



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**“INTENSIDAD EN EL REALCE EN ESTRUCTURAS
VASCULARES CON EL USO DE ÁCIDO GADOXÉTICO, EN
COMPARACIÓN CON GADOLINIO.”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:

IMAGENOLOGÍA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA

PRESENTA:

DR. JOAQUÍN NÚÑEZ GÓMEZ

ASESOR DE TESIS: DRA. ANAMARI PEROCHENA GONZALEZ
JEFE DE SERVICIO: DR. JORGE VÁZQUEZ LAMADRID

MEXICO, D.F JULIO DEL 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

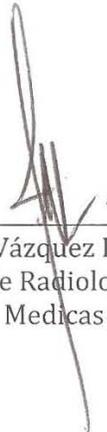
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

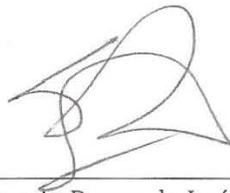
TESIS DE POSGRADO
"INTENSIDAD EN EL REALCE EN ESTRUCTURAS VASCULARES CON EL USO DE
ÁCIDO GADOXETICO, EN COMPARACIÓN CON GADOLINIO"



Dra. Anamari Perochena González
Asesor de Tesis



Dr. Jorge Vázquez Lamadrid
Jefe del Departamento de Radiología e Imagen Molecular
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

INDICE

Objetivo	3
a) Objetivo General	
b) Objetivos Específicos	
Hipótesis	3
Planteamiento del problema y Justificación	3
Marco Teórico	
Antecedentes	4-10
a) Antecedentes	
b) Definición del problema	
c) Justificación	
Metodología	11
a) Diseño del Estudio	
b) Criterios de Selección	
c) Variables	
Análisis Estadístico	11-14
Resultados	14-19
Discusión	20
Conclusiones	21
Referencias Bibliográficas	22

“Intensidad en el realce en estructuras vasculares con el uso de ácido gadoxético, en comparación con gadolinio”

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Conocer la diferencia de intensidad del realce en aorta abdominal con el uso de ácido gadoxético en comparación con gadobutrol, en pacientes en los que se ha realizado un estudio de resonancia magnética de hígado en fase simple y contrastada con ambos medios de contraste.

Objetivos Específicos:

- Describir las variables demográficas de la población del estudio
- Determinar si el ácido gadoxético (Primovist) posee menor realce vascular que el gadobutrol, como se ha reportado en estudios de la literatura.

Objetivos Secundarios:

- Determinar si los resultados reportados en la literatura correlacionan con aquellos obtenidos en esta muestra de evaluación.

Hipótesis:

El realce en las estructuras vasculares es de mayor intensidad con el uso de gadolinio hepatoespecífico (Primovist, Ácido gadoxético, Bayer) que cuando se administra un gadolino de uso convencional.

Planteamiento del Problema y Justificación

El ácido gadoxético es un medio de contraste hepato-específico de reciente introducción en el mercado nacional, con pocos estudios en la literatura con un nivel de evidencia alto en los que se compare el realce arterial de ácido gadoxético versus gadolinio convencional. Por tal motivo, sería conveniente generar mayor cantidad de evidencia que establezca, si existe una diferencia estadísticamente significativa del realce entre ácido gadoxético y gadolinio convencional, para determinar la intensidad de señal en estructuras vasculares.

El aporte vascular del hepatocarcinoma es principalmente arterial por medio de angiogénesis, con un aporte portal marcadamente escaso o inclusive ausente. Aproximadamente 80-90% de los hepatocarcinomas muestran hipervascularidad arterial en estudios de resonancia magnética posterior a la inyección de medio de contraste¹.

Las más recientes recomendaciones de la Asociación Americana para el estudio de enfermedades del hígado, estipulan que se puede realizar el diagnóstico de hepatocarcinoma si una masa >2 cm muestra comportamiento típico de hepatocarcinoma (hipervascularidad en la fase arterial y lavado en la fase venosa temprana o tardía) en un estudio contrastado de resonancia magnética o de tomografía computarizada².

Antecedentes

Existen varios tipos de medios de contraste disponibles en el mercado para la mejor detección y caracterización de lesiones hepáticas con el uso de resonancia magnética. Estos agentes se pueden dividir en 5 grandes grupos³:

- a) Agentes extracelulares
- b) Agentes reticuloendoteliales
- c) Agentes hepatobiliares
- d) Agentes en suero sanguíneo.

e) Agentes combinados.

Mecanismo de Acción

El gadolinio tiene 7 electrones no pares y es una sustancia altamente paramagnética; el gadolinio actúa acortando los tiempos de relajación T1 y T2 de los protones de agua adyacentes. Estos efectos de relajación ocasionan un incremento de señal en la secuencia T1 y pérdida de señal en secuencia T2; no obstante, el acortamiento T2 puede dominar y ocasionar disminución en la señal de imágenes secuenciadas en T2 y en altas dosis del medio de contraste, puede existir disminución en la intensidad de señal de T1, como resultado del acortamiento dominante T, si el tiempo Echo es suficientemente alto.⁴⁻⁶

Agentes Extracelulares

Actualmente existen 6 gadolinios extracelulares en el mercado

Nombre Genérico	Nombre corto	Nombre Comercial	Fabricante
Gadopentato dimeglumina	Gd-DTPA	Magnevist	Berlex
Gadodiamida	Gd-DTPA-BMA	Omniscan	Nycomed Amersham
Gadoteridol	Gd-HP-DO3A	ProHance	Bracco Diagnostics
Gadoversatamida	Gd-DTPA-BMEA	Optimark	Mallinckrodt
Gadoterato meglumina	Gd-DOTA	Dotarem	Guerbet
Gadobutrol	Gd-BT-DO3A	Gadovist	Bayer

Mecanismo de Acción

Los agentes del espacio extracelular son rápidamente distribuidos al espacio extracelular, el cual incluye el espacio vascular más el espacio intersticial. Este tipo de contraste permanecen en el espacio extracelular y son rápidamente eliminados mediante excreción renal del 100%⁷

Medios de Contraste Hepato específicos

Los medios de contraste hepato-específicos son compuestos paramagnéticos que son captados por el hepatocito funcionante y excretados en bilis. Este tipo de agente incrementa la intensidad de señal del hígado, conductos biliares y algunos hepatocitos que contengan lesiones en imágenes potenciadas en secuencia T1⁸⁻⁹. Estos agentes se conocen también como agentes combinados hepatobiliar/extracelulares.

Se encuentran actualmente disponibles en el mercado 2 agentes de esta categoría que son: ácido gadoxético (Primovist, Bayer) y dimeglumina gadobenato (MultiHance, Bracco). Este tipo de contrastes son excretados a través de una combinación renal y biliar.

Indicaciones

- Caracterizar hiperplasia nodular focal de adenoma o de carcinoma fibrolamelar.
- Evaluación o tamizaje de hepato carcinoma en hígado cirrótico.
- Descarte de enfermedad metastásica o revaloración de enfermedad metastásica conocida.

Otras indicaciones

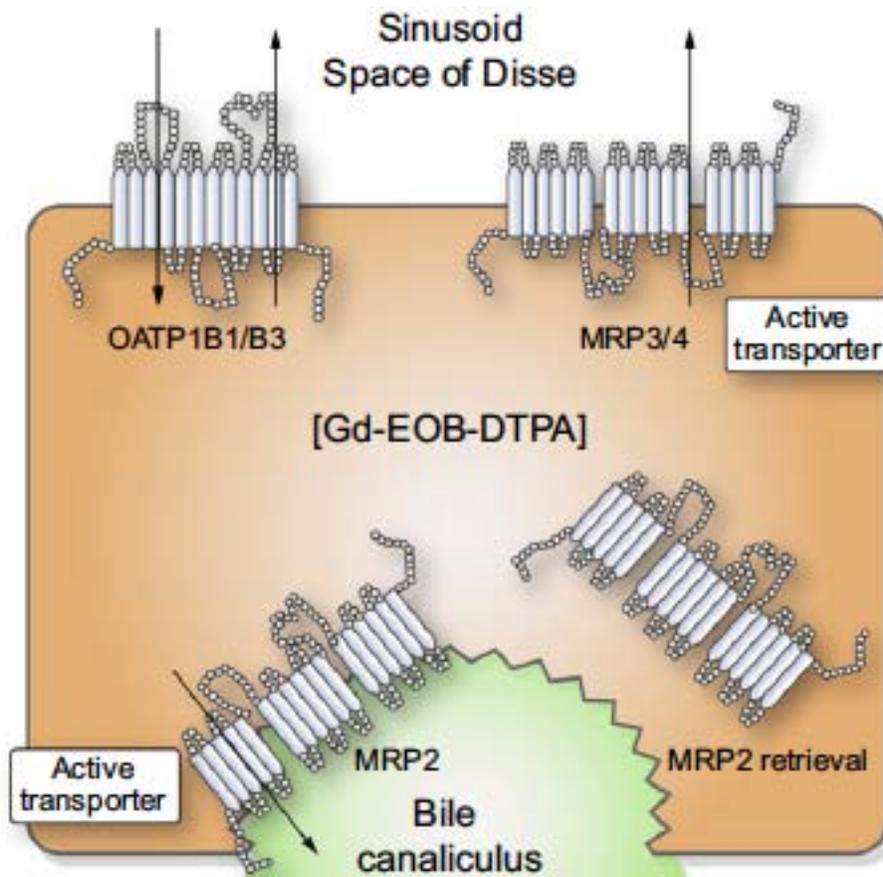
- Imagen de vía biliar pre quirúrgica/postquirúrgica
- Obstrucción del conducto cístico.

Ácido Gadoxetico

Dimeglumina etoxybenzil gadolinio (Gd-EOB-DTPA), es un medio de contraste hepato-especifico, con un peso molecular de 726 daltons. Este medio de contraste es captado en el hígado por los hepatocitos y aproximadamente un 50% de la dosis administrada en un hígado normal es transportada por el hepatocito y es excretado hacia la bilis, el otro 50%

restante se elimina vía renal¹⁰. La vida media del ácido gadolínico es de aproximadamente 56 minutos, en sujetos con función normal hepato-renal.

Gd-EOB-DTPA es un derivado anfipático de Gd-DTPA, su transporte en los hepatocitos es mediado por 2 diferentes sistemas de transporte localizado en la membrana sinusoidal y canalicular de la célula¹¹. El medio de contraste entra al hepatocito a través de los polipéptidos de transporte orgánicos de aniones OATP1B1 y OATP1B3, los cuales pertenecen a la superfamilia de transportadores OATPS. Este medio de contraste se excreta a la bilis por medio del transportador multi-específico canalicular transportador de aniones orgánicos



Mecanismo de Acción del Ácido Gadolínico

Gd-EOB-DTPA es bien tolerado con eventos adversos similares a aquellos reportados con quelatos de gadolinio no específicos. En un estudio fase III, 162 pacientes a los que les fueron administrados Gd-EOB-DTPA un total de 11 (6.8%) pacientes reportaron un total de 21 efectos adversos, los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron náusea: vasodilatación, cefalea, alteraciones en el gusto y dolor en el sitio de inyección ¹¹

Gd-EOB-DTPA es un quelato del gadolinio de cadena abierta (lineal), que tiene una menor estabilidad que los quelatos del gadolinio macro cíclicos, no se ha reportado ningún caso de fibrosis sistema nefrogénica, como cautela y debido a la limitada experiencia con este medio de contraste, se recomienda su uso cuidadoso en pacientes con insuficiencia renal, especialmente en aquellos con una tasa de filtración <30ml/min/1.73m² ¹²⁻¹⁴.

Gd-EOB-DTPA tiene una mayor unión a proteínas plasmáticas que el gadopentato dimeglumina *Gd-DTPA* (10% vs 1.5%). Ésta unión a proteínas incrementa la relajación T1 de Gd-EOB-DTPA con un resultado en la intensidad de señal en sangre e hígado comparada a la de *Gd-DTPA*. La captación de medios de contraste hepatobiliares hacia los hepatocitos puede competir con numerosos compuesto endógenos y fármacos. OATP1B1 y OATP1B3 transportan un importante número de compuestos y la competencia por captación puede limitar la captación de ácido gadoxético por los hepatocitos¹⁵.

La dosis que se administra del ácido gadoxético es menor que la de todos los agentes extracelulares, contiene 0.25mmol de Gd-EOB-DTPA en 1 ml, la dosis recomendada por el fabricante es de 0.025 mmmol/kg. El Gadobutrol tiene la mayor concentración de los todos los agentes extracelulares 1 ml por 0.5mmol/kg y la dosis recomendada es de 0.1mmol/kg

Limitaciones

Estudios anteriores han publicado que debido a la menor dosis administrada, las fases arterial y venosas con ácido gadoxético tienen un mejor reforzamiento que con los agentes extracelulares (Cita) Los artefactos de movimiento pueden ocurrir durante la fase arterial temprana en muchos pacientes, debido a la presencia de disnea aguda transitoria autolimitante, afectando significativamente la evaluación de las lesiones captantes ¹⁵.

Algunos pacientes con una función hepática reducida tienen un reforzamiento reducido con el ácido gadoxético, esta situación es particularmente vista, si la concentración directa de bilirrubina directa es mayor de 2.18 mg/dl ¹⁶

Gd-EOB-DTPA en Hígado Cirrótico

En un artículo de revisión de Cruite et al ¹⁷, se revisó el uso del ácido gadoxético en el hígado cirrótico, en el que los pacientes con cirrosis temprana o bien compensada, la farmacocinética y farmacodinámica de este medio de contraste, son similares al compararse con un hígado no cirrótico. En aquellos pacientes, con cirrosis avanzada existen 3 características importantes:

- a) Reforzamiento del parénquima disminuido y retrasado: La razón para estos hallazgos se debe, a que la intensidad de señal en la fase hepática depende de la captación del medio de contraste, desde el espacio extracelular hacia los hepatocitos por medio del transportador de anión orgánico poli peptídico 1 dependiente de ATP (OATP1) y subsecuente excreción a los canalículos biliares por el transportador canalicular anion organico multiespecifico (cMOAT). Estos mecanismos de transporte están alterados en pacientes con cirrosis¹⁸.
- b) Excreción biliar retrasada y disminuida de Gd-EOB-DTPA: En el hígado no cirrótico, el ácido gadoxético produce un reforzamiento biliar intenso que inicia 5 minutos después de su administración, este reforzamiento es debido a

la captación del agente por el hepatocito, con subsecuente excreción al sistema biliar. Debido a la captación alterada hepato-celular y excreción del medio de contraste en cirrosis, el reforzamiento de los ductos biliares en el hígado cirrótico puede estar retrasado y con intensidad limitada.¹⁹

- c) Reforzamiento vascular prolongado: En pacientes con cirrosis avanzada o colestasis, la excreción hepática se encuentra alterada, con una excreción disminuida del medio de contraste, por lo tanto, el ácido gadoxetico, tiene a tener una vida media plasmática más prolongada en pacientes cirróticos o colestasicos, en comparación a los pacientes con hígados sanos, y los vasos sanguíneos pueden observarse hiperintensos por un tiempo mayor.

En un estudio realizado por Zizka et al²⁰, se comparó el refuerzo dinámico y tardío, de estructuras vasculares y órganos del abdomen superior, posterior a la inyección intravenosa de un bolo de gadobutrol y ácido gadoxetico en una dosis de 1mmol/kg. La población que se estudio consistió de 107 pacientes, los criterios de exclusión fueron: falla renal, obstrucción biliar, paciente no cooperador o edad menor de 15 años. Los pacientes se dividieron en 2 grupos controlados por edad, sexo e índice de masa corporal.

Los resultados de este estudio concluyeron que el realce vascular que se obtuvo en aorta abdominal es mayor con Gadobutrol que con ácido gadoxetico, sin embargo, los resultados no tienen diferencia estadística significativa.

Metodología

Diseño del Estudio:

El presente trabajo de investigación es de carácter observacional, comparativo / analítico, y la metodología es la de un estudio de cohorte retrospectivo.

Se incluyeron a los pacientes del INCMNSZ que contaban con estudios de Resonancia Magnética Nuclear de hígado contrastada con ambos medios de contraste en sesiones diferentes; Gadobutrol y ácido gadoxético. Se utilizó la información de pacientes que acudieron al Instituto de Febrero de 2014 hasta abril de 2015 (n=56).

Descripción de análisis radiológico

Los estudios fueron efectuados en un magneto de 1.5 teslas General Electric (Milwaukee, Wisconsin, E.U.A) modelo Signa con antena de 8 canales. Para la adquisición de las secuencias dinámicas multifase con apneas de 10 segundos entre fase y fase, se administraron dosis de .2ml/kg de gadovist y .025/kg de primovist. El medio de contraste fue suministrado por medio de inyector con un caudal de 1ml/s para Primovist y 2ml/s para Gadovist, seguido de un bolo de solución salina de 20 ml a un caudal de 2ml/s.

Análisis post-proceso: Las secuencias multifase (simple y arterial) fueron analizadas en una estación de trabajo con software Carestream Health (Rochester, USA), colocando un ROI circular (región de interés) a nivel de tronco celíaco abarcando 2/3 partes del diámetro aórtico.

Tamaño de muestra y tipo de muestreo

Debido a que el tamaño de la muestra era fijo y por conveniencia, se procedió a hacer el cálculo de poder estadístico para nuestra población de estudio. Con los 56 pacientes incluidos, nuestro estudio cuenta con un poder estadístico superior al 80% para identificar una diferencia en las medias de realce de ambos contrastes, asumiendo un nivel de significancia de 5%.

Criterios de inclusión

a) Criterios de inclusión

- Pacientes de 20 a 85 años de edad con estudio de RMN.
- Pacientes con estudios de imagen con ambos contrastes.

b) Criterios de exclusión

Pacientes con falla cardíaca en el expediente y que contasen únicamente con un estudio de resonancia magnética de hígado contrastada con la aplicación de un solo medio de contraste.

Metodología: Desenlaces y variables

a) Principal variable de desenlace a medir (dependiente)

- Realce del ácido gadoxético. Variable numérica consistente en la resta aritmética del realce entre la fase arterial y la fase normal del estudio de RMN. Medida en píxeles.

b) Variables independiente a estudiar

- Realce del gadobutrol. Variable numérica consistente en la resta aritmética del realce entre la fase arterial y la fase normal del estudio de RMN. Medida en pixeles.

c) Covariables

- Edad (años). Variable numérica, normalmente distribuida.

- Género. Variable binaria.

- Diagnóstico. Variable categórica con 8 posibles opciones: Hepatocarcinoma, cirrosis, adenoma hepático, virus de hepatitis C, metástasis de cáncer de colon, hepatocarcinoma fibrolamelar, neuroendocrino, neoplasia endocrino múltiple.

c) Frecuencia de las mediciones

De manera retrospectiva, se midió el realce de las fases normal y arterial de ambos contrastes para su posterior comparación.

d) Estrategia de análisis estadístico.

Debido a que cada paciente era su mismo control (pero con diferente contraste), se procedió con la prueba de T de Student para datos pareados para la comparación principal de las medias de realce entre ambos contrastes.

Se calcularon correlaciones de Pearson para explorar una posible asociación entre el realce de ambos contrastes con la Edad. Asimismo, se realizaron pruebas de T de Student para datos INDEPENDIENTES para ver si había una asociación entre el género y un mejor realce de ambos contrastes. Por último, se realizó un Análisis de la Varianza (ANOVA) para ver una posible asociación entre los diferentes diagnósticos y el realce de ambos contrastes.

Se asumió una distribución normal de las variables numéricas (realce de ambos contrastes y edad) aludiendo al Teorema del Límite Central de acuerdo al tamaño de la muestra.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 56 pacientes en el estudio, de los cuales 37 fueron mujeres y 19 hombres (Ver Figura 1). La media de edad fue de 60.16 años con una desviación estándar de 14 años (Figura 2).

Figura 1. Distribución de género en la población de estudio.

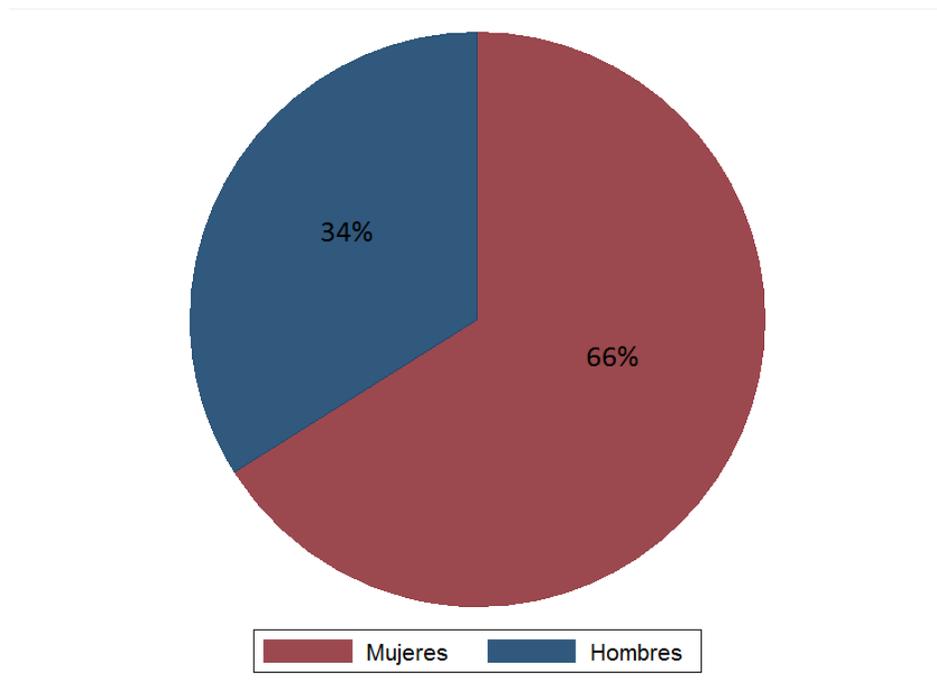
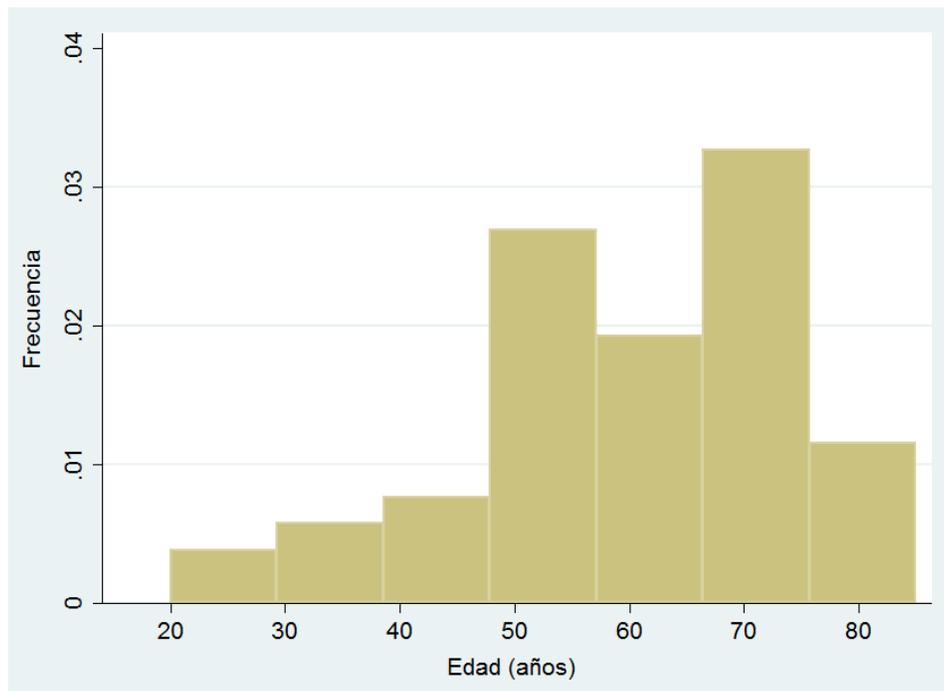
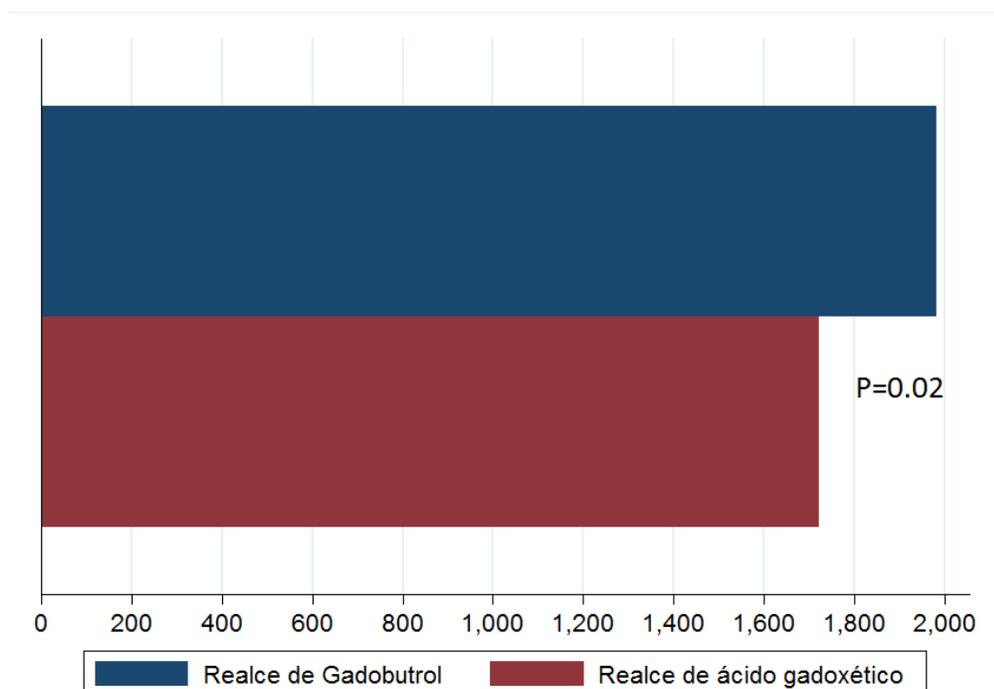


Figura 2. Distribución de edad en la población.



En el análisis principal, el Gadobutrol tuvo un realce significativamente mayor, con una media de 1,981 píxeles en comparación con el ácido gadoxético que tuvo una media de 1,722 píxeles ($P=0.02$) como puede observarse en la Figura 3.

Figura 3. Diferencia entre el realce de ambos contrastes.



Este estudio no mostró una asociación entre la edad y el realce de Gadobutrol ($r=0.05$) ni de ácido gadoxético ($r=-0.13$) como se puede apreciar en los diagramas de dispersión correspondientes (Figuras 4 y 5).

Figura 4. Correlación entre Edad y realce de Gadobutrol.

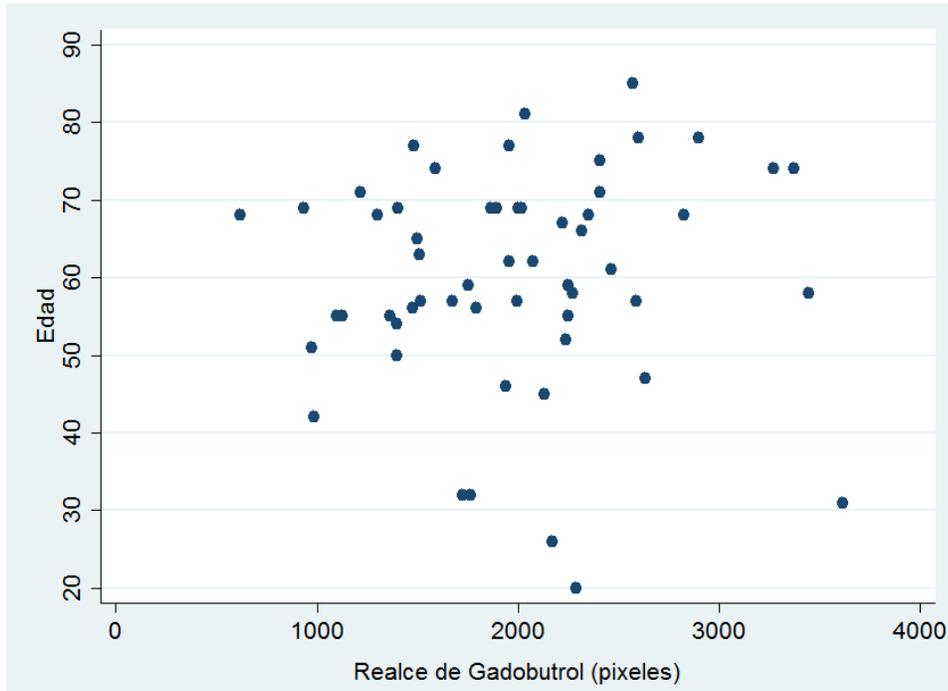
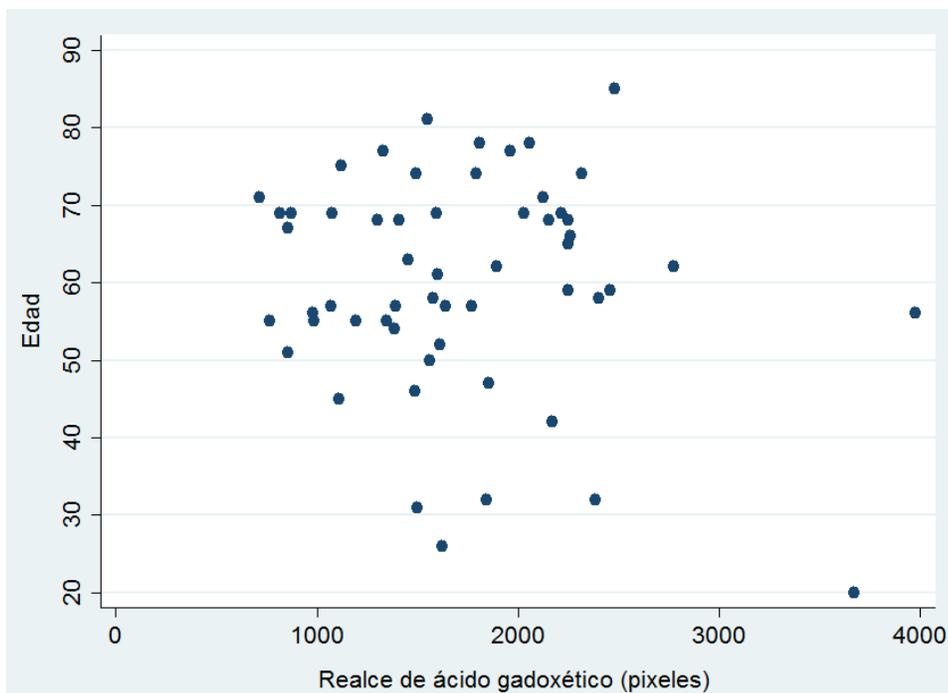


Figura 5. Asociación entre edad y el realce de ácido gadoxético.



No se encontró una diferencia entre el realce de hombres y mujeres de Gadobutrol ($P=0.17$)

ni de ácido gadoxético ($P=0.15$) como puede observarse en las Figuras 6 y 7.

Figura 6. Realce de Gadobutrol en hombres y mujeres.

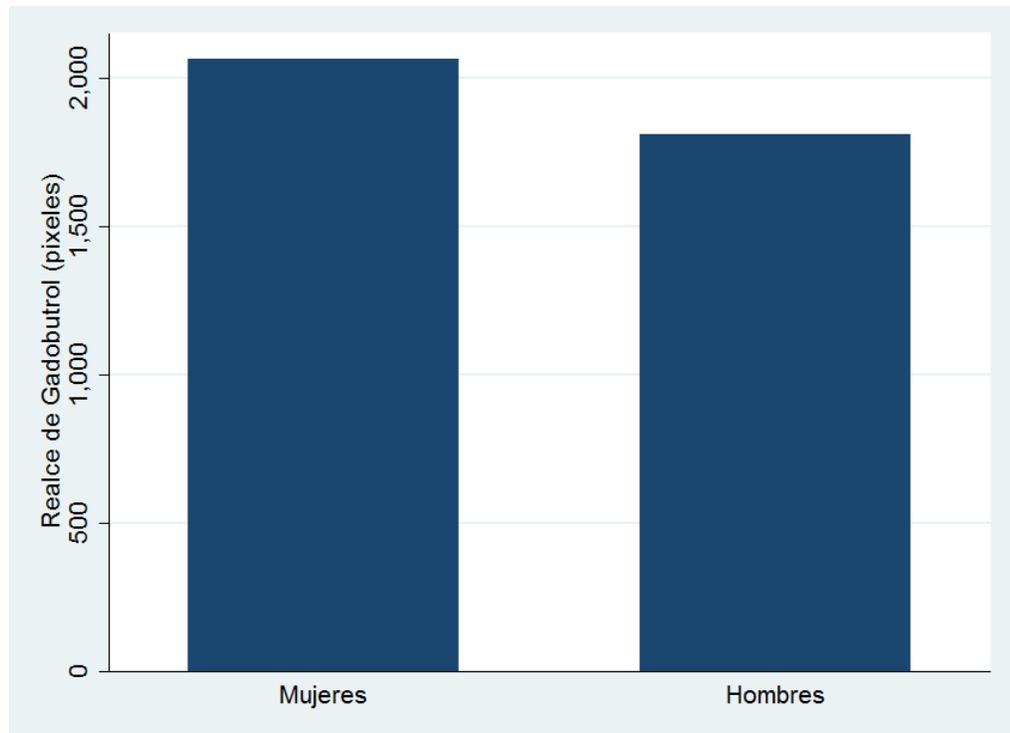
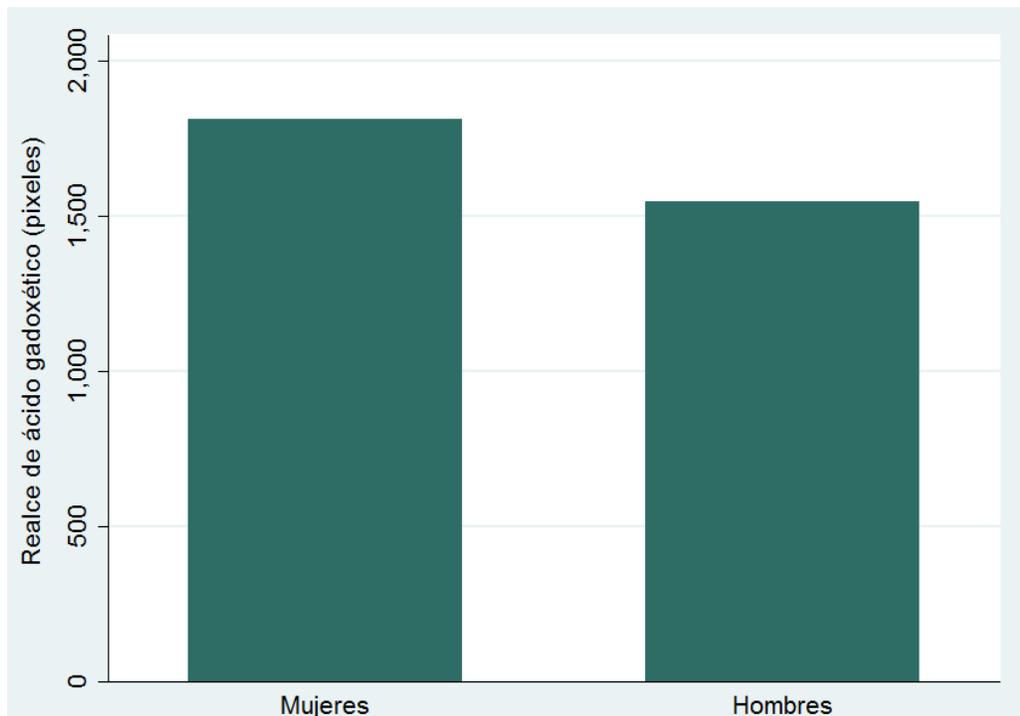
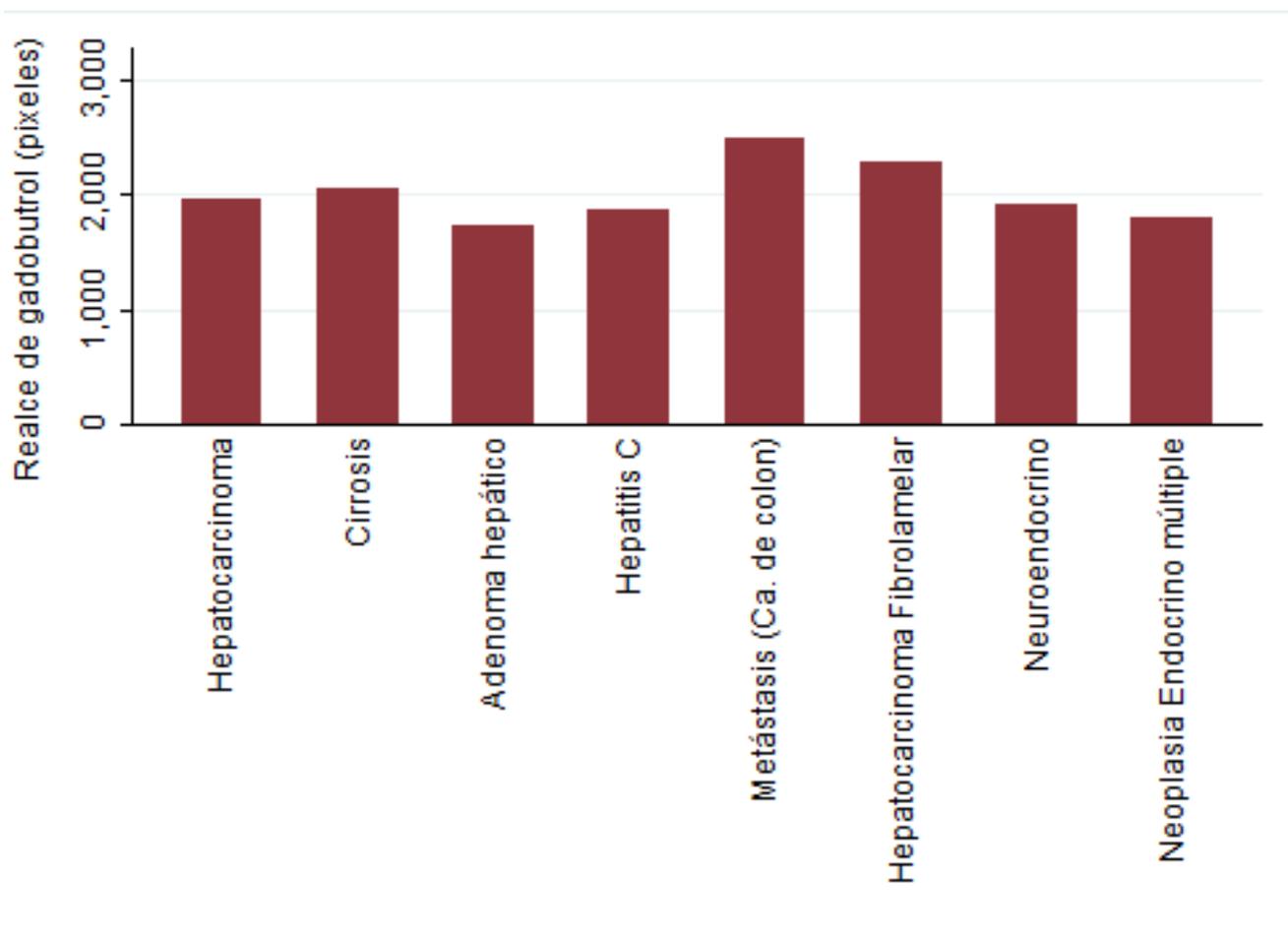


Figura 7. Realce de ácido gadoxético por género.



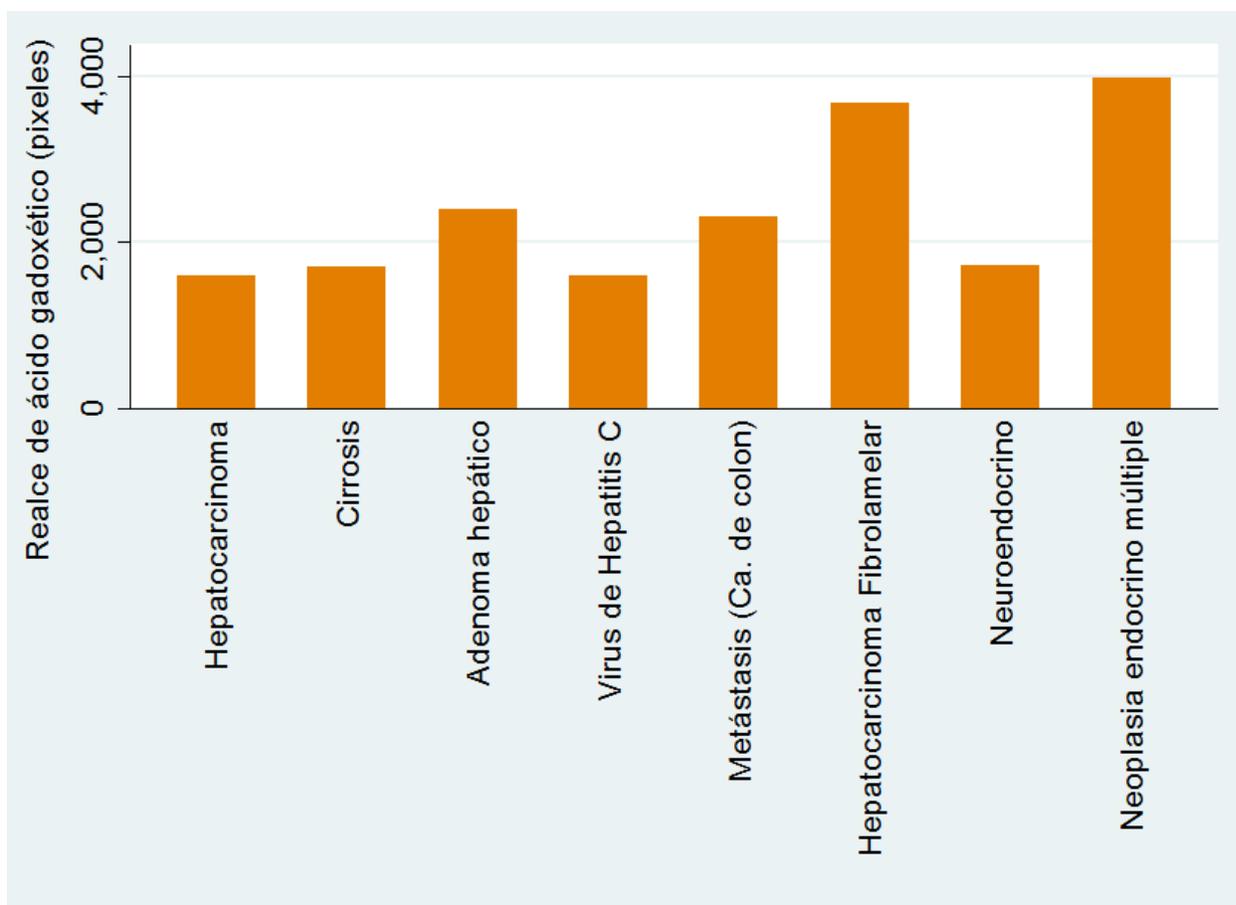
No se encontró una diferencia significativa entre el diagnóstico de los pacientes y el realce de Gadobutrol (P=0.97) como se puede observar en la Figura 8.

Figura 8. Realce de Gadobutrol entre los diferentes diagnósticos del estudio.



El análisis de la varianza (ANOVA) mostró una diferencia entre el realce de ácido gadoxético de los diferentes grupos diagnósticos ($P=0.001$). Al ajustar para múltiples comparaciones por medio de la corrección de Bonferroni, se evidenció que los pacientes con hepatocarcinoma fibrolamelar tuvieron un mejor realce que los pacientes con hepatocarcinoma ($P=0.007$) y que pacientes cirróticos (0.04). Asimismo, este análisis mostró que los pacientes con neoplasia endocrino múltiple tuvieron un mejor realce de ácido gadoxético que pacientes con hepatocarcinoma ($P=0.001$) y que pacientes con cirrosis ($P=0.007$) como se puede apreciar en la Figura 9.

Figura 9. Realce de ácido gadoxético entre los diferentes grupos diagnósticos.



Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio correlacionan con los reportados en la literatura médica, como en el estudio de Zizka et al²⁰, en el que se demostró un mayor incremento en la intensidad de señal con el uso de gadobutrol que con ácido gadoxético, estos resultados, se deben a que existe una mayor concentración de gadobutrol (1mmol/ml) que de primovist (0-025mmol/ml).

En el trabajo de Kühn et al²¹, se obtuvo una mayor intensidad de señal con el ácido gadóxico que con gadobutrol, sin embargo en nuestro estudio los resultados reportan mayor realce con Gadobutrol, lo que soporta los resultados obtenidos en el trabajo de Zizka.

En el estudio actual, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa $p=0.02$ que contrasta con la obtenida de Zizka que fue de 0.053 al compararse las fases arteriales con los 2 medios de contraste. Una de las aportaciones de este trabajo radica en su mayor cohorte de pacientes con ácido gadoxético reportada en la literatura actual y que en el mismo grupo de paciente se utilizaron los 2 medios de contraste y fueron comparados entre sí.

Dentro de las limitantes de este trabajo, se encontró el carácter retrospectivo del estudio

Conclusiones:

En los pacientes con Resonancia Magnética Nuclear de hígado del INCMNSZ, se encontró un mejor realce de Gadobutrol, en comparación con ácido gadoxético.

No se encontró una asociación entre el realce de ambos contrastes y la edad, o el género.

Los pacientes cirróticos y pacientes con hepatocarcinoma mostraron un peor realce de ácido gadoxético en comparación con otros diagnósticos.

A pesar de que existen publicaciones que comparan estos 2 medios de contraste, es necesario la utilización de estos 2 contrastes para una mejor caracterización de lesiones.

Se necesitan realizar estudios prospectivos con muestras más amplias para llegar a conclusiones más definitivas.

Bibliografia

- 1.- Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOBDTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996; 200:59–67
- 2.- Bruix J , Sherman M; Management of hepatocellular carcinoma *J Hepatol* 42:1208-1236,2005
- 3.- Schuhmann-Giampieri G. Liver contrast media for magnetic resonance imaging: interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Invest Radiol* 1993;28:753–761.
- 4.Semelka RC, Helmberger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001;218:27– 38.
5. Wood ML, Hardy PA. Proton relaxation enhancement. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:149–156.
- 6.Mitchell DG. Liver. I. Currently available gadolinium chelates. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1996;4:37–51.
- 7 Van Beers, Bernard E., Catherine M. Pastor, and Hero K. Hussain. “Primovist, Eovist: What to Expect?” *Journal of Hepatology* 57.2 (2012): 421–429. Web.
- 8.- Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliar contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 2004;14:559–578.
9. Lim KO, Stark DD, Leese PT, Pfefferbaum A, Rocklage SM, Quay SC. Hepatobiliary MR imaging: first human experience with MnDPDP. *Radiology*1991;178:79–82.
10. Giovagnoni A, Paci E. Liver. III. Gadolinium based hepatobiliary contrast agents (Gd-EOBDTPA and Gd-BOPTA/Dimeg). *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1996;4:61–72.
- 11.- Zech CJ, Vos B, Nordell A, Urich M, Blomqvist L, Breuer J, et al. Vascular enhancement in early dynamic liver MR imaging in an animal model: comparison of two injection regimen and two different doses Gd-EOB-DTPA (gadoxetic acid) with standard Gd-DTPA. *Invest Radiol* 2009;44:305–310.
- 12 Weinmann HJ, Bauer H, Frenzel T, Muhler A, Ebert W. Mechanism of hepatic uptake of gadoxetate disodium. *Acad Radiol* 1996;3 (Suppl. 2):S232–S234.
- 11.- Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457–467.
- 12 Port M, Idee JM, Medina C, Robic C, Sabatou M, Corot C. Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. *Biometals* 2008;21:469–490.
- 13 Leiner T, Kucharczyk W. NSF prevention in clinical practice: summary of recommendations and guidelines in the United States, Canada, and Europe. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:1357–1363.
- 14.- Diagnostic Challenges and Pitfalls in MR Imaging with Hepatocyte-specific Contrast Agents Mark D. Goodwin, Julie E. Dobson, Claude B. Sirlin, Beng Ghee Lim, and Damien L. Stella *RadioGraphics* 2011 31:6, 1547-1568
- 15.- Van Beers, Bernard E., Catherine M. Pastor, and Hero K. Hussain. “Primovist, Eovist: What to Expect?” *Journal of Hepatology* 57.2 (2012): 421–429. Web.

- 16 Lee NK, Kim S, Kim GH, et al. Significance of the “delayed hyperintense portal vein sign” in the hepatobiliary phase MRI obtained with Gd-EOB-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 2012;36(3):678–85.
- 17 . Cruite, I., Schroeder, M., Merkle, E. M., & Sirlin, C. B. (2010). Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 195(1), 29–41. <http://doi.org/10.2214/AJR.10.4538>
- 18- Tschirch FT, Struwe A, Petrowsky H, Kakales I, Marincek B, Weishaupt D. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with normal liver parenchyma. *Eur Radiol* 2008 18:1577–1586
- 19 Bollow M, Taupitz M, Hamm B, Staks T, WolfKJ, Weinmann HJ. Gadolinium-ethoxybenzyl- DTPA as a hepatobiliary contrast agent for use in MR cholangiography: results of an in vivo phase-I clinical evaluation. *Eur Radiol* 1997; 7:126–132
- 20 Žižka, J., Klzo, L., Ferda, J., Mrklovský, M., & Bukač, J. (2007). Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI studies: Comparison of gadoxetic acid and gadobutrol. *European Journal of Radiology*, 62(2), 186–191. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.02.035>
- 21.- Jens-Peter Kühn, Katrin Hegenscheid, Werner Siegmund, Claus-Peter Froehlich, Norbert Hosten, and Ralf Puls. Normal Dynamic MRI Enhancement Patterns of the Upper Abdominal Organs: Gadoxetic Acid Compared With Gadobutrol *American Journal of Roentgenology* 2009 193:5, 1318-1323