



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"IGNACIO CHÁVEZ"

**SECUENCIA TRUE-FISP PARA LA DETECCIÓN DE  
TROMBOEMBOLIA PULMONAR: ESTUDIO COMPARATIVO  
CON TOMOGRAFÍA COMPUTADA**

**TESIS DE POSGRADO**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMAGEN**

PRESENTA:  
**DRA. GRACIELA GARCÍA MAGAÑA**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

TUTOR Y ASESOR  
M. EN C. GABRIELA MELÉNDEZ RAMÍREZ

CO-TUTOR  
DRA. ALOHA MEAVE GONZALEZ



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

DR JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ.”

---

M. EN C. GABRIELA MELÉNDEZ RAMÍREZ  
TUTOR Y ASESOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE RESONANCIA MAGNÉTICA  
CARDIOVASCULAR DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ”

---

DRA. ALOHA MEAVE GONZÁLEZ  
CO-TUTOR DE TESIS  
JEFA DE LA UNIDAD DE RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ”

AGRADECIMIENTOS:

*A DIOS, POR EL MARAVILLOSO MILAGRO DE LA VIDA;  
A MIS PAPÁS, POR HABERME ENSEÑADO A CAMINAR Y A NUNCA  
DARME POR VENCIDA;  
A MIS HERMANOS, POR EL APOYO, LA PACIENCIA Y COMPRENSIÓN;  
A JULIO Y MARTHA, POR HABER SIDO MIS CÓMPLICES;  
A LA DRA. GABY, POR SER MI GUÍA Y APOYO;  
A LA DRA. ALOHA POR SUS ENSEÑANZAS;  
A LOS DRES. CARDOSO Y FERNANDEZ, POR HABER CREIDO EN MI;  
AL DR. KENJI KIMURA, POR EL GRAN RETO;  
AL DR. CRIALES, POR SU PACIENCIA, APOYO Y ENSEÑANZA;  
AL DR. ERIC KIMURA POR ENSEÑARME OTRA CARA DE LA RADIOLOGÍA;  
A TODOS MIS MAESTROS Y AMIGOS QUE HAN SIDO PARTE  
FUNDAMENTAL EN MI FORMACIÓN Y QUE ESTO TAMBIÉN ES POR CADA  
UNO DE ELLOS;  
A MIS TÍOS Y PRIMOS, POR HABER CREIDO EN ESTE SUEÑO;  
A MIS ABUELOS, POR SU APOYO Y AMOR INCONDICIONAL;  
A RICARDO, POR LA PACIENCIA, COMPRENSIÓN Y POR HABER SIDO MI  
CÓMPLICE DURANTE ESTOS 4 AÑOS, GRACIAS AMOR.*

**GRACIAS POR CAMINAR CONMIGO...**

## ÍNDICE

I. ANTECEDENTES.....	5
II. FISIOPATOLOGÍA.....	5
III. PROBABILIDAD PREPRUEBA PARA TEP.....	9
a) Criterios de Wells.....	9
b) Criterios de Geneva.....	10
IV. DIAGNÓSTICO.....	10
V. JUSTIFICACIÓN.....	19
VI. OBJETIVO.....	19
VII. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
VIII. ANÁLISIS.....	22
IX. RESULTADOS.....	22
X. DISCUSIÓN.....	27
XI. LIMITACIONES.....	30
XII. CONCLUSIONES.....	30
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	32

## **SECUENCIA TRUE-FISP PARA LA DETECCIÓN DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR: ESTUDIO COMPARATIVO CON TOMOGRAFÍA COMPUTADA.**

### **ANTECEDENTES**

La tromboembolia pulmonar (TEP) más que una enfermedad bien definida<sup>1</sup>, es un síndrome que se origina como complicación de numerosos y diferentes padecimientos a partir de la formación de un trombo en el sistema venoso, el cual emboliza a través del corazón derecho hasta alojarse en la circulación arterial pulmonar<sup>2</sup>.

La TEP es la tercera causa de enfermedad cardiovascular en Estados Unidos<sup>3</sup>. La mortalidad por esta patología varía de 3.5% a 15% y puede ser tan alta como 31% a 58% en pacientes que se presentan con choque<sup>4</sup>.

### **FISIOPATOLOGÍA**

Para que se desarrolle TEP es necesario la presencia de un trombo alojado en algún sitio del sistema venoso, con mayor frecuencia en los miembros inferiores<sup>5</sup> y en donde, la trombosis es favorecida por la llamada triada de Virchow, descrita por este autor en 1856: lesión endotelial, estasis e hipercoagulabilidad<sup>6,7</sup>.

#### ***Cambios Pulmonares y sus consecuencias:***

##### **1. Aumento del espacio muerto:**

Como consecuencia del trombo, se disminuye la perfusión en la zona adyacente, sin que se altere la ventilación en el alvéolo correspondiente. Su efecto es un aumento de la relación ventilación/perfusión (VA/Q) >1 y la

creación de un espacio muerto alveolar. Esta anomalía, que puede o no ocasionar hipoxemia, desencadena un aumento de la respuesta ventilatoria, con polipnea y disnea subsecuentes<sup>8</sup>.

## 2. Neumoconstricción:

Se trata de un mecanismo reflejo mediado por la disminución de la presión parcial de oxígeno arterial ( $PaO_2$ ) en la zona ocluida y por la liberación local de serotonina e histamina. Podría pensarse que tiene como propósito el reducir el volumen del alvéolo no perfundido y por este mecanismo reducir el espacio muerto, al ajustar la relación  $VA/Q$ <sup>9</sup>.

## 3. Disminución de la producción de surfactante pulmonar:

Cuya principal consecuencia es el favorecimiento del colapso alveolar local, que se traduce en la aparición de atelectasias secundarias durante las primeras 24 horas<sup>10</sup>.

### ***Cambios Extrapulmonares y sus consecuencias:***

#### 1. Sobrecarga del Ventrículo Derecho (VD):

La restricción de la circulación pulmonar ocasiona un aumento de la resistencia al flujo pulmonar, con aumento de la presión dentro del circuito. El efecto inmediato es una reducción de la fracción de eyección del VD, aumento del volumen de llenado y por supuesto de las presiones de llenado. La hipertensión venosa secundaria, manifiesta en el crecimiento de las venas del cuello, puede ocasionar una disminución del retorno venoso y una caída del gasto cardíaco derecho, que agrava el efecto descrito del aumento de la resistencia. La reapertura del foramen ovale secundaria a la hipertensión en la aurícula

derecha y la presencia de grados variables de disfunción del VD son las principales consecuencias del TEP<sup>11</sup>.

## 2. Disminución del llenado del ventrículo Izquierdo (VI):

Como consecuencia de la reducción del gasto cardíaco derecho, se disminuye el flujo de sangre al VI y, eventualmente reduce su gasto. Debe señalarse que, el aumento de la presión en el VD puede desviar el tabique interventricular, ocasionando una restricción de la cámara ventricular que eleva la presión diastólica izquierda, aún en presencia de hipovolemia izquierda<sup>12</sup>.

## 3. Hipoxia Tisular:

Puede ser causada por 4 mecanismos principales:

- a) La disminución del gasto cardíaco puede reducir el aporte de oxígeno ( $O_2$ ) a los tejidos.
- b) Esta reducción del gasto cardíaco puede reducir la presión venosa mezclada de  $O_2$  con una disminución subsecuente de la  $PaO_2$ .
- c) La alteración VA/Q ocasionada por el embolismo puede generar hipoxemia.
- d) La apertura del foramen oval por la hipertensión pulmonar, puede originar una derivación de derecha a izquierda, con hipoxemia subsiguiente. La presentación clínica del TEP es muy variable y está determinada por la severidad de la obstrucción vascular, el tamaño, número y distribución de los émbolos; la edad del paciente y la presencia de desordenes cardiopulmonares subyacentes<sup>13</sup>.

**Los elementos fisiopatológicos fundamentales del TEP son:**

1. Aumento del espacio muerto.
2. Neumoconstricción.
3. Alteración en la síntesis del surfactante pulmonar.
4. Sobrecarga del VD.
5. Hipovolemia del VI.
6. Hipoxia tisular.

**Los factores de riesgo para el desarrollo de TEP se dividen en<sup>14</sup>:**

- a) *Activación de la hemostasis.*- trauma, historia de trombosis venosa profunda (TVP), cáncer, quimioterapia, prótesis valvular o valvulopatía, catéter central<sup>15</sup>.
- b) *Estasis.*- inmovilidad prolongada o corta (7 o más días), infarto agudo de miocardio (IAM), evento vascular cerebral (EVC), insuficiencia cardiaca, cirugías, anestesia general, embarazo y puerperio, viajes prolongados<sup>16</sup>.
- c) *Predisponen tromboembolismo.*- lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome nefrótico, policitemia vera, anticoagulantes, síndromes de hipercoagulabilidad, neoplasias y enfermedades mieloproliferativas<sup>17</sup>.
- d) *Alteraciones en el sistema fibrinolítico.*- deficiencia de plasminógeno<sup>18</sup>.
- e) *Misceláneos.*- edad > 40 años, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, trombos en cavidades derechas, sepsis, constipación<sup>19</sup>.

## PROBABILIDAD PREPRUEBA PARA TEP

### Criterios de Wells (tabla 1)

Tabla 1. Criterios de Wells<sup>20</sup>

CRITERIO	PUNTAJE
Primera posibilidad diagnóstica es ETV	(3)
Signos de TVP	(3)
TEP o TVP previa	(1.5)
FC > 100 latidos / minuto	(1.5)
Cx o inmovilización en las 4 sem previas	(1.5)
Neoplasia activa o en tratamiento los últimos 6 meses o paliativa	(1)
Hemoptisis	(1)

Explica los Criterios de Wells, en donde de acuerdo al puntaje obtenido en cada paciente se clasifica en Probabilidad pretest alta, media y baja. Puntaje > 6 puntos probabilidad alta, de 3 a 5 puntos probabilidad moderada y < 2 puntos probabilidad baja.

Con esta clasificación, sumando los factores de riesgo, y la presencia o no de un diagnóstico alternativo, los pacientes se estratifican en grupos de probabilidad preprueba ALTA, MEDIA Y BAJA, en donde la probabilidad de TEP es de 78.4%, 27.8% y 3.4% respectivamente<sup>20</sup>.

### Criterios de Geneva (tabla 2)

Al igual que los de Wells, se suman los puntos de acuerdo a la probabilidad preprueba que tenga (alta, media y baja). Si son <5 puntos, la probabilidad preprueba es baja, de 5–8 puntos moderada y >8 alta.

**Tabla 2. Criterios de Geneva<sup>20</sup>**

<b>CRITERIO</b>	<b>PUNTAJE</b>
Edad	
• 60–79 años	(1)
• > o =80 años	(2)
TVP o TEP previas	(2)
CX RECIENTE (<4 sem atrás)	(3)
FC >100 lpm	(1)
PaCO <sub>2</sub>	
• <35 mmHg	(2)
• 35–39 mmHg	(1)
PaO <sub>2</sub>	
• <49 mmHg	(4)
• 49–59 mmHg	(3)
• 60–71 mmHg	(2)
• 72–82 mmHg	(1)
RX TÓRAX	
• Atelectasias	(1)
• Elevación del hemidiafragma	(1)

### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico temprano y exacto de TEP es imperativo ya que su diagnóstico no se sospecha en el 70% de los pacientes que mueren por este padecimiento. Aproximadamente 65% de los pacientes pueden morir en la primera hora de la presentación y el 92.9% lo harán en las primeras 2.5 horas<sup>21</sup>.

La elección de la prueba diagnóstica depende entre otras cosas de la probabilidad clínica de embolismo pulmonar, estado clínico del paciente, disponibilidad de la prueba diagnóstica, riesgo asociado con el uso del medio de contraste yodado, exposición a la radiación y costo.<sup>22</sup>

### **Angiografía pulmonar invasiva**

Por medio de cateterización, se inyecta medio de contraste en la aurícula derecha, a una velocidad de 4cc/seg. El medio de contraste inyectado pasa a la circulación pulmonar opacificándola. Si se identifica un defecto de llenado total o parcial, de la arteria pulmonar principal, o de alguna de sus ramas segmentarias o subsegmentarias, es diagnóstico de TEP. Sus ventajas son: permite la detección de trombos hasta de 0.5 cm, es un procedimiento sensible y específico. Desventajas: La angiografía pulmonar es una técnica invasiva y conlleva un riesgo de morbilidad de 3.5% y 6%, y mortalidad de 0.2% y 0.5%.<sup>23,24</sup>

### **Gamagrafía Ventilación—Perfusión**

Consta principalmente de dos pasos: Perfusión y ventilación. El Scan de Perfusión se realiza mediante la infusión de partículas de 10 a 50  $\mu\text{m}$  de macroagregados de albúmina marcados con Tec-99m, las cuales son atrapadas en el lecho pulmonar capilar y, tras la lectura con una gamacámara, representan visualmente la distribución del flujo pulmonar. El Scan de Ventilación se realiza con Xe-133 u otro isótopo aerosolizado, que se distribuye en las áreas ventiladas del pulmón y al ser captadas por la gamacámara permite definir la ventilación pulmonar. El diagnóstico de TEP se realiza al

detectar una o varias áreas de perfusión alterada, sin compromiso de la ventilación adyacente<sup>25</sup>. Ventajas.- Es una prueba no invasiva. Cuando el resultado es positivo, ya no hay necesidad de recurrir a un examen adicional; y frente a un resultado normal, se descarta el diagnóstico de TEP, excepto si la probabilidad pretest es alta (>40%). Desventajas.- si el resultado es intermedio o bajo, es poco útil para confirmar o descartar TEP. Otra, es la variación entre los diferentes observadores para la interpretación de los exámenes, y finalmente, es un examen de 2 horas de duración que obliga a transportar al paciente, algo que puede ser difícil de implementar en pacientes inestables o sometidos a ventilación mecánica<sup>26</sup>.

### **Angio Tomografía computada multidetector (TCMD)**

En general, la angiografía pulmonar por TCMD es el método de imagen de referencia para la evaluación de pacientes con sospecha de embolismo pulmonar debido a que es una técnica no invasiva, rápida, y que además nos permite evaluar el parénquima pulmonar, con lo que podemos determinar la presencia de diagnósticos alternativos (masa pulmonar, neumonía, enfisema, derrame pleural, adenopatía mediastinal).<sup>27, 28, 29</sup>

El estudio PIOPED II<sup>30</sup> (por sus siglas en inglés *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*) encontró discordancia en la identificación de TEP en arterias subsegmentarias entre la angiografía invasiva y la tomografía computada multidetector en pacientes con probabilidad baja de TEP.<sup>31</sup> Por lo anterior la angiografía convencional raramente se utiliza como prueba de primera línea en el diagnóstico de TEP.

De acuerdo a las escalas para el cálculo de la probabilidad pre-prueba de TEP<sup>32,33</sup> y en base a los resultados del estudio PIOPED II <sup>22</sup>, se han formulado recomendaciones en cuanto a las pruebas diagnósticas.

En los pacientes con **probabilidad baja** se deberá realizar una prueba de ELISA rápida para dímero D: si esta es negativa no se solicitarán más estudios, si el resultado es positivo se solicitará angiografía pulmonar y venografía por TC (en este grupo de riesgo 1.5% de los pacientes con TC negativa desarrollarán TEP o TVP en los siguientes 3 meses, si la TC es positiva el 58% de los pacientes tendrán TEP).<sup>22</sup>

En los pacientes con **probabilidad moderada** se deberá realizar una prueba de ELISA rápida para dímero D: si esta es negativa no son necesarios más estudios (el ultrasonido venoso o la venografía de miembros inferiores por RM son opcionales); si el resultado es positivo se solicitará angiografía pulmonar y venografía por TC. En este grupo de riesgo si la TC es negativa el riesgo de TEP es de 1.5% a los 3 meses, si el resultado es positivo la probabilidad de TEP es del 92%.<sup>22</sup>

En los pacientes con **probabilidad alta** la prueba de ELISA rápida para dímero D no es necesaria, ya que en más del 15% de los pacientes una prueba negativa no excluye TEP. Por lo tanto se recomienda realizar angiografía pulmonar y venografía por TC. Si esta es positiva la probabilidad de TEP es del 96%, mientras que si es negativa la probabilidad de TEP es tan alta como 40%.<sup>22</sup>

De lo anterior se concluye que, la TC debe realizarse en pacientes con puntaje de Geneva o de Wells altos y, en aquellos con dímero D alto independientemente de la probabilidad clínica.<sup>22</sup>

Los criterios diagnósticos tomográficos de embolismo pulmonar agudo son: 1) oclusión arterial con defecto de llenado total, acompañado de dilatación del vaso, 2) defecto de llenado parcial rodeado por material de contraste y, 3) defecto de llenado intraluminal periférico que forma ángulos agudos con la pared arterial<sup>34</sup>.

### **Resonancia magnética (RM) en el diagnóstico de TEP**

Aproximadamente 25% de los pacientes con sospecha de TEP pueden tener alguna contraindicación para la realización de TCMD (tomografía computada multidetector) como son insuficiencia renal, alergia al medio de contraste yodado, o bien pacientes en los que se quiere evitar la radiación ionizante.<sup>35</sup> El estudio PIOPED II incluyó 7,889 pacientes con sospecha de TEP, de los cuales 3% eran mujeres embarazadas, 4% alérgicos al medio de contraste yodado y 19% tenían niveles elevados de creatinina.<sup>36</sup> Es precisamente en esta población donde la RM puede ser de utilidad en el diagnóstico de TEP.

La RM nos permite adquirir imágenes con alto contraste tisular sin utilizar radiación ionizante, además, se han desarrollado técnicas de resonancia que no requieren medio de contraste para caracterizar la vasculatura pulmonar. La

resonancia magnética es menos popular que la TC en la evaluación de TEP debido a sus limitaciones técnicas, mayor costo y disponibilidad limitada.<sup>28</sup>

Básicamente existen 3 técnicas utilizadas en la caracterización de la vasculatura pulmonar: angio-resonancia pulmonar con gadolinio, RM en tiempo real y la perfusión por RM.<sup>35</sup>

### **La angio-resonancia pulmonar con gadolinio**

Es la técnica de RM más utilizada para evaluar a pacientes con sospecha de TEP. Las imágenes se adquieren durante un periodo de apnea utilizando secuencias eco de gradiente, mientras se administra medio de contraste paramagnético no yodado. Se obtienen imágenes tridimensionales con las que se pueden realizar reconstrucciones ortogonales. Al igual que la angioTC pulmonar, los émbolos se visualizan directamente como defectos de llenado.<sup>37</sup>

Diversos autores han investigado la exactitud diagnóstica de la angio-resonancia para diagnosticar TEP, comparando sus resultados con la angiografía pulmonar invasiva. En el estudio de Gupta y cols<sup>38</sup> se incluyeron 36 pacientes, la prevalencia de TEP en este estudio fue de 36% (13/36 pacientes); la RM tuvo una sensibilidad de 85% y una especificidad de 96%. En el estudio conducido por Outkerk y cols<sup>39</sup>, se incluyeron 118 pacientes, la prevalencia de TEP fue de 30% (35/118), la sensibilidad de la RM fue de 77% y la especificidad de 98%. La RM identificó a todos los émbolos centrales y lobares, sin embargo, la sensibilidad fue de sólo 40% en el diagnóstico de émbolos subsegmentarios aislados. Esto es importante ya que la

tromboembolia pulmonar subsegmentaria puede predecir embolismos más severos a futuro, así como el desarrollo de hipertensión pulmonar.<sup>40,41</sup> El estudio de Meaney y cols<sup>42</sup> incluyó sólo 30 pacientes, la prevalencia de TEP fue de 27% (8/30), la sensibilidad fue de 100% y la especificidad de 95%. Las diferencias en cuanto a la exactitud diagnóstica entre estos 3 estudios se explica entre otras cosas por el plano en la adquisición de las imágenes (las imágenes construidas en los planos axial y coronal tienen menor resolución que las imágenes obtenidas en plano sagital) y, por la interpretación de las mismas.<sup>36</sup> Por lo tanto, comparada con la angiografía invasiva, la sensibilidad de la angio-resonancia pulmonar para diagnosticar TEP varía entre 77% y 100% y la especificidad se encuentra entre 95 y 98%<sup>38,39,42</sup>

El PIOPED III<sup>43</sup> evaluó a la angioRM en comparación con la angioTCMD, en donde la primera resultó con varias fallas técnicas. El tiempo de adquisición es mucho mayor que la angioTCMD. La sensibilidad y especificidad es 78% y 99% respectivamente; el valor predictivo positivo de 91-98% y valor predictivo negativo del 82-97%. En la venoRM de miembros inferiores la sensibilidad y especificidad aumentan significativamente en un 92% y 96%. La sensibilidad de la angioRM es del 79% (50 de 63 pacientes) en la detección de trombo en arterias principales o arterias lobares. La sensibilidad en detección de trombos en arterias segmentarias es del 50% (2 de 4). En conclusión, el PIOPED III menciona que la angioRM solamente se debe de realizar en centros especializados, no como rutina, si no como una opción para los pacientes que tienen alguna contraindicación para la realización de angioTCMD y es importante llegar al diagnóstico<sup>43</sup>.

## **Resonancia magnética en tiempo real**

La angiorresonancia pulmonar tiene un papel limitado en la evaluación de TEP, esto debido a su falta de disponibilidad, al tiempo requerido para su realización y a la necesidad de apneas que el paciente con TEP puede ser incapaz de sostener. La técnica conocida como resonancia magnética en tiempo real (RM en TR) consiste en imágenes ultrarrápidas con precesión en estado estable ((**True FISP**- true Fast Imaging with steadystate precession-) con la que se obtienen imágenes ponderadas en T2, cada imagen se obtiene en 0.4-1 seg, de tal modo que la vasculatura pulmonar puede visualizarse en las 3 orientaciones en 3-5 minutos sin la necesidad de medio de contraste ni períodos de apnea (dado que la adquisición de las imágenes se sincroniza con el movimiento respiratorio del paciente). Esta técnica permite la discriminación del material embólico y los vasos pulmonares permeables<sup>44</sup>.

En el estudio de Kluge y cols<sup>44</sup> se estudio el valor diagnóstico de la RM en TR en el diagnóstico de TEP comparándola con la angioresonancia pulmonar. Se incluyó a 39 pacientes con sospecha de TEP. Todos los estudios de RM en tiempo real (TR) y 30 de los 39 (77%) de angioresonancia pulmonar fueron de calidad diagnóstica (pacientes con disnea o agitación). Comparado con la angioresonancia pulmonar la RM en TR tuvo una sensibilidad de 93% y especificidad de 100% (por paciente) y de 96% y 100% (arteria segmentaria).<sup>44</sup> Este podría ser el estudio diagnóstico de elección en pacientes embarazadas.

## **Perfusión por RM**

Con las mejoras recientes en las técnicas de RM se puede investigar el parénquima pulmonar (imágenes de ventilación y perfusión).

Las imágenes de perfusión por RM utilizan medio de contraste (generalmente gadolinio) que causa una alteración local en el campo magnético mismo que puede ser medido, esta técnica no requiere de apnea. Por si misma no caracteriza las estructuras vasculares, se interpretan de la misma forma que los estudios de medicina nuclear: las áreas donde el flujo sanguíneo esta disminuido o ausente sugieren áreas donde el flujo sanguíneo esta obstruido, siendo evidencia indirecta de TEP<sup>35</sup>.

## **RM en el embarazo**

Aunque no se ha establecido adecuadamente la resonancia magnética parece ser una técnica segura durante el embarazo.

## **Gadolinio:**

La incidencia de eventos adversos asociados al gadolinio es de 1.47%, la mayoría de ellas son leves y las reacciones severas como la anafilaxis se presenta en 0.0003% de los pacientes<sup>45</sup>. Aunque se había pensado que el gadolinio era una sustancia segura en los pacientes con falla renal, desde 1997 han aparecido reporte de una entidad rara conocida como fibrosis nefrogénica sistémica, esta ocurren exclusivamente en pacientes con falla renal terminal<sup>46</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

Hasta 25% de los pacientes con sospecha de TEP tienen contraindicación para la realización de angiotomografía pulmonar. Por lo que es necesario evaluar la exactitud diagnóstica de otras técnicas de imagen en la evaluación de esta patología. Por RM se cuenta con diversas secuencias útiles en la caracterización de la vasculatura pulmonar, una de ellas es la secuencia en tiempo real (True-FISP). Hasta el momento no se han realizado estudios que evalúen la exactitud diagnóstica de esta técnica para el diagnóstico de TEP en comparación con la angio-TC.

## **OBJETIVO**

Establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, y exactitud diagnóstica de la Resonancia Magnética (RM) pulmonar en tiempo real con la secuencia TRUE FISP en el diagnóstico de TEP en comparación con la angiografía pulmonar por tomografía computada.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Transversal y comparativo.

### **Población de estudio**

Se incluyeron a pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años, a los que se les realizó angioTCMD por sospecha de TEP (independientemente del resultado de la misma).

Se le informó las características del estudio y en caso de aceptar formar parte del mismo se les dio a firmar carta de consentimiento informado y se procedió a realizar estudio de resonancia magnética inmediatamente posterior al estudio tomográfico.

A cada paciente se le calculó la probabilidad preprueba de acuerdo a los criterios de Wells y Geneva, en donde de acuerdo a la sintomatología clínica se les clasificó en probabilidad preprueba baja, moderada y severa, según se explica en las **tablas 1 y 2**.

#### **Criterios de exclusión:**

Presencia de marcapaso, desfibrilador, estimuladores nerviosos, bombas de infusión continua, implantes cocleares, fragmentos metálicos residuales que puedan moverse durante el estudio (balas).

#### **Angiografía pulmonar por tomografía computada**

Se realizó con un tomógrafo de 64 detectores (Siemens Somatom Sensation 64, Forcheim, Germany). La adquisición se hizo con los siguientes parámetros: Colimación de  $24 \times 1.2$  mm, tiempo de rotación del gantry: 330 ms, 400 mAs, y 100 kV, utilizando técnica de modulación de corriente. Dosis de radiación efectiva de 3 a 4mSv. Técnica de bolus tracking, colocando el ROI en el tronco de la arteria pulmonary, hasta obtener 70 UH. La vasculatura pulmonar se opacificó con inyección IV de 75 ml de iobitridol de 300 mg l/ml (Xenetix, Guerbet, Roissy, France), con un caudal de 4 ml/seg, seguido de infusión de 40 ml con solución salina, al mismo caudal. Las imágenes fueron reconstruidas

con un filtro de Kernel de b30f. El análisis de imágenes se realizó usando una estación de trabajo comercial (Siemens Leonardo, Germany).

La presencia de TEP por TC se definió como un defecto de llenado intraluminal total o parcial del medio de contraste en arterias pulmonares y sus ramas.

Hubo un solo evaluador (E.K) y los resultados se dieron en forma dicotómica, al igual que la localización del trombo.

### **Secuencia de TRUE FISP**

Utilizamos un equipo Siemens Somatom Sonata de 1.5 T. Las secuencias fueron TRUE FISP, los parámetros utilizados son: 12 cortes con FOV de 400 m/100%, TR: 295.81 ms, TE: 1.16 ms, con antena de body spin. Se realizan 3 secuencias en planos coronal, sagital y axial, con respiración libre (sin apnea). Se realizaron cortes de 60-120, con grosor de 4.0 mm x factor distancia de 0. FOV de lectura de 300-450 mm. TR 412.84 ms, TE: 1.16 ms, con antenas de tórax y columna (body y spin). Ángulo de inclinación de 70%. Resolución base 256 x 100%, matriz 256 x 256. Concatenaciones 120. Ancho de banda 1028 Hz. Espacio entre ecos 2.7 ms. Modo lpat (modo grappa). Matriz 1.8 x 1.8 x 4.0.

Se consideró que existía TEP si había evidencia de obstrucción total o parcial de arterias pulmonares principales y vasos proximales, dado por la presencia de un defecto de llenado o imagen hipointensa en cualquiera de estas localizaciones.

Las imágenes de RM se realizaron con dos observadores (J.L.C. y G.M.), en caso de discordancia, un tercer evaluador determinó la presencia o no de TEP.

## **ANÁLISIS**

Se realizó el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativa y exactitud diagnóstica, primeramente en forma general y posteriormente de acuerdo a la probabilidad preprueba, con los criterios de Wells y Geneva.

## **RESULTADOS**

Durante el periodo del 01 de junio del 2008 al 30 de junio del 2009, se evaluaron 37 pacientes, de los cuales fueron 15 hombres y 22 mujeres, sus edades varían de  $48.4 \pm 16.3$  años.

De los 37 pacientes estudiados, según los criterios de Wells, 27 (73%) tuvieron probabilidad preprueba baja, 6 (16.2%) probabilidad preprueba moderada y 4 (10.8%), para la realización del análisis se dividieron en aquellos con probabilidad baja versus intermedia y alta. De acuerdo a los criterios de Geneva, la probabilidad preprueba baja se presentó en 33 de los 37 (89.1%) pacientes y 4 (10.9%) probabilidad intermedia

La **tabla 3** muestra los resultados de exactitud diagnóstica en la población estudiada.

**Tabla 3.**

		Tomografía		
		Positivo	Negativo	Total
Resonancia True-FISP	Positivo	5	2	7
	Negativo	1	29	30
Total		6	31	37

Prevalencia del 16.2% (6/37); sensibilidad del 83.3% (5/6); especificidad del 93.5% (29/31); Valor predictivo positivo (VPP) 71.4% (5/7) y Valor predictivo negativo (VPN) del 96.7% (29/30).

La **tabla 4** muestra los resultados de la exactitud diagnóstica en los 27 pacientes con probabilidad pre-prueba baja según los criterios de Wells.

**Tabla 4.**

		Tomografía		
		Positivo	Negativo	Total
Resonancia True-FISP	Positivo	0	0	0
	Negativo	0	27	27
Total		0	27	27

Explica la exactitud de la probabilidad preprueba baja según los criterios de Wells. En esta tabla se observa que los 27 pacientes con resultados negativo por TC también tuvieron resultado negativo por RM

La **tabla 5** muestra los resultados en los 10 pacientes con probabilidad preprueba moderada-alta según los criterios de Wells

**Tabla 5.**

		Tomografía		
		Positivo	Negativo	Total
Resonancia True-FISP	Positivo	5	2	7
	Negativo	1	2	3
Total		6	4	10

Prevalencia del 60% (6/10); sensibilidad del 83.3% (5/6); especificidad del 50% (2/4); VPP de 71.4% (5/7); VPN de 66.6% (2/3).

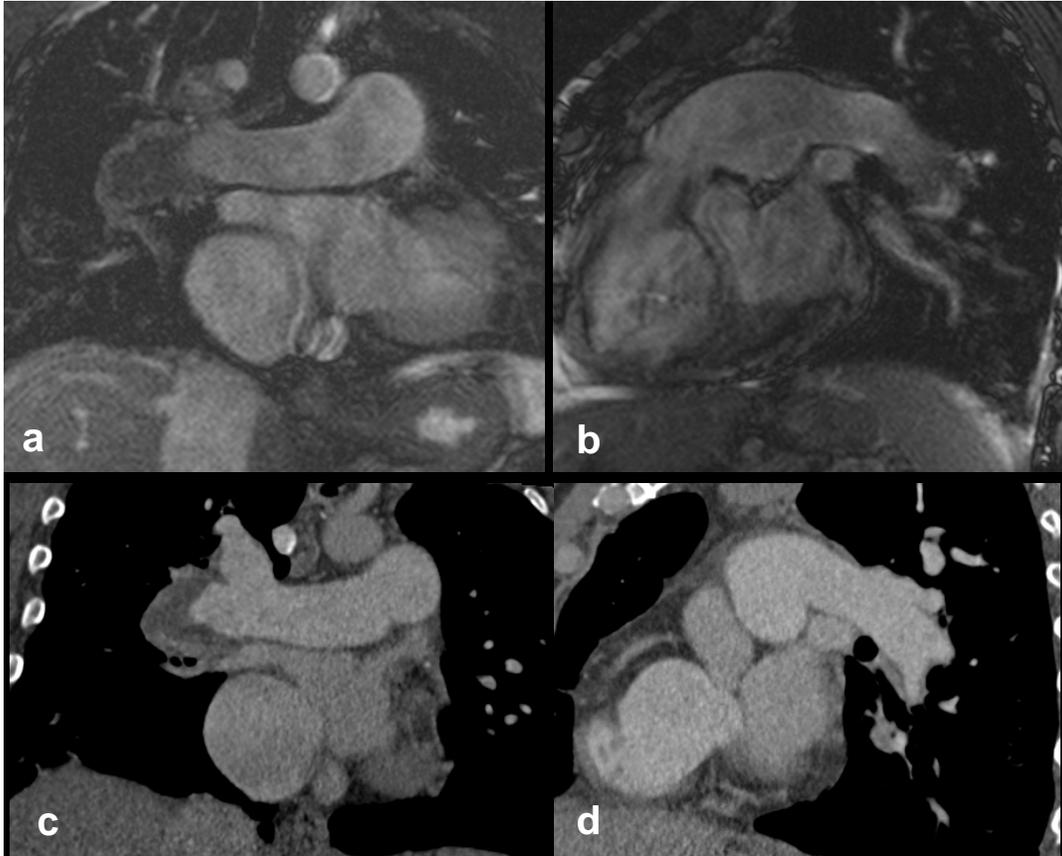
La **tabla 6** muestra los resultados de la exactitud diagnóstica en los 33 pacientes con probabilidad pre-prueba baja según los criterios de Geneva.

**Tabla 6.**

		Tomografía		
		Positivo	Negativo	Total
Resonancia True-FISP	Positivo	3	2	5
	Negativo	1	27	28
Total		4	29	33

Prevalencia fue del 12.1% (4/33); sensibilidad del 75% (3/4); especificidad del 93.1% (27/29); VPP del 60% (3/5) y VPN del 96.4% (27/28).

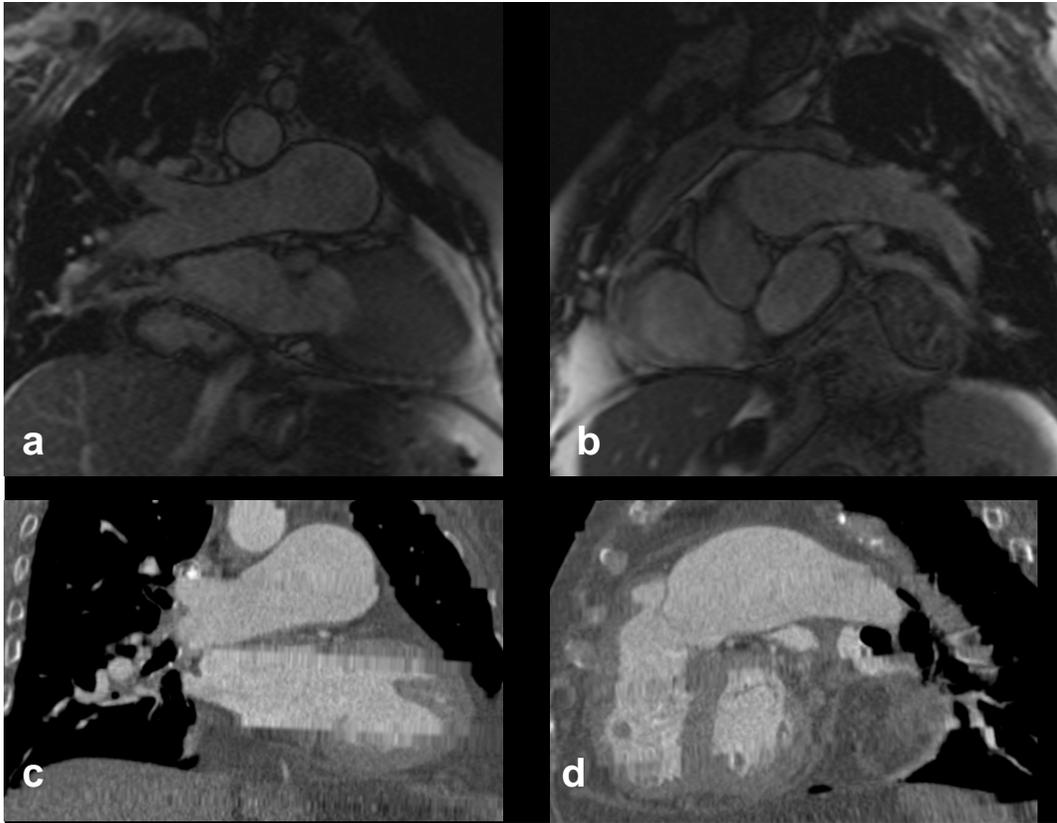
La evaluación de la probabilidad preprueba moderada de acuerdo a los criterios de Geneva, sólo se presentó en 4 de los 37 pacientes, con un porcentaje total del 10.8%. De éstos, 2 fueron negativos y 2 positivos en el diagnóstico de TEP por AngioTC; por lo tanto por RM se pudieron clasificar adecuadamente los 4 pacientes.



**Figura 1.** IGJC, Masculino de 40 años, con disnea súbita, acompañada de edema de miembro pélvico derecho. Antecedente de TEP y TVP previas. Las imágenes superiores (**a** y **b**) muestran imágenes de RM con secuencia TRUE FISP, en plano coronal y sagital (de izquierda a derecha). Las dos imágenes inferiores (**c** y **d**) son de angioTC. En las cuatro imágenes se muestra un defecto de llenado de la rama principal derecha. Se dio como positivo tanto en RM como angioTC.



**Figura 2.** GCGJ, Masculino de 51 años, con disnea progresiva y dolor torácico, el cual se dio como falso positivo por RM y negativo por angio TC. Las imágenes superiores (**a** y **b**) muestran cortes sagitales de RM con secuencia TRUE FISP; las imágenes inferiores (**c** y **d**) son de angio TC. En ninguna se observa defecto de llenado evidente.



**Figura 3.** Las imágenes muestran un falso negativo de RM, en paciente femenino de 65 años, que presentó disnea de 2 semanas de evolución. Las imágenes superiores (**a** y **b**) corresponden a RM con secuencia TRUE FISP, en cortes sagitales. Las imágenes inferiores corresponden con Angio TC, la **c** es un corte coronal y la **d** sagital.

## DISCUSIÓN

La TEP, como se dijo dentro de los antecedentes, más que una enfermedad bien definida, es un síndrome que se origina como complicación de numerosos y diferentes padecimientos a partir de la formación de un trombo en el sistema venoso, el cual emboliza a través del corazón derecho hasta alojarse en la circulación arterial pulmonar<sup>1,2</sup>. También se ha visto que es una de las enfermedades más importantes a nivel mundial por su morbimortalidad, siendo la tercera causa de enfermedad cardiovascular en Estados Unidos<sup>3</sup>, y por lo cual, en los últimos años se han realizado varios estudios para valorar la

exactitud diagnóstica de diferentes métodos en el diagnóstico de esta patología; actualmente se considera que la angiotomografía computada es el estándar de referencia en el diagnóstico de TEP<sup>22</sup>. Sin embargo hasta una cuarta parte de los pacientes con sospecha de TEP, tienen contraindicación para la realización de dicho estudio<sup>45</sup>.

El presente estudio se realizó en el Instituto de Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, con la finalidad de evaluar la exactitud diagnóstica de la secuencia en tiempo real por resonancia magnética (TRUE-FISP) comparada con la angiotomografía computada en la detección de TEP. En la totalidad de la población estudiada se encontró que la RM-TR tuvo una sensibilidad del 83.3% (5/6); especificidad del 93.5% (29/31); valor predictivo positivo (VPP) 71.4% (5/7) y Valor predictivo negativo (VPN) del 96.7% (29/30).

El estudio PIOPED III,<sup>43</sup> recientemente publicado, evaluó la exactitud diagnóstica de la angioresonancia con gadolinio en el diagnóstico de TEP, teniendo como estándar la angiotomografía pulmonar. Se encontró una sensibilidad del 78% y una especificidad del 99%; estos valores son muy parecidos a los encontrados en nuestro estudio, sin embargo, a diferencia de la angioresonancia con gadolinio, la secuencia TRUE-FISP<sup>44</sup> no requiere periodos de apnea y el estudio se complementa en 4-5 minutos, por lo que puede realizarse en la mayoría de los pacientes.

De los 371 pacientes, un 25% de ellos fueron técnicamente inadecuados (92), de éstos 28 pacientes tuvieron TEP y 64 no. La calidad de las imágenes fue inadecuada en 66 de los 92 (72%). De los 104 pacientes restantes, sólo 59 presentaron TEP. Cerca de 267 no tuvieron TEP y angiográficamente se excluyeron 201, de los cuales se incluyeron, taquipnea (35), disnea (32), falla

cardiaca congestiva (8), asma (12), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (9), neumonía (18), hemoptisis (5), taquicardia (16), tabaquismo (50) y cáncer (15). 447 pacientes no fueron interpretables. No hubo pacientes embarazadas, ni complicaciones como la fibrosis nefrogénica sistémica por el Gadolinio. Con lo anterior podemos observar que, en nuestro estudio no se excluyó a pacientes por inestabilidad hemodinámica, ya que no se presentaron este tipo de casos durante la realización del mismo. El tiempo de escaneo en el PIOPED III fue de aproximadamente 30 minutos, ya que eran secuencias con la inyección de Gadolinio; en cambio en el de nosotros solamente duró entre 4 y 5 minutos<sup>43</sup>.

En el presente estudio no hubo fallas técnicas, ya que durante el año que duró, se realizaron todas las secuencias en el mismo equipo de Siemens 1.5 T, con el mismo personal técnico. Los observadores fueron médicos con años de experiencia en el diagnóstico de TEP y los pacientes se eligieron al azar y ciego.

Al realizar un subanálisis de acuerdo a la probabilidad pre-prueba se encontró que en los pacientes con riesgo bajo de acuerdo a los criterios de Wells<sup>20</sup> los 27 pacientes fueron clasificados adecuadamente por la RM. De los 10 restantes que fueron agrupados en riesgo moderado y alto se encontró una sensibilidad del 83.3% (5/6); especificidad del 50% (2/4); VPP de 71.4% (5/7); VPN de 66.6% (2/3).

De acuerdo a los criterios de Geneva<sup>20</sup>, 33 pacientes tuvieron probabilidad baja de TEP, en este grupo de pacientes la sensibilidad fue del 75% (3/4); especificidad del 93.1% (27/29); VPP del 60% (3/5) y VPN del 96.4% (27/28).

Cuatro de los 37 pacientes evaluados tuvieron una probabilidad preprueba moderada de acuerdo a Geneva, 2 fueron negativos y 2 positivos por TC, los cuatro fueron clasificados adecuadamente por la RM

## **LIMITACIONES**

El número de pacientes estudiados es limitado y la mayoría de ellos tuvieron probabilidad pre-prueba baja, por lo que los resultados carecen de validez externa.

No se incluyeron pacientes hemodinámicamente inestables ni embarazadas (aun cuando no fue contraindicación para el estudio)

La resolución espacial de la RM es inferior a la de angiotomografía, por lo es probable que la sensibilidad de la RM-TR sea inferior al análisis realizado.

Aun cuando el tiempo de adquisición es mucho menor que la angioresonancia con gadolinio, es mayor que el de la angiotomografía pulmonar.

## **CONCLUSIONES**

La RM en tiempo real, con la secuencia TRUE FISP, tuvo una adecuada exactitud diagnóstica en el diagnóstico de TEP (comparada con la angioTCMD).

Con lo anterior podemos decir que el estudio de RM en tiempo real, con secuencia TRUE-FISP es útil en el diagnóstico de TEP en tronco, arterias principales y probablemente lobares, sin necesidad de medio de contraste (Gadolinio), ni apneas, pudiendo ser una alternativa diagnóstica en pacientes que tienen contraindicación para la realización de angiotomografía pulmonar.

La RM con secuencia TRUE FISP en tiempo real es una excelente alternativa en pacientes con contraindicaciones para la realización de angio-tomografía computada (insuficiencia renal, embarazo, alergia al medio de contraste, incapacidad para realizar apnea) pues no requiere de apneas ni de la aplicación de material de contraste endovenoso.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Vahanian Alec, et al.; Task Force on Pulmonary Embolism, European Society Cardiology: Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism; Eur Heart J 2000; 21: 1301-1336.
2. Jerjes-Sánchez Carlos D, et al; Diagnóstico, estratificación y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda; Archivos de Cardiología de México; Vol. 74, Septiembre 2004:S547-S585.
3. Stein PD, Hull RD, Ghali WA, et al.; Tracking the uptake of evidence: two decades of hospital practice trends for diagnosing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2003; 163: 1213–1219.
4. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med. 2003; 163:1711–1717.
5. Santos Martínez Luis Efrén, et al.; Tromboembolia pulmonar masiva, trombo en tránsito y disfunción ventricular derecha; Archivos de cardiología de México; Vol. 77; 2007.
6. Makin A., et al.; Enfermedad vascular periférica y la tríada de Virchow de trombogénesis; QJ Med 2002; 95: 199-210
7. Schwartz, Shirer, Spencer. Principios de Cirugía 5a edición. Interamericana MacGraw-Hill. Cap. 22. Enfermedades de venas y linfáticos. Pág. 897.
8. Eriksson L., et al.; Diagnosis of pulmonary embolism based upon alveolar dead space analysis; CHEST; 1989, vol. 96, no. 2, 357-362.
9. Azocar RJ; Persistent hypoxia after diagnosis and treatment of pulmonary thromboembolism; J Clin Anesth. 2001 Dec;13(8):588-91.
10. Fishman, Alfred. Tratado de Neumología; 2da Edición; Ediciones Doyma; España. 1995.
11. West, J.B; Respiratory Physiology. The essentials; 5ta Ed. William and Wilkins; Balti-more, USA; 1995.
12. Goldhaber S. Review article. Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine. Vol 339. N3, pags: 93-103.

- 
13. Wood Kenneth E.; Major Pulmonary Embolism, Review of a Pathophysiologic Approach to the Golden Hour of Hemodynamically Significant Pulmonary Embolism; CHEST; 2002; vol. 121; no. 3: 877-905.
  14. Heit JA, et al.; Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study; Arch Intern Med; 2002; 162:1245-8.
  15. Handin RI; Disorders of coagulation and thrombosis; Harrison Principle's of Internal Medicine; Nueva York; McGraw Hill, 2001; 751-757.
  16. Ghada Bourjeily, MD; Pulmonary embolism in pregnancy; THE LANCET; Volume 375, Issue 9713, February 2010, Pages 500-512.
  17. Crowther MA, Kelton JG; Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system; Ann Intern Med 2003;138:128-34.
  18. Tapson Victor F., M.D.; Acute Pulmonary Embolism; N Engl J Med 2008; 358:1037-1052.
  19. Samama MM, et al.; Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool; Haematologica; 2003; 88:1410-21.
  20. S. Iles, et al.; Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism; Q J Med 2003; 96: 211-215
  21. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995;108:978–981.
  22. Stein P, Woodard P, et al. Diagnostic Pathways in Acute Pulmonary Embolism: Recommendations of The PIOPED II Investigators. Radiology 2007: 242 (1): 15.
  23. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation 1992; 85:462– 468.
  24. Kline J., et al.; New diagnostic Test for pulmonary Embolism; Annals of Emergency medicine 2000. 35; 168-180.

- 
25. Amoliga A, et al.; Pulmonary Thromboembolism and other pulmonary vascular diseases: Chest Medicine : Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine. Baltimore. Williams & Wilkins ; 1995 . Pag : 130-135.
  26. The PIOPED Investigators; Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED); JAMA; 1990; 263(20):2753-9.
  27. Wittram C, Maher, M, Yoo A, Kalra, M, . Shepard , et al CT Angiography of Pulmonary Embolism: Diagnostic Criteria and Causes of Misdiagnosis. RadioGraphics 2004; 24:1219–1238.
  28. Kanne J, Lalani T. Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Circulation. 2004; 109[suppl I]:I-15-I-21.
  29. Riedel M. Venous thromboembolic disease. Acute pulmonary embolism 1: Pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. Heart 2001; 85:229–240.
  30. Stein PD, Fowler SE, et al.; PIOPED II Investigators Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism (PIOPED II) N Eng J Med; 2006;354:2317–2327.
  31. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. Radiology 1999;210: 689–691.
  32. Wells PS, et al.; Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000;83: 416–420.
  33. Wicki J, Perneger TV, et al.; Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med. 2001; 161:92–97.
  34. Han D, Soo Lee K, Franquet F, Müller N, Kim T. Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: Spectrum of imaging findings. RadioGraphics 2003; 23:1521–1539.
  35. Clemens S, Leeper K Jr. Newer Modalities for Detection of Pulmonary Emboli. The American Journal of Medicine (2007) Vol 120 (10B), S2–S12.

- 
36. Stein P, Woodard P, Hull R, Kayali F, Weg J, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism. An in depth review. *Chest* 2003; 124: 2324-2328.
  37. Hale Ersoy, Samuel Z. Goldhaber, Tianxi Cai, et al. Time-Resolved MR Angiography: A primary screening examination of patients with suspected pulmonary embolism and contraindications to administration of iodinated contrast material. *AJR* 2007; 188:1246-1254
  38. Gupta A, Frazer C, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-59
  39. Oudkerk M, van Beek EJ, Wielopolski P, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:1643–1647.
  40. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 417-424.
  41. Becattini C, Agnelli G, Pasavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172-175.
  42. Meaney J, Weng JG, Chenevert TL.; Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997; 336:1422-27.
  43. Stein PD, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010; 152:434-443.
  44. Kluge A, Muller C, Hansel J, Gerriets T, Bachmann G. Real-time MR with TrueFISP for the detection of acute pulmonary embolism: initial clinical experience. *Eur Radiol*. 2004; 14:709 –718.
  45. Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W. Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience. *Magn Reson Med*. 1991; 22:222–228; discussion 229–232.
  46. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; Gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging scans [FDA Information for Healthcare Professionals.] Rockville, MD: US Food and Drug Administration, June 2006.