más casos de este patrón con intensidad marcada que con tenue (29 frente a 15), apreciándose significación estadística con la intensidad marcada. Asimismo, aunque la captación lenta y progresiva fue identificada como captación de intensidad tenue en el MRTC en mayor número de lesiones (36 frente a 13) y con significación estadística, también se valoró como marcada en dicho mapa. Hay lesiones, generalmente los hemangiomas, aunque también se vio con alguna metástasis, donde la captación, a pesar de tener una velocidad de ascenso lenta, era significativamente mayor que la del hígado sano adyacente. Por este motivo, aparecían con un patrón de intensidad marcada en el MRTC por lo general en su mitad derecha.

En 4 casos valorados con patrón de pared, en las 4 imágenes originales, se identificó captación de intensidad tenue en el MRTC. Todos eran CHC, 3 hiperintensos y 1 quístico. Creemos que estas discordancias pudieron deberse a que los CHC hiperintensos, aunque visualmente no mostraban captación sí que la expresaban en el MRTC. El contenido quístico de la otra lesión podría haber causado artefactos identificados como captación tenue en el MRTC.

El análisis morfológico de la captación del contraste en las lesiones focales hepáticas de la serie no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre la valoración con las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica y con el MRTC. Con estos resultados se puede concluir que, aunque el MRTC contenga mayor resolución temporal que las 4 imágenes aisladas de la secuencia dinámica (15 momentos frente a 4), la información acerca de la morfología de la captación del contraste visualizada en estas últimas es suficiente para la valoración de la misma.

Al estudiar la morfología de la captación del contraste sólo hubo discrepancia entre ambas técnicas en 11 lesiones. La ausencia de captación en las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica se clasificó como morfología de pared en el MRTC, excepto en 3 casos, que fue valorada como morfología difusa. Se trataba de 3 CHC hiperintensos en la imagen sin contraste.

En el MRTC no se dispone de la suficiente resolución espacial para distinguir la presencia o no de cápsula tumoral. Asimismo, no se puede diferenciar, en contraste con el análisis de las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica, si la captación se produce en la cápsula o en la periferia del tumor. De esta forma, las lesiones con morfología de captación periférica anular en las 4 imágenes mostraron una morfología de pared en el MRTC, exceptuando 2 lesiones. Una de ellas fue etiquetada con una morfología de captación desde la periferia hacia el centro y la otra con una morfología difusa. El primer caso correspondía a un hemangioma con captación muy lenta y anular, pero que en el MRTC, dada su mayor resolución temporal, presentó una morfología de captación desde la periferia hacia el centro de la lesión. El otro caso

correspondía a una metástasis con captación periférica anular en la que se demostró una tenue captación central en el MRTC, por lo que fue incluida en el grupo de lesiones con morfología de captación difusa, aunque la región correspondiente a la periferia del tumor captara con mayor intensidad.

La morfología de captación del contraste globular periférica fue etiquetada como desde la periferia hacia el centro en el MRTC. Esto sucedió en todos los casos, excepto en 3. En 2 de ellos la morfología en el mapa era difusa; 1 caso fue un hemangioma con glóbulos periféricos grandes, que opacificaban casi por completo la lesión, tras la administración del contraste. La otra lesión se trataba de otro hemangioma con captación muy rápida y marcada del contraste, en el que la progresión centrípeta de la captación sólo ocurría en el comienzo del MRTC, adquiriendo una morfología de captación difusa en el 95% de la extensión de dicho mapa.

Todas las lesiones que presentaban una morfología de captación del contraste difusa y homogénea en las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica se catalogaron con morfología difusa en el MRTC. Igualmente, las captaciones con morfología difusa y heterogénea fueron valoradas como morfología difusa en el MRTC, en la mayoría de ocasiones, exceptuando 3 casos. Dos casos fueron incluidos, por su apariencia en el MRTC, en la categoría de periferia hacia el centro, tratándose de un CHC y una metástasis con captación especialmente periférica; en el MRTC esta captación presentaba una progresión centrípeta. Otro CHC, con captación preferentemente en su periferia, fue catalogado con morfología de pared en el MRTC; no se dio valor a la región del mapa que representaba el centro de la lesión, ya que su intensidad era muy tenue y se consideró espúrea. El tercer caso en el que hubo discrepancia entre ambas técnicas correspondía a otro hemangioma, valorado con morfología de pared en el MRTC. Se trataba de una lesión grande, con captación del contraste en pequeños nódulos periféricos que fueron confundidos con la captación normal del parénquima adyacente en el MRTC.

El análisis de la velocidad de captación del contraste de las lesiones focales hepáticas se hizo con el mapa de reconstrucción temporal de velocidad. La información presente en el mapa es continua, desde la imagen sin contraste hasta la realizada a los 5 minutos del inicio de la inyección del contraste intravenoso. Como la línea de interés incluía hígado perilesional en prácticamente todos los casos, su representación en el MRTV permitió comparar la velocidad de la captación del contraste entre este y la lesión. Así, los acúmulos de señal en la región representativa del tumor previos a los del hígado adyacente fueron denominados captaciones en la fase de perfusión arterial. Si las mayores intensidades de la zona lesional coincidían con la del hígado periférico se etiquetaron como captaciones en la fase de perfusión portal. Las intensidades evidenciadas a la derecha (posteriores en el tiempo) de la máxima velocidad hepática se incluyeron en la categoría de captaciones tardías.

Las lesiones con captación homogénea, generalmente de pequeño tamaño, captan el contraste usualmente con la misma velocidad en las diferentes partes del mismo. Por el contrario, hay lesiones que por su tamaño o captación heterogénea muestran diferentes velocidades de captación en sus distintas áreas. La alta resolución temporal del MRTV unida a la información espacial que proporciona permitió distinguir las partes de las lesiones que captaban con velocidad diferente. Así, había zonas del tumor que captaban con mayor velocidad en la fase arterial y otras áreas que lo hacían en las fases portal y tardía, como por ejemplo en los casos de HNF con cicatriz central; la región central del MRTV, que representaba la velocidad de captación de la cicatriz, mostraba generalmente una velocidad de captación portal y/o tardía con respecto al resto de la lesión, que lo hacía en la fase de perfusión arterial o portal. Los hemangiomas con captación marcada y progresiva en las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica presentaban velocidades de captación a lo largo de todo el MRTV, ya que algunos nódulos periféricos captaban precozmente y otros lo hacían en fases más tardías. Esto concuerda con la morfología de captación observada con mayor frecuencia en estas lesiones, globular periférica y desde la periferia hacia el centro, donde los nódulos periféricos captan en las fases arterial y/o portal y el centro de la lesión en las

fases portal y/o tardía. De la misma forma, los CHC encapsulados presentaron velocidades de captación en las fases arterial y/o portal en la topografía correspondiente al centro de las lesiones, y arterial o tardía en la región correspondiente a la cápsula. El análisis de la velocidad de captación del contraste de las metástasis, mediante el MRTV, evidenció lesiones que captaban con mayor velocidad en las fases portal y tardía, de manera estadísticamente significativa ($p < 0,01$). También se observaron metástasis con velocidades máximas de captación en la fase arterial.

Con el MRTV es posible clasificar las lesiones de acuerdo a la velocidad de captación del contraste que presentan en el estudio dinámico con RM. Por sí sólo no puede diferenciar entre las distintas histologías, pero aporta una valiosa información sobre el comportamiento dinámico de las mismas, complementando la información obtenida con el MRTC (intensidad y morfología de la captación). No obstante, como se ha expuesto en el apartado de resultados, se identificaron relaciones estadísticamente significativas entre la velocidad arterial, CHC y HNF, velocidad portal y hemangiomas, velocidad portal y tardía con metástasis, velocidad arterial, portal y tardía con hemangiomas, y ausencia de velocidad con las lesiones quísticas.

El análisis de la velocidad de captación del contraste de los tumores hepáticos con el MRTV muestra significación estadística si se compara con los resultados obtenidos de la valoración del patrón de captación del contraste en las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica. Aunque la información, acerca de la velocidad de la captación del contraste de las distintas regiones tumorales, está limitada a sólo 4 momentos del estudio dinámico, el análisis visual del patrón de captación del contraste de los tumores hepáticos es representativo de la información sobre la velocidad de dicha captación, obtenida con secuencias de alta resolución temporal.

El perfil superior del MRTC muestra gráficamente la evolución de la captación del contraste de las distintas partes del tumor y del hígado adyacente, incluidas en la línea de interés. Las curvas correspondientes a la captación

normal del hígado se reconocen con facilidad, ya que aparecen agrupadas y poseen un patrón de captación de ascenso rápido y lavado lento del contraste. A diferencia de las curvas de intensidad/tiempo, obtenidas con los valores medidos en un ROI, el perfil estudiado muestra todas las curvas de las distintas partes del tumor por donde pasa la línea de interés. En parte, se solventa el problema de las lesiones heterogéneas, con captaciones diferentes o con zonas de necrosis avascular, ya que con los perfiles se representa el comportamiento dinámico de las distintas zonas del tumor. Los ROI individuales sólo aportan información de una región en concreto, sin tener en cuenta el resto de la lesión. Aunque la línea de interés también deja de analizar zonas del tumor, creemos que representa de forma más fidedigna la biodistribución del contraste en el mismo, ya que incluye el diámetro mayor del tumor y parte del hígado adyacente. De esta forma, se puede valorar el patrón de captación del contraste en el propio tumor, en cuanto a su magnitud y velocidad, y compararlo con el del hígado periférico. Si bien se obtiene a partir del MRTC, carece de la información morfológica que este proporciona. Para solucionar esta limitación se ha implementado en el programa informático la posibilidad de desplazar la línea de interés sobre la lesión, de tal forma que se pueden obtener las reconstrucciones en las regiones tumorales deseadas.

Al comparar los resultados del análisis de los patrones de captación del contraste de las lesiones focales hepáticas, obtenidos con el perfil superior del MRTC, con la histología de las mismas se observaron relaciones significativas entre los diferentes grupos. Aunque existen solapamientos, debido a que hay mayor número de histologías diferentes que de patrones de captación del contraste y a que hay lesiones con distintas histologías que captan de forma igual, el perfil superior del MRTC permitió diferenciarlas en función del tipo de captación del contraste que mostraban. Esta información parece por lo tanto de una alta relevancia diagnóstica.

Los CHC presentaban con mayor frecuencia una captación de ascenso rápido y lavado lento del contraste ($p=0,01$). Esta forma de captación también fue muy típica de las lesiones con diagnóstico de HNF ($p<0,01$). Hay que destacar

que casi el 15% de los hemangiomas y el 12% de las metástasis captaban con este mismo patrón, pero sin significación estadística entre sus proporciones.

El patrón de captación lenta y progresiva, identificado con el perfil superior del MRTC, lo mostraron especialmente los hemangiomas, los CHC y las metástasis, siendo también muy característico de los abscesos hepáticos. Sin embargo, no se identificaron relaciones estadísticamente significativas entre este patrón y las histologías descritas. Agrupando los patrones de captación lenta y progresiva con muy lenta y progresiva se identificó relación significativa con las metástasis ($p < 0,001$).

A parte de los dos patrones de captación descritos, los hemangiomas presentaban con mayor frecuencia captación marcada y progresiva, que fue muy específica de estas lesiones ($p < 0,001$). Este patrón sólo se visualizó en 2 tumores que no eran hemangiomas, correspondiendo a CHC.

La captación muy lenta y progresiva apareció especialmente en las lesiones malignas (CHC y metástasis), aunque también la experimentaron algunos hemangiomas. Se apreció relación significativa sólo con las metástasis ($p = 0,02$).

Las lesiones con captación marcada y persistente fueron CHC en casi la mitad de los casos, identificándose también en algunos hemangiomas y metástasis, pero sin significación estadística.

Todas las lesiones quísticas mostraron patrón de pared (avascular) en el perfil superior del MRTC ($p < 0,001$). Hay que mencionar que este patrón también se identificó en algún caso de CHC.

El perfil superior del MRTC contiene mayor información acerca de la biodistribución del contraste en el tumor y en el hígado perilesional que el análisis aislado de las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica (previa a la administración del contraste, fase de perfusión predominantemente arterial, fase de perfusión predominantemente portal e imagen tardía). No obstante, al comparar los resultados obtenidos con ambas técnicas de estudio, se identificó

una alta significación estadística ($p < 0,001$). En la mayoría de los casos, la valoración aislada de esas 4 fases de la secuencia dinámica es suficiente para catalogar las lesiones focales hepáticas según su comportamiento dinámico. En otras ocasiones, el análisis del perfil superior del MRTC representa de forma más precisa la biodistribución tumoral del contraste.

Las discordancias observadas entre ambos métodos analíticos pueden ser parcialmente explicadas. Como se ha comentado anteriormente, la captación del contraste en los hepatocarcinomas con mayor intensidad que el parénquima adyacente en las secuencias potenciadas en T1, como es la secuencia dinámica utilizada, es de difícil valoración visual. De 17 CHC hiperintensos, hubo discordancia entre los resultados de su captación con ambas técnicas en 9 (52,9%). Uno de ellos visualmente no captaba contraste, pero el perfil superior del MRTC demostró un patrón de captación marcada y persistente. Este tipo de CHC puede simular captaciones marcadas y persistentes o de ascenso rápido con lavado lento o rápido, y su perfil representar tanto un patrón lento y progresivo como muy lento y progresivo. En otras ocasiones donde parecía que la lesión lavaba el contraste, en el perfil mantenía su intensidad de captación, o viceversa.

El patrón de captación en el que se observaron mayor número de discrepancias entre ambas técnicas fue la captación de ascenso rápido y lavado lento, que fue uno de los dos patrones de captación más frecuentes. Algunas de las lesiones que mostraban este tipo de patrón en el análisis visual de las 4 imágenes originales de la secuencia dinámica presentaban una captación marcada y persistente o, paradójicamente, muy lenta y progresiva, en el perfil superior del MRTC. En el primer supuesto, donde visualmente parece que la lesión lave contraste progresivamente en las fases portal y tardía, el perfil demuestra una persistencia de la intensidad de señal, tras alcanzar su máximo. Creemos que este comportamiento en la valoración de las imágenes originales, como se ha comentado con anterioridad, es debido al marcado aumento de la intensidad de señal del parénquima hepático en la fase de perfusión portal, que hace que la intensidad relativa de la lesión estudiada, aparentemente, disminuya.

Tanto es así que, en algún caso de CHC hiperintenso en la imagen previa a la administración del contraste, se observaba una marcada disminución de su intensidad cuando el hígado adyacente empezaba a captar, ya en la fase arterial (Fig.53).

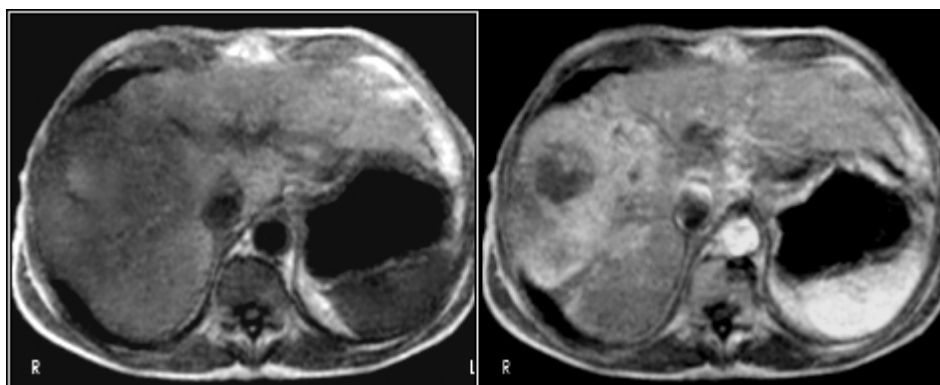


Figura 53. Comportamiento dinámico de CHC hiperintenso.

La imagen izquierda, sin contraste intravenoso, muestra un CHC hiperintenso, parcialmente encapsulado, con hipointensidad del parénquima periférico. En la fase arterial, la lesión aparece hipointensa, con marcado aumento de señal perilesional por *shunt* arterio-portal.

El segundo comportamiento discrepante sólo se observó en hepatocarcinomas y metástasis, donde predominaba la captación periférica. De esta forma, en las 4 imágenes de la secuencia dinámica fueron etiquetadas con el patrón de ascenso rápido y lavado lento del contraste al darle mayor relevancia a la captación capsular o periférica. Los perfiles superiores de estas imágenes se catalogaron como captación muy lenta y progresiva, ya que las curvas más significativas eran las procedentes del centro de las lesiones. Las curvas que representaban las captaciones periféricas, de ascenso rápido y lavado lento, se intercalaban con las del hígado normal, no siendo tan patentes como las anteriormente descritas. En la siguiente figura (Fig.54) se representa un ejemplo de esta última discrepancia.

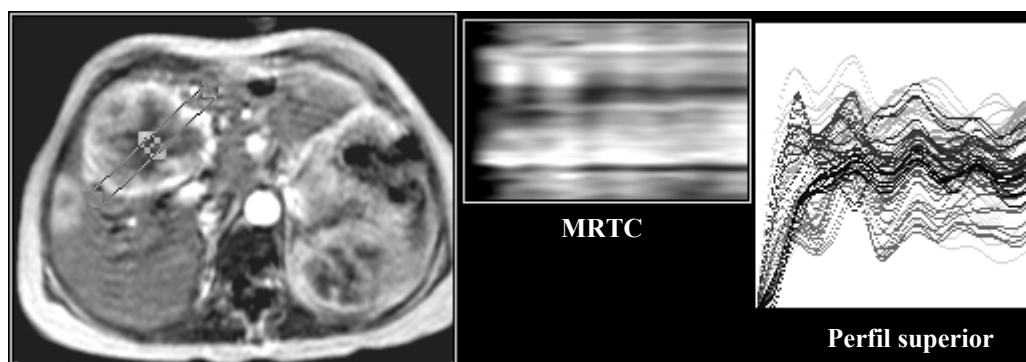


Figura 54. Discrepancia entre análisis 4 imágenes y perfil superior del MRTC.

Esta metástasis fue valorada con captación de ascenso rápido y lavado lento, atendiendo a su región periférica. En el perfil superior del MRTC se dio mayor importancia a las curvas situadas por debajo de las del hígado periférico, catalogándose como captación lenta y progresiva. Análisis independiente y ciego.

Independientemente de los patrones de captación que presentan las lesiones focales hepáticas una de las limitaciones que tiene la utilización de una línea de interés, para la confección de los mapas de reconstrucción y, consecuentemente, del perfil superior del MRTC, es la valoración de los tumores en los que su zona de captación más representativa se encuentra en su periferia. Si en la línea de interés no se incluye un glóbulo periférico o una porción de la cápsula de una determinada lesión, el perfil superior del MRTC no representará la curva correspondiente. Por este motivo, lesiones que visualmente captan con patrones hipervasculares, pueden aparecer en el perfil con patrones de captación hipovasculares, ya que sus curvas corresponderán a las porciones centrales dominantes, con captaciones más lentas.

Una de las dificultades que hemos encontrado con el perfil superior del MRTC ha sido al analizar las lesiones muy heterogéneas. Cada punto contenido en la línea de interés se muestra mediante una curva en dicho perfil. En estos casos es difícil distinguir qué curva pertenece a cada zona tumoral. En el ejemplo anterior, existen curvas situadas por encima de las que representan al parénquima hepático adyacente, que expresan el comportamiento dinámico de la región más externa del tumor, captando de forma rápida y lavando lentamente el contraste. Asimismo, aparecen curvas por debajo de las del hígado sano, pertenecientes a la porción central de la lesión, con captación lenta y progresiva.

Aunque no se ha utilizado de forma sistemática en este trabajo y no forma parte de los objetivos del mismo, creemos que la utilización, como complemento del perfil, de ROI múltiples permite conocer qué curvas pertenecen a las áreas del tumor más representativas del mismo.

En el siguiente ejemplo (Fig.55) se demuestra la validez de utilizar varios ROI en este tipo de lesiones heterogéneas. El ROI mide los valores medios de la intensidad de señal de los puntos incluidos en el mismo, en todas las imágenes de la secuencia dinámica. Estos datos se pueden presentar gráficamente mediante curvas de intensidad/tiempo, para analizar visualmente el comportamiento dinámico.

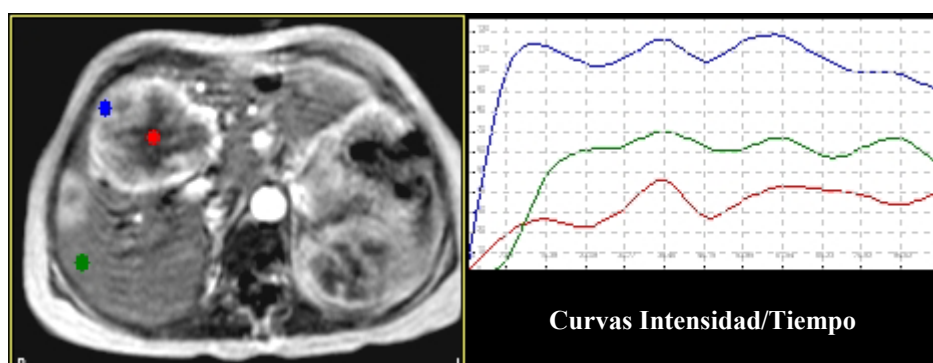


Figura 55. ROI múltiple.

Cada ROI representa la evolución de la intensidad de señal en el transcurso de la secuencia dinámica; el eje de abscisas tiene una duración de 5 minutos, con medidas cada 20 segundos. La curva verde expresa el comportamiento dinámico del hígado sano, la azul la captación rápida con lavado lento del contraste de la periferia tumoral y la roja el patrón lento y progresivo del centro de la lesión metastásica mayor.

En los casos de lesiones con marcada alteración de la intensidad de señal perilesional, ya sea por edema, compromiso de la vascularización portal o *shunt* arterio-portal, el perfil superior del MRTC es, asimismo, complejo, siendo complicado distinguir qué curvas representan a la lesión, al edema y al hígado sano. Las curvas de intensidad/tiempo con ROI múltiples también ayudarán a diferenciar cada uno de los componentes en estas alteraciones complejas de la perfusión.

El perfil superior del MRTC contiene mucha más información acerca del comportamiento dinámico de las lesiones que las curvas simples de intensidad/tiempo a partir de ROI múltiples. En el perfil superior se puede evaluar, de forma más aproximada, el comportamiento dinámico global del tumor. Si es necesario conocer con mayor precisión la evolución de la captación del contraste en una determinada región, las curvas simples facilitarán este cometido (Fig.56).

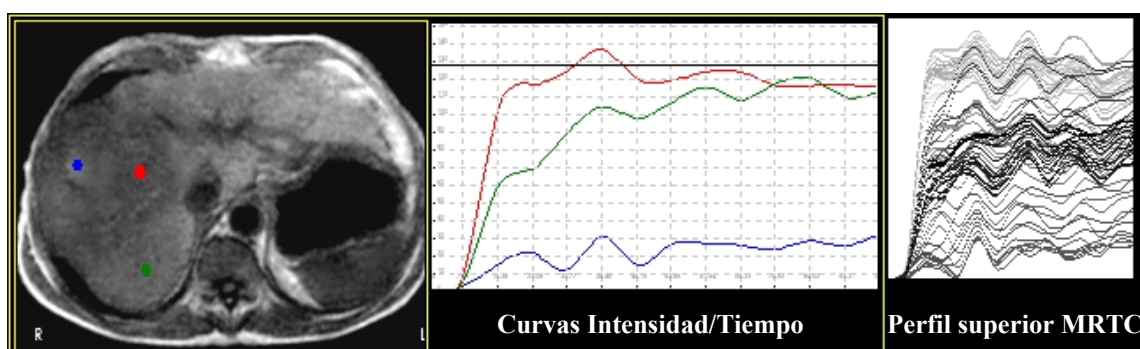


Figura 56. ROI múltiple y perfil superior del MRTC.

CHC hiperintenso sin contraste intravenoso (ROI azul), con alteración de señal perilesional (ROI rojo). La curva azul muestra la captación muy lenta y progresiva del tumor. La verde se corresponde con el hígado sano. La curva roja expresa la captación rápida con lavado muy lento del contraste, que experimenta el tejido hepático perilesional (*shunt*). El perfil superior del MRTC es complejo; las curvas del hígado sano están en el centro de la gráfica, las de la lesión en la región más inferior de la misma y las del tejido adyacente son las más superiores.

En algunos hemangiomas hepáticos, como se ha comentado con anterioridad, se pueden evidenciar nódulos periféricos con diferente velocidad de captación del contraste. Los perfiles superiores de los MRTC de estas lesiones también son complejos, con curvas que muestran patrones de captación diferentes. En estos casos se eligieron las curvas que se consideraron más representativas del comportamiento dinámico global de la tumoración. Si se quiere analizar de manera más precisa las diferentes velocidades de captación que presentan los nódulos de los hemangiomas, se puede recurrir al empleo de las curvas de intensidad/tiempo con ROI múltiples. En el ejemplo siguiente (Fig.57) se muestra un hemangioma con los típicos nódulos periféricos de captación del contraste y velocidades diferentes en cada uno de ellos.

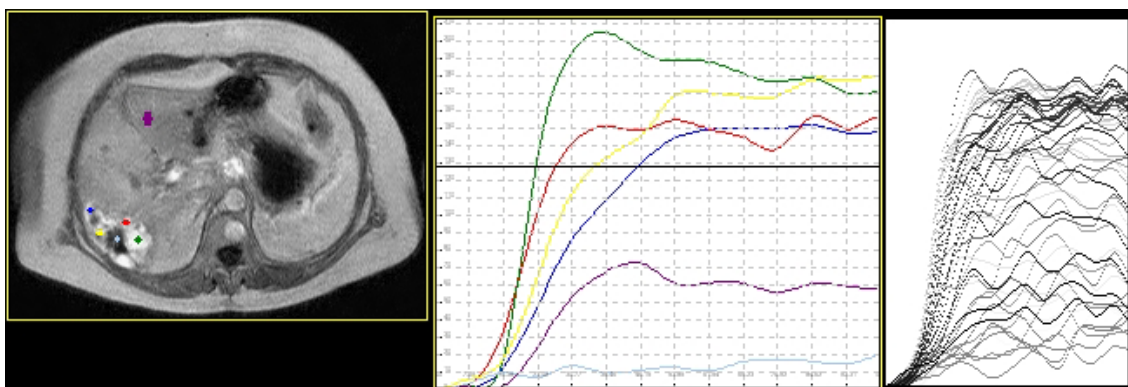


Figura 57. Hemangioma hepático: ROI múltiple y perfil superior del MRTC.

Las distintas zonas de la lesión captan con patrones diferentes. Las curvas de intensidad/tiempo muestran captaciones de ascenso rápido y lavado lento (verde), marcada y progresiva (amarilla), marcada y persistente (roja y azul oscura) y muy lenta y progresiva (azul claro). La curva violeta representa la captación del hígado sano. El perfil superior del MRTC es muy complejo, entremezclándose los diferentes patrones de captación del contraste.

Otro de los patrones de captación del contraste que hay que resaltar, debido a su elevada prevalencia en la serie, es el tipo lento y progresivo. El mayor número de discordancias observadas ocurría en lesiones que mostraban dicho patrón en el análisis visual, pero que en el perfil superior del MRTC presentaban criterios de captación muy lenta y progresiva. En todos estos casos se apreciaban algunos puntos tumorales que captaban tenuemente en la imagen de perfusión predominantemente portal pero, la mayor parte de la lesión presentaba captación en la fase tardía. Por esta razón, las curvas de captación del contraste eran fundamentalmente de baja velocidad, apareciendo muy por debajo de las del parénquima periférico.

La secuencia dinámica utilizada en este trabajo se caracteriza por una alta resolución temporal, permitiendo identificar los cambios que se producen en una única sección del hígado que incluye la región más representativa del tumor a estudiar, por lo general su diámetro mayor, tras la administración intravenosa en bolo de un contraste extracelular. El estudio del comportamiento dinámico de los diferentes tumores hepáticos analizados nos ha permitido aumentar el conocimiento que teníamos de ellos. Las características de la biodistribución del contraste en los tumores hepáticos aumentan considerablemente la confianza en el diagnóstico. Estas secuencias no se utilizan para detectar un mayor número

de lesiones, sino para mejorar la caracterización de las mismas. El tratamiento digital de las 15 imágenes que componen la secuencia dinámica ayuda a resumir en pocas imágenes toda la información que contienen. La evaluación de los mapas de reconstrucción temporal de captación y de velocidad, así como del perfil superior del MRTC, simplifican el estudio del comportamiento dinámico de las lesiones focales hepáticas, excluyendo los otros elementos anatómicos que pueden distraer nuestra atención.

Las características de la intensidad y la morfología de la captación, así como de su velocidad, permiten caracterizar las diferentes lesiones focales hepáticas. Aunque existen lesiones diferentes que muestran patrones de captación idénticos, la valoración conjunta de los datos que aportan dichos mapas ayuda a diferenciarlas con cierta precisión. La obtención del perfil superior del MRTC es de suma utilidad, ya que en una sola imagen se resume toda la información esencial de la captación del contraste del tumor analizado y del parénquima hepático adyacente. Esta gráfica aporta el conocimiento de la magnitud, velocidad y evolución en el tiempo de la captación del contraste intravenoso extracelular. Al carecer de información morfológica, el uso complementario del mapa de reconstrucción temporal de captación ayuda a acotar los posibles diagnósticos. Además de permitir aproximarnos con exactitud al diagnóstico histológico de las lesiones hepáticas más frecuentes, la información de las imágenes digitales analizadas permite conocer comportamientos dinámicos infrecuentes. Igualmente, su uso es recomendable si existen dificultades al analizar visualmente las características de captación del contraste de un determinado tumor, como hemos visto con los hepatocarcinomas hiperintensos en las imágenes potenciadas en T1. Gracias a los datos del tratamiento digital de la secuencia dinámica puede explicarse el comportamiento dinámico de determinadas lesiones, así como conocer la influencia que la captación del contraste del hígado adyacente tiene en la valoración de la perfusión de los tumores hepáticos.

En el estudio de las lesiones focales hepáticas con RM, la secuencia óptima sería aquella que permitiera identificar y caracterizar con exactitud los diferentes

tumores hepáticos. Obviamente, para este cometido son preferibles las secuencias multicorte tras la administración de contraste intravenoso extracelular. Pero, ¿en qué fases de la perfusión hepática hay que obtener las imágenes? Como hemos ido comentando, hay variaciones entre los autores, pero en general, para un estudio estándar dinámico de RM las fases aconsejadas serían la obtención de imágenes previa a la administración del agente de contraste, una adquisición en la fase de perfusión predominantemente arterial, otra adquisición en la fase de perfusión predominantemente portal y una última adquisición tardía, en la fase intersticial. Aunque, existen variaciones entre los pacientes, ya sea por su diferente gasto cardíaco o por la presencia de hipertensión portal, entre otras, estas fases ocurren aproximadamente a los 20-40 segundos (arterial), 60 segundos (portal) y a partir de los 90 segundos (intersticial). A pesar de que la secuencia dinámica que utilizamos era de un solo corte, para evaluar la utilidad de las fases de perfusión mencionadas escogimos 4 imágenes representativas de las mismas (primera imagen sin contraste, imagen con criterios de perfusión arterial, imagen con criterios de perfusión portal y última imagen de la secuencia dinámica, a los 5 minutos). Con esta metodología se puede evaluar la utilidad de la capacidad de esas 4 fases para la caracterización de las lesiones focales hepáticas. Como hemos visto, los resultados obtenidos al evaluar el comportamiento dinámico de los tumores hepáticos de nuestra serie son equiparables entre ambos métodos. Es decir, que el uso de secuencias multicorte con una adquisición previa a la administración del contraste intravenoso extracelular y tres adquisiciones posteriores (fase arterial: 20-40 segundos, fase portal: 60 segundos y fase tardía: 5 minutos) sería suficiente, en la mayor parte de casos, para la caracterización de las lesiones focales hepáticas al estudiar las características de intensidad, morfología y velocidad de la captación del contraste.

La necesidad de detectar y caracterizar mayor número de tumores hepáticos con RM ha promovido el desarrollo de nuevos medios de contraste. Como se ha mencionado en la introducción (punto 1.2), los contrastes tejido-específicos mejoran la detección de las lesiones focales hepáticas. El Mn-DPDP Teslascan[®], Amersham-Health) es un medio de contraste específico del sistema

hepatobiliar, sin distribución en el espacio intersticial. Esta característica la comparte con los medios de contraste específicos del sistema retículo endotelial, careciendo de utilidad para la caracterización tumoral mediante el estudio hemodinámico de la perfusión hepática¹⁸⁴. El Mn-DPDP posibilita una mayor detección de lesiones no hepatocelulares, ya que la ausencia de captación en éstas conlleva una marcada diferencia de contraste con respecto al hígado adyacente, que aparece hiperintenso cuando se utilizan secuencias potenciadas en T1. Por el contrario, en las lesiones de origen hepatocelular la relación entre la intensidad de señal de la lesión focal y la del hígado disminuye, dificultando su visualización. La mayor desventaja del Mn-DPDP es que su captación se produce tanto en las lesiones hepatocelulares benignas como en las malignas, limitando su diferenciación¹⁸⁵.

La mayoría de las lesiones focales hepáticas, especialmente las malignas, carecen de células de Kupffer en cantidades significativas o de capacidad para incorporar partículas de óxido de hierro. Tras la inyección de SPIO (p.ej.: Endorem[®], Guerbet) el oscurecimiento del parénquima hepático normal que rodea a los tumores hepáticos aumenta la relación contraste/ruido de estas lesiones, apareciendo hiperintensas en las imágenes potenciadas en DP y T2. Estos medios de contraste han sido diseñados especialmente para mejorar la detección de metástasis hepáticas en pacientes oncológicos. Su utilización conlleva la detección de lesiones de pequeño tamaño que pueden no visualizarse sin contraste, por lo que tienen gran impacto en el manejo terapéutico de estos pacientes⁷³.

Los contrastes tejido-específicos también se utilizan para la caracterización de los tumores hepáticos. Gracias a los estudios de seguridad y al desarrollo de nuevos agentes de contraste, tanto el Mn-DPDP como un nuevo SPIO (Ferucarbotran; Resovist[®], Schering), pueden administrarse en forma de bolo. Asimismo, en la fase de perfusión se puede utilizar el efecto T1 de los agentes SPIO, facilitando el diagnóstico en caso de hemangiomas hepáticos¹⁸⁶. Los medios de contraste basados en partículas de óxido de hierro ultrapequeñas (USPIO; AMI-227) son, asimismo, útiles en las secuencias con potenciación T1,

apareciendo captación en el tejido hepático, en las estructuras vasculares y en los hemangiomas. Tras su administración, los hemangiomas son hiperintensos en T1 y pierden intensidad de señal en T2, diferenciándose de las metástasis hepáticas que aparecen con idéntica intensidad de señal en ambas potenciaciones¹⁸⁷.

Ante la falta de especificidad de los medios de contraste extracelulares y la dificultad para demostrar las características de la biodistribución del contraste en los tumores hepáticos de los agentes tejido-específicos, se han creado otros medios de contraste que combinan las características de los anteriores. Estos contrastes mixtos poseen las propiedades de los agentes extracelulares, ya que están basados en un quelato de Gd, permitiendo la caracterización lesional por medio de estudios de perfusión con RM dinámica, y de los hepatoespecíficos, aumentando la intensidad del parénquima hepático en fases tardías. Estos compuestos se distribuyen inicialmente en el compartimiento vascular-intersticial, de manera similar a los medios de contraste extracelulares convencionales. Tras esta fase, una fracción de la dosis inyectada es captada por los hepatocitos. Por lo tanto, con estos medios de contraste se aumenta la detección y la caracterización tumoral. En la fase tardía no solo mejoran la detección de las lesiones hepáticas, sino que pueden contribuir a la caracterización de las mismas, particularmente en aquellas lesiones con patrones de captación de contraste atípicos en el estudio dinámico^{188,189}. Asimismo, en la fase hepatobiliar permiten mejorar, de forma estadísticamente significativa, la detección de metástasis, hepatocarcinomas y hemangiomas, comparado con las imágenes sin contraste y con Gd extracelular⁷¹. La utilidad en la práctica usual de estos contrastes está por demostrarse todavía.

Algunos autores combinan, en una misma exploración, el uso de medios de contraste tejido-específico con agentes extracelulares, con el fin de potenciar las características de detección y caracterización tumoral de ambos. Esta administración secuencial se puede hacer tanto con Mn-DPDP y un quelato de Gd como con SPIO y un quelato de Gd^{190,191}. La utilización secuencial de Mn-DPDP y quelato de Gd extracelular en una misma exploración de RM es

técnicamente posible y no muestra interacciones negativas, clínicamente significativas, entre ambos agentes. Aunque la experiencia es escasa, parece que la unión de ambos agentes puede ayudar a mejorar la detección de lesiones hepáticas en pacientes en los que se sospecha la presencia de metástasis y son candidatos potenciales a un tratamiento quirúrgico. La optimización en la detección de metástasis hepáticas, especialmente en pacientes con cáncer colorrectal, tiene una importancia crucial en la elección del tratamiento más apropiado, incluyendo la resección quirúrgica o la ablación percutánea con radiofrecuencia. La existencia de lesiones hepáticas benignas en estos pacientes debe ser diagnosticada con la mayor especificidad, evitando la realización de pruebas agresivas. Una de las lesiones a tener en cuenta en este contexto es la hiperplasia nodular focal. Como hemos visto en nuestro trabajo y en las experiencias de otros autores, estas lesiones presentan un patrón de captación del contraste hipervascolar, debiendo diferenciarlas de otros tumores con un comportamiento dinámico similar, como las metástasis hipervasculares. Una de las indicaciones del uso secuencial de quelato de Gd extracelular y Mn-DPDP sería en aquellos casos en los que las características hemodinámicas en la secuencia dinámica con quelato de Gd no fueran las típicas de una HNF. A diferencia de las metástasis, la HNF muestra aumento de su intensidad de señal tras la administración de Mn-DPDP. Una rara excepción son las metástasis hipervasculares de los tumores de las células de los islotes, que pueden acumular Mn-DPDP. Aún no se han estudiado, con un número de casos significativo, las lesiones diferentes a la HNF que aparecen hiperintensas en las imágenes tardías con ambos contrastes (quelato de Gd extracelular y Mn-DPDP). El análisis estará dificultado, ya que este aumento de intensidad podría ser debido a uno de los dos o a ambos.

La administración secuencial de SPIO y un quelato de Gd extracelular combina la sensibilidad del SPIO para la detección de lesiones con la especificidad de las imágenes dinámicas con Gd para su caracterización. Las propiedades magnéticas diferentes de SPIO y Gd producen un aumento sinérgico del contraste entre el tejido hepático hipointenso (SPIO) y la hiperintensidad de señal de las lesiones que captan contraste (Gd).

Consecuentemente, mejora la detección de tumores hepáticos hipervasculares. Estas características hacen que su uso combinado sea de especial interés en pacientes con hepatopatía crónica, para la detección de hepatocarcinomas y su diferenciación con lesiones displásicas¹⁹². Por el contrario, hay otros autores que han mostrado unos resultados diferentes al valorar la sensibilidad en la detección de lesiones, significando que con la combinación de ambos agentes se detectan menor número de lesiones que con el uso aislado de SPIO¹⁹³.

El uso combinado de agentes de contraste implica un aumento del coste de la exploración, tanto monetario como del tiempo del estudio, por lo que su uso debería reservarse para aquellos pacientes en los que hubiera dudas razonables en la RM convencional y que implicara un posible cambio en la decisión terapéutica. Fundamentalmente, los contextos clínicos más apropiados serían dos: pacientes con carcinoma colorrectal y sospecha de metástasis hepáticas, potencialmente tratables con intención curativa, y pacientes con hepatopatía crónica y lesiones focales hepáticas, susceptibles de tratamiento percutáneo o trasplante hepático.

La búsqueda de nuevos medios de contraste para el diagnóstico por RM se centra en el desarrollo de agentes de contraste cada vez más específicos, denominados de alta eficacia^{194,195}. Las líneas de investigación actuales estudian la síntesis de agentes de contraste para la monitorización no invasiva de la expresión génica, transgénica y de la actividad enzimática in vivo. Siguiendo el principio de no invasividad de la RM, se están sintetizando compuestos (moléculas “inteligentes”) que permiten obtener mapas del pH extracelular (pH_e) en tumores. De esta forma, se puede relacionar la información del pH_e con el metabolismo de la región estudiada, ayudando a la diferenciación entre tejido benigno y maligno. Los objetivos de estos contrastes son evitar biopsias innecesarias, diferenciar los diferentes grados de malignidad dentro de un mismo tumor y monitorizar la eficacia de los tratamientos, como la quimioterapia o la radioterapia, entre otros.

La utilización de medios de contraste extracelulares basados en el Gd, con adquisiciones dinámicas, es la manera predominante de realizar estudios seriados de captación del contraste del hígado con resonancia magnética. No obstante, el creciente uso de medios de contraste específicos puede mejorar la sensibilidad y especificidad de los estudios de RM en la identificación y caracterización de las lesiones focales hepáticas. A medida que se vaya adquiriendo experiencia con estos agentes se reconocerán nuevos patrones de captación y emergerán nuevas combinaciones de estrategias de imagen. Es predecible que la utilización de todos estos agentes, asociado a la mejora de las características técnicas de los equipos de RM, reduzcan la necesidad de practicar biopsias para el diagnóstico de las lesiones focales hepáticas y permitan medios no invasivos para diferenciar a los pacientes con neoplasias hepáticas.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES.

1. El análisis visual del comportamiento dinámico de las lesiones focales hepáticas con sólo 4 momentos (fase sin contraste, fase de perfusión predominantemente arterial, fase de perfusión predominantemente portal y fase intersticial tardía) de una secuencia dinámica de resonancia magnética, tras la administración intravenosa de un quelato de gadolinio, permite, en la mayoría de las ocasiones, su caracterización histológica.

2. La valoración del mapa de reconstrucción temporal de captación, obtenido a partir de las imágenes de una secuencia dinámica de resonancia magnética con alta resolución temporal, refleja la biodistribución del contraste intravenoso extracelular en los tumores hepáticos, aportando información sobre la intensidad y la morfología de la captación del contraste.

3. Las características de la intensidad y de la morfología de la captación del contraste en las lesiones focales hepáticas estudiadas con el mapa de reconstrucción temporal de captación, se correlacionan con los diferentes grupos histológicos.

4. El mapa de reconstrucción temporal de velocidad, generado digitalmente con las imágenes que componen la secuencia dinámica de resonancia magnética de alta resolución temporal, proporciona las características de la velocidad de la captación del contraste en los tumores hepáticos.

5. La velocidad de captación del contraste de las lesiones focales hepáticas, analizada con el mapa de reconstrucción temporal de velocidad, no permite por sí sola catalogarlas por grupos histológicos, pero aporta una valiosa información para complementar los datos obtenidos con el mapa de reconstrucción temporal de captación, aumentando la confianza en la caracterización tumoral.

6. El perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación representa gráficamente el tipo de captación de los tumores hepáticos, estudiados con técnica de alta resolución temporal de resonancia magnética dinámica.

7. Los patrones de captación obtenidos con el perfil superior del mapa de reconstrucción temporal de captación permiten agrupar los distintos grupos histológicos de tumores hepáticos.

8. Los resultados obtenidos al estudiar el comportamiento dinámico de las lesiones focales hepáticas con resonancia magnética con sólo 4 momentos temporales (sin contraste, fase de perfusión predominantemente arterial, fase de perfusión predominantemente portal y fase intersticial tardía) son equiparables a los obtenidos con el análisis de las imágenes generadas digitalmente (MRTC, MRTV y perfil superior del MRTC) de una secuencia dinámica de alta resolución temporal, compuesta por 15 imágenes, adquiridas cada 20 segundos.

9. Las diferencias más significativas en la valoración de la perfusión de las lesiones focales hepáticas entre el análisis visual y digital se encontraron en la evaluación de los hepatocarcinomas hiperintensos, en el tipo de captación de ascenso rápido y lavado lento, y en las lesiones con captación heterogénea o de predominio periférico. En los dos primeros casos el análisis digital permitió una evaluación mejor, mientras que en el último la valoración visual fue más precisa.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Mitchell DG. Focal hepatic lesions: the continuing search for the optimal MR imaging pulse séquence(s). *Radiology* 1994; 193: 17-18.
- ² Stark DD, Wittenberg J, Edelman RR, Middleton MS, Saini S, Butch RJ, et al. Detection of hepatic metastases: analysis of pulse sequence performance in MR imaging. *Radiology* 1986; 159: 365-370.
- ³ Foley WD, Kneeland JB, Cates JD, Kellman GM, Lawson TL, Middleton WD, et al. Contrast optimization for the detection of focal hepatic lesions by MR imaging at 1.5 T. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 1155-1160.
- ⁴ Saini S, Li W, Wallner B, Hahn PF, Edelman RR. MR imaging of liver metastases at 1.5 T: similar contrast discrimination with T1- and T2-weighted pulse sequences. *Radiology* 1991; 181:449-453.
- ⁵ Semelka RC, Simm FC, Recht M, Deimling M, Lenz G, Laub GA. T1-weighted sequences for MR imaging of the liver: comparison of three techniques for single-breath, whole-volume acquisition at 1.0 and 1.5 T. *Radiology* 1991; 180: 629-635.
- ⁶ de Lange EE, Mugler JP 3rd, Bertolina JA, Gay SB, Janus CL, Brookeman JR. Magnetization prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) MR imaging of the liver: comparison with spin-echo imaging. *Magn Reson Imaging* 1991; 9: 469-476.
- ⁷ Paling MR, Abbitt PL, Mugler JP, Brookeman JR. Liver metastases: optimization of MR imaging pulse sequences at 1.0 T. *Radiology* 1988; 167: 695-699.
- ⁸ Low RN, Francis IR, Sigesti JS, Foo TK. Abdominal MR imaging: comparison of T2-weighted fast and conventional spin-echo, and contrast-enhanced fast multiplanar spoiled gradient-recalled imaging. *Radiology* 1993; 186: 803-811.
- ⁹ Outwater EK, Mitchell DG, Vinitzki S. Abdominal MR imaging: evaluation of a fast spin-echo sequence. *Radiology* 1994; 190: 425-429.
- ¹⁰ Semelka RC, Shoenuit JP, Kroeker RM. T2-weighted MR imaging of focal hepatic lesions: comparison of various RARE and fat-suppressed spin-echo sequences. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 323-327.
- ¹¹ Semelka RC, Hricak H, Bis KG, Werthmuller WC, Higgins CB. Liver lesion detection: comparison between excitation-spoiling fat suppression and regular spin-echo at 1.5T. *Abdom Imaging* 1993; 18: 56-60.
- ¹² Catasca JV, Mirowitz SA. T2-weighted MR imaging of the abdomen: fast spin-echo vs conventional spin-echo sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 61-67.
- ¹³ Lu DS, Saini S, Hahn PF, Goldberg M, Lee MJ, Weissleder R, et al. T2-weighted MR imaging of the upper part of the abdomen: should fat suppression be used routinely? *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 1095-1100.
- ¹⁴ de Lange EE, Mugler JP 3rd, Bosworth JE, DeAngelis GA, Gay SB, Hurt NS. MR imaging of the liver: breath-hold T1-weighted MP-GRE compared with conventional T2-weighted SE imaging--lesion detection, localization, and characterization. *Radiology* 1994; 190: 727-736.
- ¹⁵ Henkelman RM, Hardy P, Poon PY, Bronskill MJ. Optimal pulse sequence for imaging hepatic metastases. *Radiology* 1986; 161: 727-734.
- ¹⁶ Semelka RC, Shoenuit JP, Kroeker MA, Greenberg HM, Simm FC, Minuk GY, et al. Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fat-suppressed, FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1992; 184: 687-694.
- ¹⁷ Frahm J, Haase A, Matthaei D. Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASH technique. *Magn Reson Med* 1986; 3 : 321-327.
- ¹⁸ Edelman RR, Hahn PF, Buxton R, Wittenberg J, Ferrucci JT, Saini S, et al. Rapid MR imaging with suspended respiration: clinical application in the liver. *Radiology* 1986; 161: 125-131.
- ¹⁹ Edelman RR, Wallner B, Singer A, Atkinson DJ, Saini S. Segmented turboFLASH: method for breath-hold MR imaging of the liver with flexible contrast. *Radiology* 1990; 177: 515-521.
- ²⁰ Mitchell DG, Vinitzki S, Burk DL Jr, Levy DW, Rifkin MD. Motion artifact reduction in MR imaging of the abdomen: gradient moment nulling versus respiratory-sorted phase encoding. *Radiology* 1988; 169: 155-160.
- ²¹ Listerud J, Einstein S, Outwater E, Kressel HY. First principles of fast spin echo. *Magn Reson Q* 1992; 8: 199-244.
- ²² Hennig J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med* 1986; 3: 823-833.

-
- ²³ Siewert B, Muller MF, Foley M, Wielopolski PA, Finn JP. Fast MR imaging of the liver: quantitative comparison of techniques. *Radiology* 1994; 193: 37-42.
- ²⁴ Giovagnoni A, Paci E, Valeri G, Ercolani P, Gesuita R, Carle F, et al. MRI in characterization of focal liver lesions: comparison of T2 weighting by conventional spin-echo and turbo spin-echo sequences. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6:589-595.
- ²⁵ Pearlman JD, Edelman RR. Ultrafast magnetic resonance imaging. Segmented turboflash, echo-planar, and real-time nuclear magnetic resonance. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 593-612.
- ²⁶ Butts K, Riederer SJ, Ehman RL, Felmlee JP, Grimm RC. Echo-planar imaging of the liver with a standard MR imaging system. *Radiology* 1993; 189: 259-264.
- ²⁷ Van Hoe L, Bosmans H, Aerts P, Baert AL, Fevery J, Kiefer B, et al. Focal liver lesions: fast T2-weighted MR imaging with half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement. *Radiology* 1996; 201: 817-823.
- ²⁸ Ohtomo K, Yoshikawa K, Itai Y, Kokubo T, Yashiro N, Iio M. Dynamic MRI of hepatic tumors using gadolinium-DTPA--preliminary results. *Radiat Med* 1986; 4(2): 51-53.
- ²⁹ Mano I, Yoshida H, Nakabayashi K, Yashiro N, Iio M. Fast spin echo imaging with suspended respiration: gadolinium enhanced MR imaging of liver tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11(1):73-80.
- ³⁰ Ohtomo K, Itai Y, Yoshikawa K, Kokubo T, Yashiro N, Iio M, et al. Hepatic tumors : dynamic MR imaging. *Radiology* 1987; 163: 27-31.
- ³¹ Ohtomo K, Itai Y, Yoshikawa K, Kokubo T, Yashiro N, Iio M. Hepatic haemangioma: dynamic MRI using gadolinium-DTPA. *Eur J Radiol* 1987; 7(4): 257-259.
- ³² Yoshida H, Itai Y, Ohtomo K, Kokubo T, Minami M, Yashiro N. Small hepatocellular carcinoma and cavernous hemangioma: differentiation with dynamic FLASH MR imaging with Gd-DTPA. *Radiology* 1989; 171: 339-342.
- ³³ Murakami T, Mitani T, Nakamura H, Hori S, Marukawa T, Nakanishi K, et al. Differentiation between hepatoma and hemangioma with inversión-recovery snapshot FLASH MRI and Gd-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 198-205.
- ³⁴ Ito K, Choji T, Nakada T, Nakanishi T, Kurokawa F, Okita K. Multislice dynamic MRI of hepatic tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(3): 390-396.
- ³⁵ Ward J, Baudouin CJ, Ridgway JP, Robinson PJ. Magnetic resonance imaging in the detection of focal liver lesions: comparison of dynamic contrast-enhanced TurboFLASH and T2 weighted spin echo images. *Br J Radiol* 1995; 68(809): 463-470.
- ³⁶ Brasch RC. Rationale and applications for macromolecular Gd-based contrast agents. *Magn Reson Med* 1991; 22: 282-287.
- ³⁷ Van Dijk P, Sijens PE, Schmitz PI, Oudkerk M. Gd-enhanced MR imaging of brain metastases: contrast as a function of dose and lesion size. *Magn Reson Imaging* 1997; 15(5): 535-541.
- ³⁸ Speck O, Chang L, DeSilva NM, Ernst T. Perfusion MRI of the human brain with dynamic susceptibility contrast: gradient-echo versus spin-echo techniques. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12(3): 381-387.
- ³⁹ Filippi M, Rovaris M, Capra R, Gasperini C, Yousry TA, Sormani MP et al. A multi-centre longitudinal study comparing the sensitivity of monthly MRI after standard and triple dose gadolinium-DTPA for monitoring disease activity in multiple sclerosis. Implications for phase II clinical trials. *Brain* 1998; 121: 2011-2020.
- ⁴⁰ Rovaris M, Rodegher M, Comi G, Filippi M. Correlation between MRI and short-term clinical activity in multiple sclerosis: comparison between standard- and triple-dose Gd-enhanced MRI. *Eur Neurol* 1999; 41(3): 123-127.
- ⁴¹ Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(3): 477-484.
- ⁴² Goldstein HA, Kashanian FK, Blumetti RF, Holyoak WL, Hugo FP, Blumenfeld DM. Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in U.S. clinical trials. *Radiology* 1990; 174: 17-23.
- ⁴³ Weiss KL. Severe anaphylactoid reaction after iv Gd-DTPA. *Magn Reson Imaging* 1990; 8: 817-818.
- ⁴⁴ Tardy B, Guy C, Barral G, Page Y, Ollagnier M, Bertrand JC. Anaphylactic shock induced by intravenous gadopentetate dimeglumine. *Lancet North Am Ed* 1992; 339: 494.
- ⁴⁵ Omohundro JE, Elderbrook MK, Ringer TV. Laryngospasm after administration of gadopentetate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging* 1992; 2: 729-730.
- ⁴⁶ Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998; 5(7): 491-502.

-
- ⁴⁷ Eldevik OP, Brunberg JA. Gadopentetate dimeglumine-enhanced MR of the brain: clinical utility and safety in patients younger than two years of age. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:1001-1008.
- ⁴⁸ Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W. Pharmacokinetics of GdPTPA/Dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984; 16: 167-172.
- ⁴⁹ Niendorf HP. Tolerance and safety of Gd-DTPA in 7000 patients: a review. *Diagn Imaging* 1988; 6 (suppl): 16-17.
- ⁵⁰ Niendorf HP, Dinger JC, Hausteijn J, Cornelius I, Alhassan A, Clauß W. Tolerance data of Gd-DTPA: a review. *Eur J Radiol* 1991; 13: 15-20.
- ⁵¹ Lackner K, Krahe TH, Götz R, Hausteijn J. The dialysability of Gd-DTPA. En: Bydder G, Félix R, Bücheler E, et al eds. *Contrast Media in MRI*. Bussum: Medicom Europe 1990, 321-326.
- ⁵² Kashanian FK, Goldstein HA, Blumetti RF, Holyoak WL, Hugo FP, Dolker M. Rapid injection of gadopentetate dimeglumine: absence of side effects in normal volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 853-856.
- ⁵³ Van Wagoner M, Worah D. Gadodiamide injection. First human experience with the nonionic magnetic resonance imaging enhancement agent. *Invest Radiol* 1993;28 Suppl 1: S44-48.
- ⁵⁴ Sze G, Brant-Zawadzki M, Houghton VM, Maravilla KR, McNamara MT, Kumar AJ, et al. Multicenter study of gadodiamide injection as a contrast agent in MR imaging of the brain and spine. *Radiology* 1991; 181(3): 693-699.
- ⁵⁵ Hanquinet S, Christophe C, Greef DD, Gordon P, Perlmutter N. Clinical evaluation of gadodiamide injection in paediatric MR imaging. *Pediatr Radiol* 1996; 26(11): 806-810.
- ⁵⁶ Lundby B, Gordon P, Hugo F. MRI in children given gadodiamide injection: safety and efficacy in CNS and body indications. *Eur J Radiol* 1996; 23(3): 190-196.
- ⁵⁷ Martí-Bonmatí L, Vega T, Benito C, Muñoz A, Niewel M, Menor F, et al. Safety and efficacy of Omniscan (gadodiamide injection) at 0.1 mmol/kg for MRI in infants younger than 6 months of age: phase III open multicenter study. *Invest Radiol* 2000; 35(2): 141-147.
- ⁵⁸ Aslanian V, Lemaigen H, Bunouf P, Svaland MG, Borseth A, Lundby B. Evaluation of the clinical safety of gadodiamide injection, a new nonionic MRI contrast medium for the central nervous system: a European perspective. *Neuroradiology* 1996; 38(6): 537-541.
- ⁵⁹ Ekholm S, Jonsson E, Sandvik L, Fagerlund M, Holtas S, Isberg B et al. Tolerance and efficacy of Omniscan (gadodiamide injection) in MR imaging of the central nervous system. *Acta Radiol* 1996; 37(2): 223-228.
- ⁶⁰ VanWagoner M, O'Toole M, Worah D, Leese PT, Quay SC. A phase I clinical trial with gadodiamide injection, a nonionic magnetic resonance imaging enhancement agent. *Invest Radiol* 1991; 26(11): 980-986.
- ⁶¹ Harpur ES, Worah D, Hals PA, Holtz E, Furuham K, Nomura H. Preclinical safety assessment and pharmacokinetics of gadodiamide injection, a new magnetic resonance imaging contrast agent. *Invest Radiol* 1993; 28 Suppl 1: S28-43.
- ⁶² Thorstensen O, Isberg B, Jorulf H, Westman L, Svahn U, Venizelos N. MnDPDP enhancement in rabbit liver after intravenous bolus injection and slow infusion. *Acta Radiol* 1997; 38: 717-723.
- ⁶³ Wang C, Gordon PB, Hustvedt SO, Grant D, Sterud AT, Martinsen I, et al. MR imaging properties and pharmacokinetics of MnDPDP in healthy volunteers. *Acta Radiol* 1997; 38: 665-676.
- ⁶⁴ Costa S, Martí-Bonmatí L, Torregrosa A, Delgado F. Estudios hepáticos con RM tras la administración de Teslascan® en bolo. *Radiología* 2003; 45: 19-25.
- ⁶⁵ Rofsky NM, Weinreb JC, Bernardino ME, Young SW, Lee JK, Noz ME. Hepatocellular tumors: characterization with Mn-DPDP-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993; 188: 53-59.
- ⁶⁶ Murakami T, Baron RL, Federle MP, Peterson MS, Oliver JH 3rd, Davis PL, et al. Cirrhosis of the liver: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 1996; 198: 567-572.
- ⁶⁷ Murakami T, Baron RL, Peterson MS, Oliver JH 3rd, Davis PL, Confer SR, et al. Hepatocellular carcinoma: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 1996; 200: 69-77.
- ⁶⁸ Vogl TJ, Pegios W, McMahon C, Balzer J, Waitzinger J, Pirovano G, et al. Gadobenate dimeglumine--a new contrast agent for MR imaging: preliminary evaluation in healthy volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 887-892.
- ⁶⁹ Schima W, Petersein J, Hahn PF, Harisinghani M, Halpern E, Saini S. Contrast-enhanced MR imaging of the liver: comparison between Gd-BOPTA and Mangafodipir. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 130-135.
- ⁷⁰ Hamm B, Staks T, Muhler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 785-792.

-
- ⁷¹ Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, Schellenbeck M, Schumacher G, Balzer T, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996; 200: 59-67.
- ⁷² Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Daldrup HE, Tombach B, et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996; 199: 177-183.
- ⁷³ Ros PR, Freeny PC, Harms SE, Seltzer SE, Davis PL, Chan TW, et al. Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *Radiology* 1995; 196: 481-488.
- ⁷⁴ Chachuat A, Bonnemain B. European clinical experience with Endorem. A new contrast agent for liver MRI in 1000 patients. *Radiologie* 1995; 35 (11 Suppl 2): S274-276.
- ⁷⁵ Kehagias DT, Gouliamos AD, Smyrniotis V, Vlahos LJ. Diagnostic efficacy and safety of MRI of the liver with superparamagnetic iron oxide particles (SH U 555 A). *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 595-601.
- ⁷⁶ Ohashi I, Ina H, Gomi N, Himeno Y, Okada Y, Hanafusa K, et al. Hepatic pseudolesion in the left lobe around the falciform ligament at helical CT. *Radiology* 1995; 196: 245-249.
- ⁷⁷ Bookstein JJ, Cho KJ, Davis GB, Dail D. Arterioportal communications: observations and hypotheses concerning transsinusoidal and transvasal types. *Radiology* 1982; 142: 581-590.
- ⁷⁸ Ternberg JL, Butcher HR Jr. Blood-flow relation between hepatic artery and portal vein. *Science* 1965; 150: 1030-1031.
- ⁷⁹ Itai Y, Moss AA, Goldberg HI. Transient hepatic attenuation difference of lobar or segmental distribution detected by dynamic computed tomography. *Radiology* 1982; 144: 835-839.
- ⁸⁰ Itai Y, Matsui O. Blood flow and liver imaging. *Radiology* 1997; 202: 306-314.
- ⁸¹ Itai Y, Murata S, Kurosaki Y. Straight border sign of the liver: spectrum of CT appearances and causes. *Radiographics* 1995; 15: 1089-1102.
- ⁸² Mathieu D, Vasile N, Dibie C, Grenier P. Portal cavernoma: dynamic CT features and transient differences in hepatic attenuation. *Radiology* 1985; 154: 743-748.
- ⁸³ Marchal GJ, Pylyser K, Tshibwabwa-Tumba EA, Verbeken EK, Oyen RH, Baert AL, et al. Anechoic halo in solid liver tumors: sonographic, microangiographic, and histologic correlation. *Radiology* 1985; 156: 479-483.
- ⁸⁴ Itai Y, Ohtomo K, Kokubo T, Yamauchi T, Minami M, Yashiro N, et al. CT of hepatic masses: significance of prolonged and delayed enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146: 729-733.
- ⁸⁵ Araki T, Itai Y, Furui S, Tasaka A. Dynamic CT densitometry of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 135: 1037-1043.
- ⁸⁶ Mahfouz AE, Hamm B, Wolf KJ. Peripheral washout: a sign of malignancy on dynamic gadolinium-enhanced MR images of focal liver lesions. *Radiology* 1994; 190: 49-52.
- ⁸⁷ Marchal G, Ni Y, Van Damme B, Van Hecke P, Michiels J, Yu J, et al. Role of contrast agent perfusion and of diffusion in the NMR signal enhancement of liver lesions. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 690-698.
- ⁸⁸ Ni Y, Marchal G, van Damme B, van Hecke P, Michiels J, Zhang X, et al. Magnetic resonance imaging, microangiography, and histology in a rat model of primary liver cancer. *Invest Radiol* 1992; 27: 689-697.
- ⁸⁹ Arai K, Matsui O, Takashima T, Ida M, Nishida Y. Focal spared areas in fatty liver caused by regional decreased portal flow. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 300-302.
- ⁹⁰ Giovagnoni A, Terilli F, Ercolani P, Paci E, Piga A. MR imaging of hepatic masses: diagnostic significance of wedge-shaped areas of increased signal intensity surrounding the lesion. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1093-1097.
- ⁹¹ Peterson MS, Baron RL, Dodd GD 3rd, Zajko AJ, Oliver JH 3rd, Miller WJ, et al. Hepatic parenchymal perfusion defects detected with CTAP: imaging-pathologic correlation. *Radiology* 1992; 185: 149-155.
- ⁹² Bluemke DA, Soyer P, Fishman EK. Nontumorous low-attenuation defects in the liver on helical CT during arterial portography: frequency, location, and appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 1141-1145.
- ⁹³ Freeny PC, Marks WM. Hepatic perfusion abnormalities during CT angiography: detection and interpretation. *Radiology* 1986; 159: 685-691.
- ⁹⁴ Itai Y, Hachiya J, Makita K, Ohtomo K, Kokubo T, Yamauchi T. Transient hepatic attenuation differences on dynamic computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 461-465.
- ⁹⁵ Mahfouz AE, Hamm B, Taupitz M, Wolf KJ. Hypervascular liver lesions: differentiation of focal nodular hyperplasia from malignant tumors with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993; 186: 133-138.

- ⁹⁶ Van Beers B, Demeure R, Pringot J, Defalque D, Geubel A, Gigot JF, et al. Dynamic spin-echo imaging with Gd-DTPA: value in the differentiation of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 515-519.
- ⁹⁷ Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, Bernardino ME, Luning M, Saini S, et al. Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* 1994; 190: 417-423.
- ⁹⁸ Yamashita Y, Hatanaka Y, Yamamoto H, Arakawa A, Matsukawa T, Miyazaki T, et al. Differential diagnosis of focal liver lesions: role of spin-echo and contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 1994; 193: 59-65.
- ⁹⁹ Marti-Bonmati L, Masia L, Torrijo C, Casillas C, Ferrer MD. Dynamic MR imaging of liver tumors: analysis with temporal reconstruction images. *Radiology* 1994; 193: 677-682.
- ¹⁰⁰ Pain JA, Karani J, Howard ER. Pre-operative radiological and clinical assessment of hepatic tumours--is biopsy necessary? *Clin Radiol* 1991; 44: 181-182.
- ¹⁰¹ Mortelet KJ, Ros PR. Cystic focal liver lesions in the adult: differential CT and MR imaging features. *Radiographics* 2001; 21(4): 895-910.
- ¹⁰² Marti-Bonmati L, Menor Serrano F. Complications of hepatic hydatid cysts: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance diagnosis. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 119-125.
- ¹⁰³ Shamsi K, de Schepper A. Medical imaging of focal liver lesions: a clinico-radiologic approach. Amsterdam (Holanda): Elsevier Science B.V.; 1994.
- ¹⁰⁴ von Sinner W, te Strake L, Clark D, Sharif H. MR imaging in hydatid disease. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 741-745.
- ¹⁰⁵ Shamsi K, Deckers F, De Schepper A. Unusual cystic liver lesions: a pictorial essay. *Eur J Radiol* 1993; 16: 79-84.
- ¹⁰⁶ Newlin N, Silver TM, Stuck KJ, Sandler MA. Ultrasonic features of pyogenic liver abscesses. *Radiology* 1981; 139: 155-159.
- ¹⁰⁷ Rubinson HA, Isikoff MB, Hill MC. Diagnostic imaging of hepatic abscesses: a retrospective analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 135: 735-745.
- ¹⁰⁸ Jeffrey RB Jr, Tolentino CS, Chang FC, Federle MP. CT of small pyogenic hepatic abscesses: the cluster sign. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 487-489.
- ¹⁰⁹ Balci NC, Semelka RC, Noone TC, Siegelman ES, de Beeck BO, Brown JJ, et al. Pyogenic hepatic abscesses: MRI findings on T1- and T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo images. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 285-290.
- ¹¹⁰ Tung GA, Vaccaro JP, Cronan JJ, Rogg JM. Cavernous hemangioma of the liver: pathologic correlation with high-field MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 1113-1137.
- ¹¹¹ Semelka RC, Brown ED, Ascher SM, Patt RH, Bagley AS, Li W, et al. Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology* 1994; 192: 401-406.
- ¹¹² Hanafusa K, Ohashi I, Himeno Y, Suzuki S, Shibuya H. Hepatic hemangioma: findings with two-phase CT. *Radiology* 1995; 196: 465-469.
- ¹¹³ Denys A, Arrive L, Servois V, Dubray B, Najmark D, Sibert A, et al. Hepatic tumors: detection and characterization at 1-T MR imaging enhanced with AMI-25. *Radiology* 1994; 193: 665-669.
- ¹¹⁴ Mungovan JA, Cronan JJ, Vaccaro J. Hepatic cavernous hemangiomas: lack of enlargement over time. *Radiology* 1994; 191: 111-113.
- ¹¹⁵ Keslar PJ, Buck JL, Selby DM. From the archives of the AFIP. Infantile hemangioendothelioma of the liver revisited. *Radiographics* 1993; 13: 657-670.
- ¹¹⁶ Marti-Bonmati L, Menor F, Vizcaino I, Vilar J. Lipoma of the liver: US, CT, and MRI appearance. *Gastrointest Radiol* 1989; 14: 155-157.
- ¹¹⁷ Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1441-1454.
- ¹¹⁸ Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; 5: 1194-1200.
- ¹¹⁹ Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Metreau JM, Meignan M, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatology* 1995; 22: 1674-1681.
- ¹²⁰ Carlson SK, Johnson CD, Bender CE, Welch TJ. CT of focal nodular hyperplasia of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 705-712.
- ¹²¹ Vilgrain V, Flejou JF, Arrive L, Belghiti J, Najmark D, Menu Y, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology* 1992; 184: 699-703.

- 122 Grandin C, Van Beers BE, Robert A, Gigot JF, Geubel A, Pringot J. Benign hepatocellular tumors: MRI after superparamagnetic iron oxide administration. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 412-418.
- 123 Casillas C, Martí-Bonmatí L, Galant J. Pseudotumoral presentation of nodular regenerative hyperplasia of the liver: imaging in five patients including MR imaging. *Eur Radiol* 1997; 7: 654-658.
- 124 Arrivé L, Fléjou JF, Vilgrain V, Belghiti J, Najmark D, Zins M, et al. Hepatic adenoma: MR findings in 51 pathologically proved lesions. *Radiology* 1994; 193: 507-512.
- 125 Paulson EK, McClellan JS, Washington K, Spritzer CE, Meyers WC, Baker ME. Hepatic adenoma: MR characteristics and correlation with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 113-116.
- 126 Belghiti J, Pateron D, Panis Y, Vilgrain V, Fléjou JF, Benhamou JP, et al. Resection of presumed benign liver tumours. *Br J Surg* 1993; 80: 380-383.
- 127 Ohtomo K, Baron RL, Dodd GD 3rd, Federle MP, Ohtomo Y, Confer SR. Confluent hepatic fibrosis in advanced cirrhosis: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1993; 189: 871-874.
- 128 Choi BI, Takayasu K, Han MC. Small hepatocellular carcinomas and associated nodular lesions of the liver: pathology, pathogenesis, and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 1177-1187.
- 129 Martí-Bonmatí L, Talens A, del Olmo J, de Val A, Serra MA, Rodrigo JM, et al. Chronic hepatitis and cirrhosis: evaluation by means of MR imaging with histologic correlation. *Radiology* 1993; 188: 37-43.
- 130 Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C, Mazzeo S, Di Coscio G. Percutaneous ethanol injection therapy of adenomatous hyperplastic nodules in cirrhotic liver disease. *Acta Radiol* 1994; 35: 138-142.
- 131 Sadek AG, Mitchell DG, Siegelman ES, Outwater EK, Matteucci T, Hann HW. Early hepatocellular carcinoma that develops within macroregenerative nodules: growth rate depicted at serial MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 753-756.
- 132 International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983-993.
- 133 Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, Ogata I, Nishiharu T, Urata J, et al. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology* 1996; 200: 79-84.
- 134 Martin J, Sentis M, Zidan A, Donoso L, Puig J, Falco J, et al. Fatty metamorphosis of hepatocellular carcinoma: detection with chemical shift gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 125-130.
- 135 Yamashita Y, Fan ZM, Yamamoto H, Matsukawa T, Arakawa A, Miyazaki T, et al. Sclerosing hepatocellular carcinoma: radiologic findings. *Abdom Imaging* 1993; 18: 347-351.
- 136 Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, Baba Y, Hatanaka Y, Murakami R, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 106-112.
- 137 Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, Mazzeo S, Ciancia EM. Treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 827-831.
- 138 Shamsi K, De Schepper A, Degryse H, Deckers F. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic findings. *Abdom Imaging* 1993; 18: 32-38.
- 139 Choi BI, Han JK, Shin YM, Baek SY, Han MC. Peripheral cholangiocarcinoma: comparison of MRI with CT. *Abdom Imaging* 1995; 20: 357-360.
- 140 Yoshikawa J, Matsui O, Kadoya M, Gabata T, Arai K, Takashima T. Delayed enhancement of fibrotic areas in hepatic masses: CT-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 206-211.
- 141 Fan ZM, Yamashita Y, Harada M, Baba Y, Yamamoto H, Matsukawa T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: spin-echo and contrast-enhanced dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 313-317.
- 142 Outwater E, Tomaszewski JE, Daly JM, Kressel HY. Hepatic colorectal metastases: correlation of MR imaging and pathologic appearance. *Radiology* 1991; 180: 327-332.
- 143 Soyer P, Bluemke DA, Vissuzaine C, Beers BV, Barge J, Levesque M. CT of hepatic tumors: prevalence and specificity of retraction of the adjacent liver capsule. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 1119-1122.
- 144 Giovagnoni A, Terilli F, Ercolani P, Paci E, Piga A. MR imaging of hepatic masses: diagnostic significance of wedge-shaped areas of increased signal intensity surrounding the lesion. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1093-1097.
- 145 Larson RE, Semelka RC, Bagley AS, Molina PL, Brown ED, Lee JK. Hypervascular malignant liver lesions: comparison of various MR imaging pulse sequences and dynamic CT. *Radiology* 1994; 192: 393-399.
- 146 Gazelle GS, Lee MJ, Hahn PF, Goldberg MA, Rafaat N, Mueller PR. US, CT, and MRI of primary and secondary liver lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 412-415.

- 147 Semelka RC, Bagley AS, Brown ED, Kroeker MA. Malignant lesions of the liver identified on T1- but not T2-weighted MR images at 1.5 T. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4: 315-318.
- 148 Apicella PL, Mirowitz SA, Weinreb JC. Extension of vessels through hepatic neoplasms: MR and CT findings. *Radiology* 1994; 191: 135-136.
- 149 Buetow PC, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Malignant vascular tumors of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994; 14: 153-166.
- 150 Martí-Bonmatí L, Ferrer D, Menor F, Galant J. Hepatic mesenchymal sarcoma: MRI findings. *Abdom Imaging* 1993; 18: 176-179.
- 151 Kamal GI, Zachary D. *Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts*. 1 ed. Washington D.C.: AFIP; 2001.
- 152 Medina LS, Zurakowski D. Measurement variability and confidence intervals in medicine: why should radiologists care? *Radiology* 2003; 226(2): 297-301.
- 153 De Lara E, Ballesteros B. Introducción a la estadística inferencial. En: UNED, editores. *Métodos de investigación en educación social*. 1 ed. Madrid: UNED;2001. p.551-593.
- 154 Bartolozzi C, Lencioni R, Donati F, Cioni D. Abdominal MR: liver and pancreas. *Eur Radiol* 1999; 9(8): 1496-1512.
- 155 Abbas YA, Kressel HY, Wehrli FW, Gefter WB, Dinsmore BJ, Chan TW, et al. Differential diagnosis of hepatic neoplasms: spin echo versus gadolinium-diethylenetriaminepentaacetate-enhanced gradient echo imaging. *Magn Reson Q* 1991; 4: 275-292.
- 156 Fujita T, Honjo K, Ito K, Matsumoto T, Matsunaga N, Hamm B. High-resolution dynamic MR imaging of hepatocellular carcinoma with a phased-array body coil. *Radiographics* 1997; 17(2): 315-331.
- 157 Noguchi Y, Murakami T, Kim T, Hori M, Osuga K, Kawata S, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic MR imaging with dynamic double arterial phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(2): 455-460.
- 158 Yoshioka H, Takahashi N, Yamaguchi M, Lou D, Saida Y, Itai Y. Double arterial phase dynamic MRI with sensitivity encoding (SENSE) for hypervascular hepatocellular carcinomas. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16(3): 259-266.
- 159 Hussain HK, Londy FJ, Francis IR, Nghiem HV, Weadock WJ, Gebremariam A, et al. Hepatic arterial phase MR imaging with automated bolus-detection three-dimensional fast gradient-recalled-echo sequence: comparison with test-bolus method. *Radiology* 2003; 226(2): 558-566.
- 160 Kanematsu M, Semelka RC, Matsuo M, Kondo H, Enya M, Goshima S, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging of the liver: optimizing imaging delay for hepatic arterial and portal venous phases--a prospective randomized study in patients with chronic liver damage. *Radiology* 2002; 225(2): 407-415.
- 161 Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1992; 183: 819-825.
- 162 Grazioli L, Olivetti L, Fugazzola C, Benetti A, Stanga C, Dettori E, et al. The pseudocapsule in hepatocellular carcinoma: correlation between dynamic MR imaging and pathology. *Eur Radiol* 1999; 9(1): 62-67.
- 163 Berger JF, Laissy JP, Limot O, Henry-Feugeas MC, Cadiot G, Mignon M, et al. Differentiation between multiple liver hemangiomas and liver metastases of gastrinomas: value of enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(3): 349-355.
- 164 Unal O, Sakarya ME, Arslan H, Tuncer I, Etlik O. Hepatic cavernous hemangiomas: patterns of contrast enhancement on MR fluoroscopy imaging. *Clin Imaging* 2002; 26(1): 39-42.
- 165 Vilgrain V, Boulos L, Vullierme MP, Denys A, Terris B, Menu Y. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20(2): 379-397.
- 166 Semelka RC, Helmberger TKG. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001; 218: 27-38.
- 167 Semelka RC, Worawattanakul S, Noone TC, Burdeny DA, Kelekis NL, Woosley JT, et al. Chemotherapy-treated liver metastases mimicking hemangiomas on MR images. *Abdom Imaging* 1999; 24(4): 378-382.
- 168 Gabata T, Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Ueda K, Kawamori Y, et al. Delayed MR imaging of the liver: correlation of delayed enhancement of hepatic tumors and pathologic appearance. *Abdom Imaging* 1998; 23(3): 309-313.
- 169 Peterson MS, Murakami T, Baron RL. MR imaging patterns of gadolinium retention within liver neoplasms. *Abdom Imaging* 1998; 23(6): 592-599.
- 170 Hussain SH, Outwater EK, Siegelman ES. Mucinous versus nonmucinous rectal carcinomas: differentiation with MR imaging. *Radiology*. 1999; 213: 79-85.

-
- ¹⁷¹ Semelka RC, Hussain SM, Marcos HB, Woosley JT. Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations. *Radiology* 2000; 215(1): 89-94.
- ¹⁷² Itai Y, Irie T. Metastatic liver tumor: circumferential versus wedge-shaped perilesional enhancement and quantitative image and pathologic correlation. *Radiology* 2001; 219: 298-300.
- ¹⁷³ Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16: 369-388.
- ¹⁷⁴ Irie H, Honda H, Kaneko K, Kuroiwa T, Fukuya T, Yoshimitsu K, et al. MR imaging of focal nodular hyperplasia of the liver: value of contrast-enhanced dynamic study. *Radiat Med* 1997; 15(1): 29-35.
- ¹⁷⁵ Ba-Ssalamah A, Schima W, Schmook MT, Linnau KF, Schibany N, Helbich T, et al. Atypical focal nodular hyperplasia of the liver: imaging features of nonspecific and liver-specific MR contrast agents. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(6): 1447-1456.
- ¹⁷⁶ Rummeny E, Weissleder R, Sironi S, Stark DD, Comptom CC, Hahn PF, et al. Central scars in primary liver tumors: MR features, specificity, and pathologic correlation. *Radiology* 1989; 171(2): 323-326.
- ¹⁷⁷ Mendez RJ, Schiebler ML, Outwater EK, Kressel HY. Hepatic abscesses: MR imaging findings. *Radiology* 1994; 190(2): 431-436.
- ¹⁷⁸ Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001; 21(4): 877-892.
- ¹⁷⁹ Levy AD, Ros PR. Invited commentary. *Radiographics* 2001; 21(4): 892-894.
- ¹⁸⁰ Murakami T, Nakamura H, Hori S, Nakanishi K, Mitani T, Kozuka T, et al. Angiomyolipoma of the liver. Ultrasound, CT, MR imaging and angiography. *Acta Radiol* 1993; 34(4): 392-394.
- ¹⁸¹ Ahmadi T, Itai Y, Takahashi M, Onaya H, Kobayashi T, Tanaka YO, et al. Angiomyolipoma of the liver: significance of CT and MR dynamic study. *Abdom Imaging* 1998; 23(5): 520-526.
- ¹⁸² Soyer P, Van Beers B, Grandin C, Pringot J, Levesque M. Primary lymphoma of the liver: MR findings. *Eur J Radiol* 1993; 16(3): 209-212.
- ¹⁸³ Yu JS, Rofsky NM. Dynamic Subtraction MR Imaging of the Liver: Advantages and Pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(5): 1351-1357.
- ¹⁸⁴ Morana G, Grazioli L, Testoni M, Caccia P, Procacci C. Contrast agents for hepatic magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* 2002; 13(3): 117-150.
- ¹⁸⁵ Coffin CM, Diche T, Mahfouz A, Alexandre M, Caseiro-Alves F, Rahmouni A, et al. Benign and malignant hepatocellular tumors: evaluation of tumoral enhancement after mangafodipir trisodium injection on MR imaging. *Eur Radiol* 1999; 9(3): 444-449.
- ¹⁸⁶ Grangier C, Tourniaire J, Mentha G, Schiau R, Howarth N, Chachuat A, et al. Enhancement of liver hemangiomas on T1-weighted MR SE images by superparamagnetic iron oxide particles. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(6): 888-896.
- ¹⁸⁷ Harisinghani MG, Saini S, Weissleder R, Halpern EF, Schima W, Rubin DL, et al. Differentiation of liver hemangiomas from metastases and hepatocellular carcinoma at MR imaging enhanced with blood-pool contrast agent Code-7227. *Radiology* 1997; 202(3): 687-691.
- ¹⁸⁸ Manfredi R, Maresca G, Baron RL, Cotroneo AR, De Gaetano AM, De Franco A, et al. Delayed MR imaging of hepatocellular carcinoma enhanced by gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA). *J Magn Reson Imaging* 1999; 9(5): 704-710.
- ¹⁸⁹ Grazioli L, Morana G, Federle MP, Brancatelli G, Testoni M, Kirchin MA, et al. Focal nodular hyperplasia: morphologic and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology* 2001; 221(3): 731-739.
- ¹⁹⁰ Martin DR, Semelka RC, Chung JJ, Balci NC, Wilber K. Sequential use of gadolinium chelate and mangafodipir trisodium for the assessment of focal liver lesions: initial observations. *Magn Reson Imaging* 2000; 18(8): 955-963.
- ¹⁹¹ Ward J, Robinson PJ. Combined use of MR contrast agents for evaluating liver disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9(4): 767-802.
- ¹⁹² Ward J, Guthrie JA, Scott DJ, Atchley J, Wilson D, Davies MH, et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: double-contrast MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216(1): 154-162.
- ¹⁹³ Halavaara J, Tervahartiala P, Isoniemi H, Hockerstedt K. Efficacy of sequential use of superparamagnetic iron oxide and gadolinium in liver MR imaging. *Acta Radiol* 2002; 43(2):180-185.
- ¹⁹⁴ López P, Pérez E, García M, Domínguez L, Soriano E, García ML, et al. Agentes de contraste de alta eficacia para el diagnóstico y pronóstico del cáncer por resonancia magnética [proyecto de investigación]. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia. Disponible en: URL: <http://www.uned.es/investigacion/institutos/Sintesis/proyec.html>.
- ¹⁹⁵ Van Sluis R, Bhujwala ZM, Raghunand N, Ballesteros P, Alvarez J, Cerdán S, et al. Imaging of extracellular pH using 1H MRSI. *Mag Res Med* 1999; 41: 743-750.