

seram

Sociedad Española de Radiología Médica

34

Congreso Nacional

PAMPLONA $\frac{24}{27}$ MAYO 2018

Palacio de Congresos Balaarte

23 mayo Cursos Precongreso

**AGENTES DE
CONTRASTE BASADOS
EN GADOLINIO (ACBG):
CAMBIO DE
PARADIGMA Y
RECOMENDACIONES
ACTUALES**

**Edgar Lorente Martínez,
María Dolores Monedero Picazo**

*Servicio de Radiodiagnóstico
Hospital Universitario Doctor Peset
Valencia, España*

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

1. Objetivos docentes

2. Revisión del tema

- A) Introducción
- B) Tipos de contraste
- C) Aspectos de interés
- D) Nefrotoxicidad
- E) Efectos adversos
- F) Fibrosis sistémica nefrogénica
- G) Retención tisular prolongada
- H) Recomendaciones y restricciones actuales
- I) Debates activos

3. Conclusiones

4. Bibliografía y enlaces de interés

OBJETIVOS DOCENTES:

- 1. Describir los agentes de contraste basados en gadolinio (ACBG) comercializados, sus características químicas, efectos adversos e indicaciones actuales.**
- 2. Analizar las recomendaciones de uso actuales publicadas por el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC).**
- 3. Revisar la evidencia científica publicada hasta el momento en relación con los depósitos de gadolinio en los tejidos dentro y fuera del SNC.**

REVISIÓN DEL TEMA:

A) Introducción:



- El gadolinio (^{64}Gd) es un metal raro con elevada capacidad paramagnética, siendo **muy tóxico en su forma libre**.
- Debido a esta toxicidad, en la práctica clínica se emplean en forma de **quelatos** para evitar que interaccione o se deposite en el organismo.
 - *Más adelante veremos que en realidad siempre habrá una pequeña parte de gadolinio que quedará depositada por fenómenos de transmetalación.*
- La estabilidad de la molécula dependerá de los ligandos (agentes quelantes) y de su forma de unión al gadolinio.



QUELATOS DE
GADOLINIO

=

AGENTES DE CONTRASTE
BASADOS EN GADOLINIO
(ACBG)

REVISIÓN DEL TEMA:

A) Introducción:

Los agentes de contraste basados en gadolinio (ACBG) se han considerado hasta ahora medios de contraste seguros en RM, hasta que en 2006 se describió su asociación con la aparición de **fibrosis sistémica nefrogénica¹** en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada.



REVISIÓN DEL TEMA:

A) Introducción:

Desde 2014 se están publicando cada vez más trabajos científicos que evidencian el **depósito de gadolinio en tejidos corporales** después de administrar ACBG, lo que generó en marzo de 2017 por parte del PRAC una recomendación de **suspensión de autorización para comercializar ciertos ACBG de molécula lineal.**



REVISIÓN DEL TEMA:

A) Introducción:

La recomendación está originando controversia en la comunidad radiológica debido a la diferencia de criterios con las agencias de farmacovigilancia de otros países extracomunitarios en la valoración del riesgo potencial de estos depósitos y la **escasa posibilidad de ser sustituidos por otros medios de contraste alternativos a corto plazo.**

REVISIÓN DEL TEMA:

B) Tipos de contraste:

Es necesario hacer un breve recuerdo de los distintos tipos de ACBG.

Esta distinción se puede realizar bien su **estructura molecular**, o bien según su **modelo de distribución en el organismo**.

REVISIÓN DEL TEMA:

B) Tipos de contraste:

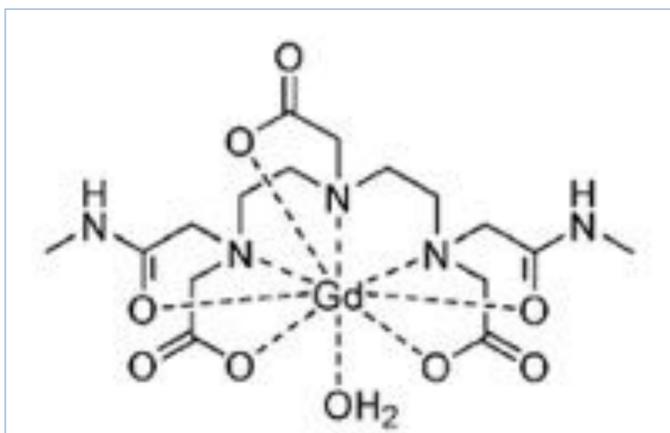
SEGÚN SU ESTRUCTURA MOLECULAR

1) LINEALES:

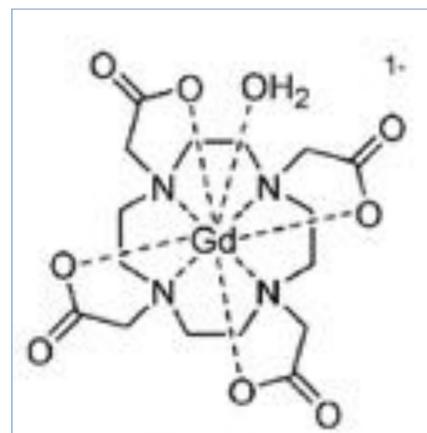
- **Omniscan[®]** (*gadodiamida*, GE)
- **Primovist[®]** (*ácido gadoxético*, Bayer)
- **Multihance[®]** (*ácido gadobénico*, Rovi-Bracco)

2) MACROCÍCLICOS:

- **Dotarem[®]** (*ácido gadotérico*, Guerbet)
- **Gadovist[®]** (*gadobutrol*, Bayer)
- **Prohance[®]** (*gadoteridol*, Rovi-Bracco)

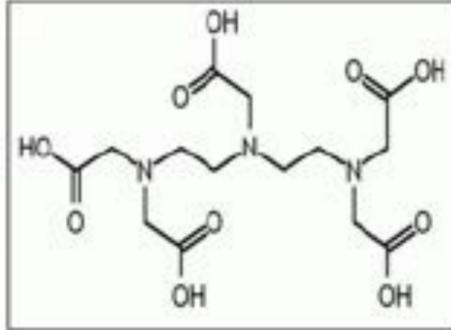


Lineal (*Omniscan[®]*)



Macrocíclico (*Dotarem[®]*)

LINEALES



Con ácido gadobénico: Multihance®

Con gadodiamida: Omniscan®

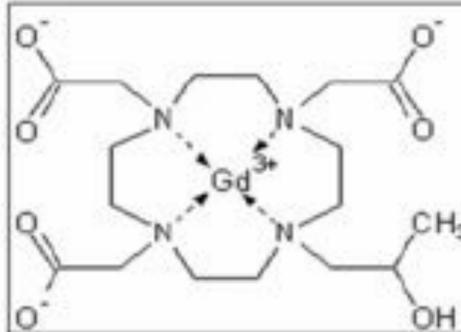
Con ácido gadoxético: Primovist®

Rovi (Bracco)

GE

Bayer Schering

MACROCÍCLICOS



Con gadobutrol: Gadovist®

Con ácido gadotérico: Dotarem®

Con gadoteridol: Prohance®

Bayer Schering

Guerbet

Rovi (Bracco)

MIXTOS: Además de extracelular, tienen distribución hepatobiliar

Alto riesgo de FNS en pacientes con insuficiencia renal

1 molar (el resto 0,5 molar)

REVISIÓN DEL TEMA:

B) Tipos de contraste:

SEGÚN SU MODELO DE DISTRIBUCIÓN

1) BICOMPARTIMENTAL:

- **Omniscan[®]** (gadodiamida)
- **Dotarem[®]** (ácido gadotérico)
- **Gadovist[®]** (gadobutrol)
- **Prohance[®]** (gadoteridol)

Todos ellos, 100% excreción por orina

2) TRICOMPARTIMENTAL:

- **Primovist[®]** (ácido gadoxético)
 - **50%** excreción biliar, 50% orina
- **Multihance[®]** (ácido gadobénico)
 - **5%** excreción biliar, 95% orina

REVISIÓN DEL TEMA:

C) Aspectos de interés:

Como podemos observar, sólo los contrastes lineales

Primovist® y Multihance®

presentan una parte de excreción biliar, por lo que son los únicos con

FASE HEPATOBILIAR*

y, por tanto, los más indicados para estudios hepáticos.

** Esta característica, adquirida por disponer de un grupo benceno y hacerlos más lipófilos, les permite unirse a proteínas (10%). Esto **incrementa la relajabilidad** y mejora la definición de la imagen.*

Otro aspecto importante es que

TODOS LOS ACBG PUEDEN SER NEFROTÓXICOS

(Al presentar todos ellos eliminación renal: 50% Primovist®, 95% Multihance® y 100% el resto)

REVISIÓN DEL TEMA:

C) Aspectos de interés:

Un aspecto esencial es conocer la existencia de **EFECTOS ADVERSOS** del uso de ACBG, siendo éstos más frecuentes en los **LINEALES**

Estos efectos adversos son muy infrecuentes, con una tasa mucho menor a la de los contrastes iodados
(Tasa entre el 0.04-0.07%)

Una complicación que merece mención aparte es la **FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA (FSN)**

REVISIÓN DEL TEMA:

C) Aspectos de interés:

Por último, el aspecto determinante para comprender las actuales recomendaciones es el concepto de **RETENCIÓN TISULAR PROLONGADA**, que hace referencia a la no eliminación -y, por tanto, al **depósito** en el organismo- de un pequeño porcentaje del agente de contraste.

(Aproximadamente **1/1.000.000** partículas de ACBG)

REVISIÓN DEL TEMA:

D) NEFROTOXICIDAD:

- **Todos los ACBG presentan excreción renal** en mayor o menor medida.
 - *Por tanto, todos ellos son potencialmente nefrotóxicos.*
- El mecanismo por el cual los ACBG provocan nefrotoxicidad **no está aclarado** por el momento.
 - Se postula que los ACBG que menos quedan retenidos en los tejidos serían los más nefrotóxicos, no por un mecanismo de depósito sino de daño celular directo en la célula renal (*McDonald et al, Radiology 2017*).
 - De este modo, además de por el riesgo de FNS, es necesario mantener un protocolo estricto de administración de ACBG en pacientes con FG >30 mL/min.

Por tanto...

**LA NEFROTOXICIDAD NO ESTÁ RELACIONADA CON EL DEPÓSITO DE ACBG,
SINO CON LA ENTRADA DEL ACBG EN LA CÉLULA**

- La nefrotoxicidad por ACBG viene dada en forma de **vacuolización epitelial difusa de la corteza renal**, con preservación de los glomérulos.

REVISIÓN DEL TEMA:

E) REACCIONES ADVERSAS (0.04-0.07%):

- **Relacionadas con velocidad de inyección:**
 - Sensación de calor o frío
 - Dolor en el punto de inyección
 - Mareo, cefaleas, náuseas
- **Disgeusia o sabor metálico**
- **Convulsiones**
 - Muy infrecuente
 - Precaución en pacientes epilépticos
- **Urticaria**
 - Infrecuente
 - A veces precede a anafilaxia
- **Anafilaxia**
 - Muy infrecuente (**0.01%**)
 - Puede ser mortal

REVISIÓN DEL TEMA:

F) FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA:

Características

- Trastorno fibrosante **adquirido**
- Gd podría actuar **como desencadenante** en pacientes predispuestos:
 - FG < 30 mL/min
 - Pacientes en diálisis
- Afecta a:
 - Piel (órgano más afectado)
 - Riñón
 - Pulmón
 - Intestino
 - Sistema musculoesquelético
- Se inicia en forma de edema que posteriormente evoluciona a una **fibrosis irreversible e incapacitante**



REVISIÓN DEL TEMA:

F) FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA:

Relación entre la FSN y los ACBG

- Descrita por primera vez en **1997** como una dermatopatía idiopática con afectación sistémica en pacientes con insuficiencia renal. Su importancia radica en que no hay tratamiento efectivo y puede abocar a la muerte.
- En **2006** se relaciona con la administración de ACBG en pacientes con insuficiencia renal.
- En **2009** la AEMPS y la EMA clasifican los ACBG según el riesgo asociado de provocar FSN.
- **Desde las últimas recomendaciones de la EMA –y la restricción del uso de ACBG en pacientes con factores de riesgo– no se han descrito nuevos casos de FSN.**

REVISIÓN DEL TEMA:

F) FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA:

Se debe

**CONSIDERAR INDIVIDUALMENTE CADA
MEDIO DE CONTRASTE**

Tasa de FSN:

1. Omniscan[®]	9.3 %
2. Gadovist[®]	0.7 %
3. Resto	< 0.1 %

Clasificación según riesgo de FSN:

1. Riesgo alto:	Omniscan[®]
2. Riesgo intermedio:	Primovist[®], Multihance[®]
3. Riesgo bajo:	Dotarem[®], Prohance[®], Gadovist[®]

El riesgo de FSN también depende del propio paciente, siendo mayor en:

- Pacientes en **diálisis**
- Filtrado glomerular **< 30 mL/min**

REVISIÓN DEL TEMA:

D) RETENCIÓN TISULAR PROLONGADA:

Ocurre con **TODOS LOS ACBG**

(Aunque existe cierta variabilidad dentro de los distintos tipos de ACBG, posteriormente descrita)

1/1.000.000
partículas de ACBG

Es **DOSIS-DEPENDIENTE** y
MOLÉCULA-DEPENDIENTE

Con el nivel de evidencia actual
NO SE HA DEMOSTRADO
REPERCUSIONES CLÍNICAS

REVISIÓN DEL TEMA:

G) RETENCIÓN TISULAR PROLONGADA:

El 95% del ACBG se elimina en 24 h de forma íntegra

El 5% restante sufre proceso de **transmetalación, quedando depositado al intercambiarse el Gd por iones de Ca^{2+} y Fe^{2+} del organismo**

Localizaciones más frecuentes:

(Aquellas ricas en calcio y/o hierro)

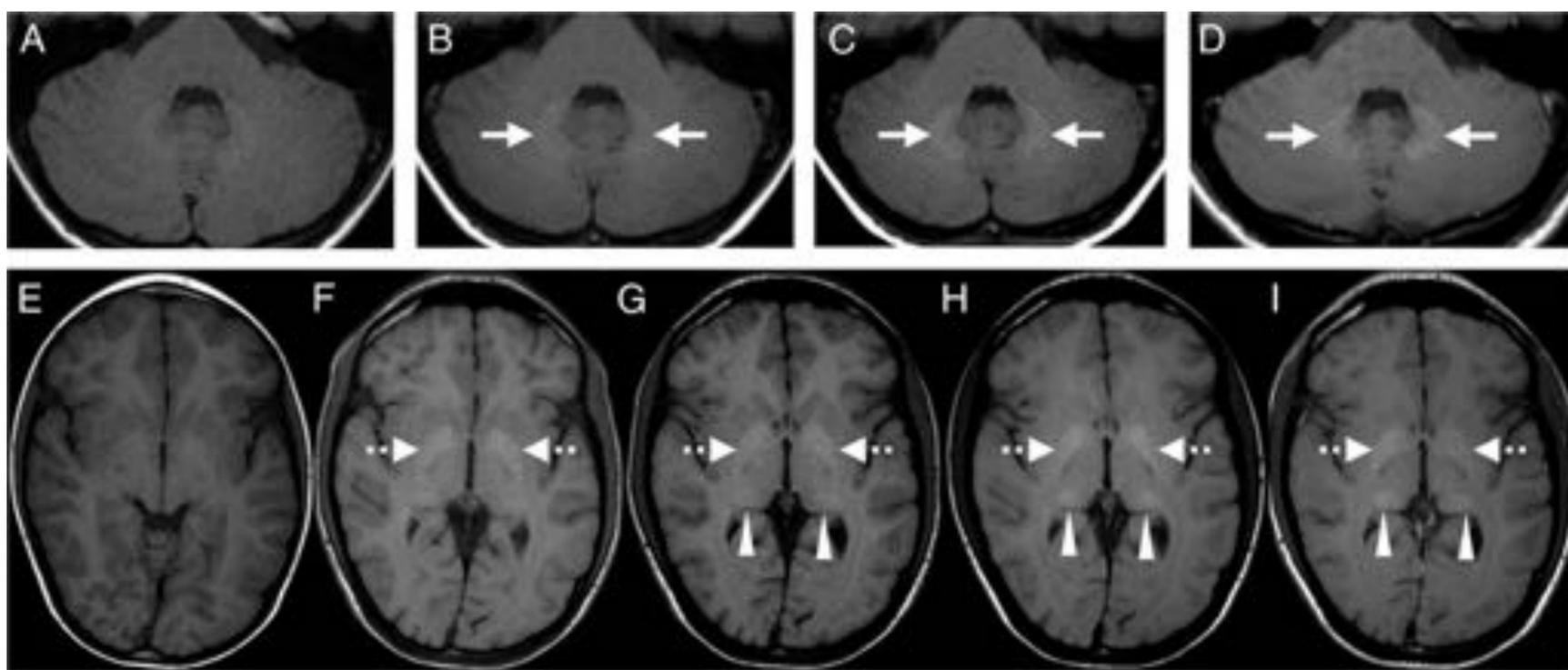
- **HUESO** (más frecuente que en SNC, pero no visible en RM)
- **SNC** (globo pálido, tálamo y núcleo dentado)
- Hígado
- Resto de órganos: riñón, bazo, piel...

REVISIÓN DEL TEMA:

G) RETENCIÓN TISULAR PROLONGADA:

Depósito **DOSIS-DEPENDIENTE**

A mayor dosis de ACBG acumulada, mayor depósito



Imágenes potenciadas en T1 de RM cerebral de varón al que se realizaron 35 RM con administración de Magnevist® (ACBG lineal) desde los 8 a los 20 años de edad

Secuencia potenciada en T1 **basal (A)**, tras la **segunda (B)**, tras la **tercera (C)** y tras la **35ª RM con ACBG (D)**, mostrando hiperintensidad progresiva de **núcleos dentados**.

Mismo paciente, secuencia potenciada en T1 **basal (E)**, tras la **13ª (F)**, tras la **14ª (G)** tras la **15ª (H)** y tras la **35ª RM con ACBG (I)**, mostrando hiperintensidad progresiva de **globos pálidos**.

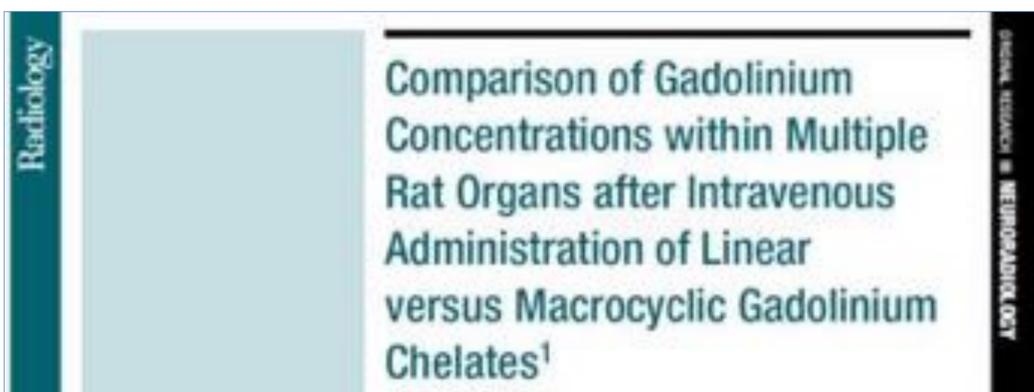
"MRI Brain Signal Intensity Changes of a Child During the Course of 35 Gadolinium Contrast Examinations" Jeffrey H. Miller et al. PEDIATRICS Vol. 136 No. 6 December 01, 2015
<https://doi.org/10.1542/peds.2015-2222>

REVISIÓN DEL TEMA:

G) RETENCIÓN TISULAR PROLONGADA:

Depósito **MOLÉCULA-DEPENDIENTE**

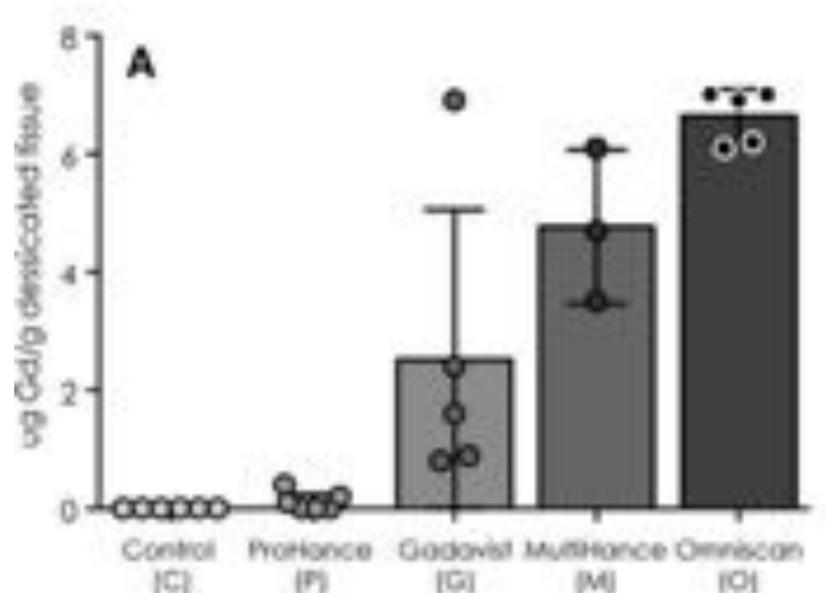
La estructura molecular del ACBG (lineal o macrocíclico) condiciona su mayor o menor depósito



Mayor en los **LINEALES**

En Junio de 2017 se publica en Radiology un artículo donde se observa la variabilidad del depósito de gadolinio entre los distintos tipos de ACBG. De este estudio se extrae que **el depósito tisular de los distintos ACBG es, en orden decreciente:**

1. **Omniscan[®]** LINEALES
2. **Multihance[®]**
3. **Gadovist[®]** MACROCÍCLICOS
4. **Prohance[®]**



Depósitos en núcleo dentado

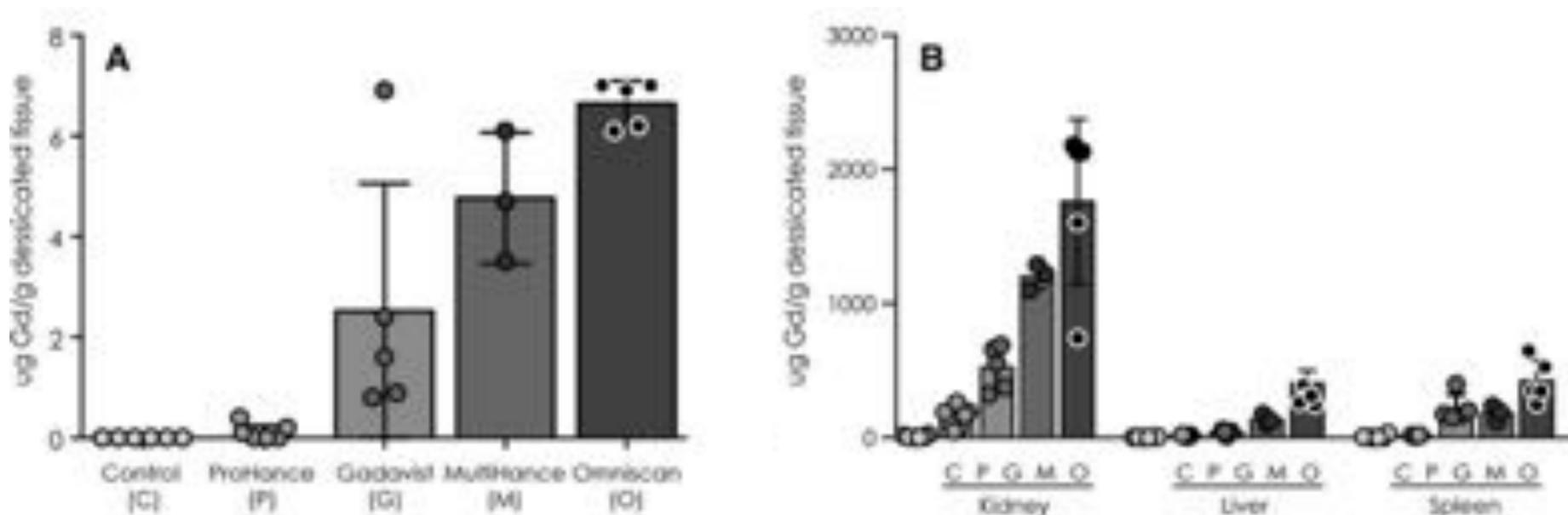
Se postula que el depósito tisular se relaciona directamente con la estabilidad de la molécula (unión entre los ligandos y el Gd)

REVISIÓN DEL TEMA:

G) RETENCIÓN TISULAR PROLONGADA:

¿DÓNDE SE DEPOSITA?

En el mismo estudio, McDonald y colaboradores determinan las localizaciones más frecuentes de depósito tisular, teniendo presente que el estudio fue realizado en ratas de laboratorio.



Depósitos en núcleo dentado

Podemos observar que, además de en SNC (núcleo dentado y globo pálido principalmente), los ACBG se depositan en riñón, hígado o bazo. También se describen depósitos en hueso y en piel.

Por tanto, vemos que en mayor o menor medida,
los ACBG se depositan a lo largo de prácticamente todo el organismo

REVISIÓN DEL TEMA:

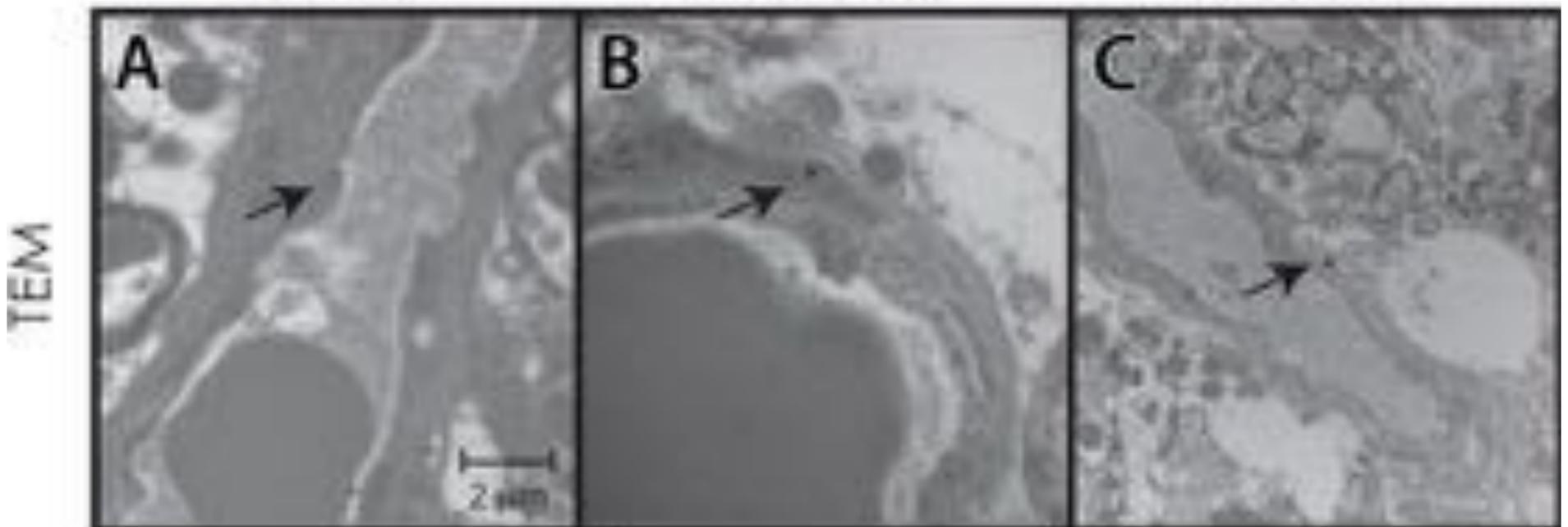
G) RETENCIÓN TISULAR PROLONGADA:

¿DÓNDE SE DEPOSITA?

Control

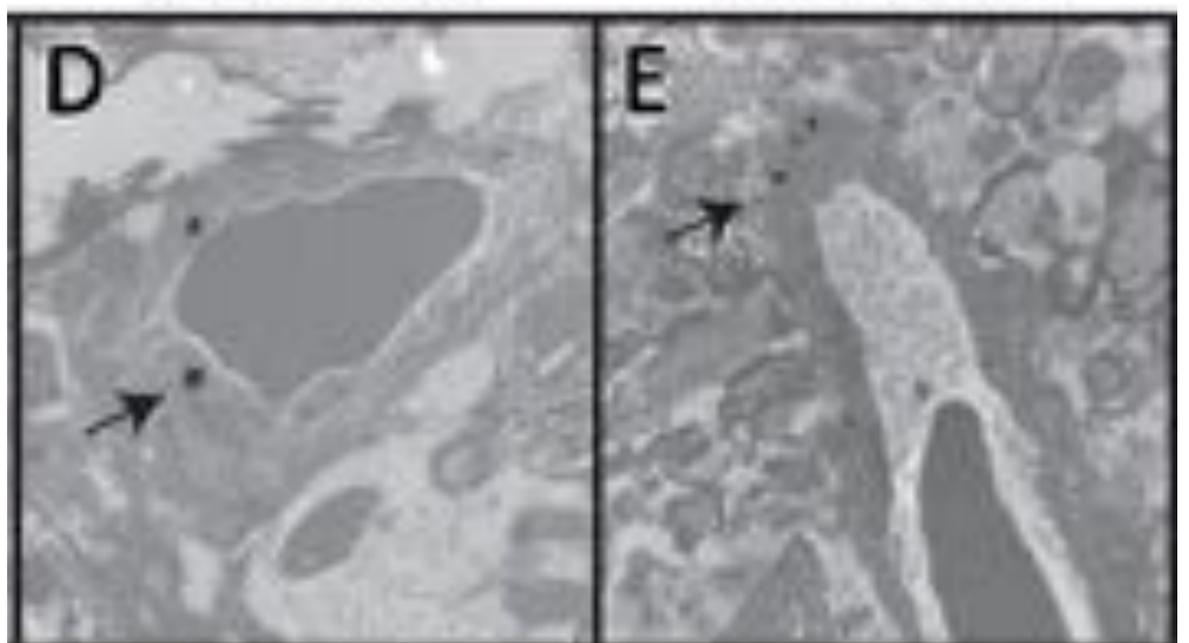
ProHance

Gadavist



MultiHance

Omniscan

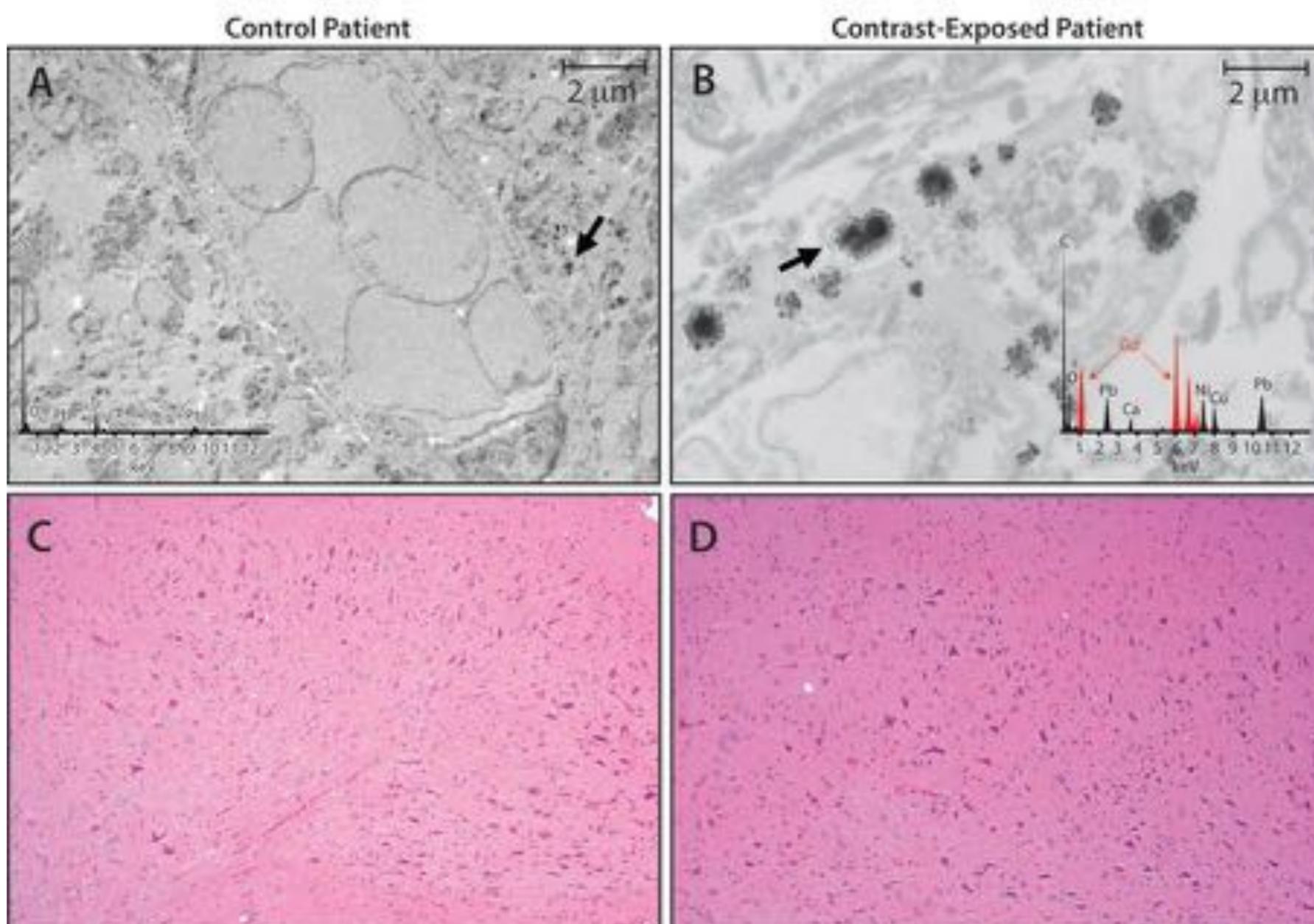


Imágenes de microscopía electrónica de transmisión de núcleo dentado de pacientes de grupo control y pacientes de grupos que recibieron distintos tipos de ACBG, observándose depósitos de gadolinio

REVISIÓN DEL TEMA:

G) RETENCIÓN TISULAR PROLONGADA:

¿DÓNDE SE DEPOSITA?



Imágenes de microscopía electrónica de transmisión y de microscopía óptica con tinción de hematoxilina-eosina de núcleo dentado de un paciente de grupo control y un paciente expuesto a ACBG (Omniscan®), visualizándose depósitos de gadolinio

REVISIÓN DEL TEMA:

G) RETENCIÓN TISULAR PROLONGADA:

¿QUEDA DEPOSITADO PARA SIEMPRE?

- En el momento actual, no se dispone de estudios prospectivos en humanos a largo plazo que muestren la evolución de estos depósitos.
- En **animales de laboratorio** se ha demostrado una disminución de la proporción de Gd depositado **a la mitad** tras **20 semanas**.
- Existe controversia sobre si el término más adecuado es **depósito** (que implicaría algo permanente) o **retención tisular prolongada** (abriendo la opción de que en algún momento se elimine el 100% del gadolinio), dado que esta es una de las preguntas abiertas en este momento.

REVISIÓN DEL TEMA:

G) RETENCIÓN TISULAR PROLONGADA:

¿TIENE REPERCUSIÓN CLÍNICA?

Hasta el momento

**NO SE HA DEMOSTRADO SINTOMATOLOGÍA
ASOCIADA A ESTOS DEPÓSITOS**

**Esto plantea un gran debate en torno a la
repercusión de estos depósitos y a las
restricciones en el uso de ACBG**

REVISIÓN DEL TEMA:

H) RECOMENDACIONES Y RESTRICCIONES ACTUALES:

Hasta el momento de la realización de este trabajo, la normativa vigente sigue siendo la citada en las nota de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del 4 de diciembre de 2017 citando la decisión final de la Comisión Europea del 24 de noviembre de 2017.

También se encuentra en vigor el “*Manual on Contrast Media*” del ACR (American College of Radiology) en su versión 10.3 (2017).

Éstas son:

1. Suspensión del uso de ACBG lineales salvo en estudios hepáticos (única indicación aceptada para el uso de Primovist® y Multihance®)

A partir del 12 de marzo de 2018 se suspende en España la distribución de Omniscan®

2. Uso de ACBG a la mínima dosis posible y siempre que no sea posible un estudio sin administración de contraste

LA RESPONSABILIDAD RECAE SOBRE EL RADIÓLOGO RESPONSABLE DEL ESTUDIO, que será quien deba decidir si se emplea o no ACBG

REVISIÓN DEL TEMA:

H) RECOMENDACIONES Y RESTRICCIONES ACTUALES:

Agentes de contraste con gadolinio: recomendaciones y medidas adoptadas tras la revisión europea llevada a cabo sobre el riesgo de formación de depósitos tisulares (cerebro y otros)

- Diciembre 2017 -

Resumen de las recomendaciones para agentes de contraste con gadolinio autorizadas en la UE		
Producto	Tipo (formulación)	Estado de la autorización de comercialización*
Artirem/Dotarem Arthro (ácido gadotérico)	macrocíclico (intra-articular)	Se mantiene (no comercializado en España)
Dotarem/ Clariscan (ácido gadotérico)	macrocíclico (i.v.)	Se mantiene
Gadovist (gadobutrol)	macrocíclico (i.v.)	Se mantiene
Magnevist (ácido gadopentético)	lineal (intra-articular)	Se mantiene (no comercializado en España)
Magnevist (ácido gadopentético)	lineal (i.v.)	Se suspende (no comercializado en España)
Multihance (ácido gadobénico)	lineal (i.v.)	Queda restringido para estudios hepáticos
Omniscan (gadodiamida)	lineal (i.v.)	Se suspende
Optimark (gadoversetamida)	lineal (i.v.)	Se suspende (no comercializado en España)
Primovist (ácido gadoxético)	lineal (i.v.)	Se mantiene †
Prohance (gadoteridol)	macrocíclico (i.v.)	Se mantiene

* Se actualizará la información de prescripción para productos cuya autorización se mantiene.

† Ácido gadoxético está autorizado únicamente para estudios hepáticos (organoespecífico).

LA RESPONSABILIDAD RECAE SOBRE EL RADIÓLOGO RESPONSABLE DEL ESTUDIO, que será quien deba decidir si se emplea o no ACBG

REVISIÓN DEL TEMA:

I) DEBATES ACTIVOS:

Estas restricciones, basadas en las recomendaciones del PRAC de la EMA, han generado gran controversia en la comunidad radiológica, sin haber por el momento un claro consenso sobre la postura a adoptar.

Ejemplos de dicha controversia son:

- “Teniendo en cuenta la baja tasa de efectos secundarios y el pequeño porcentaje de ACBG que queda depositado... **¿Son las recomendaciones y restricciones demasiado estrictas?**”
- “¿Vale la pena perder calidad en los estudios con contraste teniendo en cuenta que estos depósitos de gadolinio son **asintomáticos?**”

REVISIÓN DEL TEMA:

I) DEBATES ACTIVOS:

COMENTARIOS Y RECOMENDACIONES ACTUALES DE LA SERAM

- El uso de ACBG **no es aconsejable** en pacientes con IR severa (TFG < 30) estando contraindicado en estos casos la utilización de moléculas lineales por su asociación con cuadros de FSN.
- El uso de ACBG debe estar **siempre indicado y controlado por el radiólogo responsable** del estudio de imagen. Debe valorar en cada caso la necesidad de su uso.
- La detección de depósitos de Gd en estructuras del SNC supone una **situación de incertidumbre**. La nota publicada por la PRAC (comité europeo) obliga a ser cautos en la administración de las moléculas referidas en dicho escrito y **recomienda que no se empleen contrastes de gadolinio con molécula lineal**.
- Con la información disponible, no parece necesario modificar las recomendaciones actuales referidas a la información que se debe trasladar a los pacientes, ni incluir procedimientos de consentimiento informado de forma sistemática que hagan referencia a los depósitos de gadolinio. Sin embargo, estas recomendaciones podrían variarse en cuanto se disponga de más información.

La SERAM no puede, por ahora, hacer unas recomendaciones absolutas al tratarse de una situación nueva y con información escasa. Se ha creado un comité de expertos que evaluará la situación y trasladará a los socios de la SERAM las conclusiones a las que llegue.

CONCLUSIONES:

1. La **tasa de efectos secundarios de los ACBG es muy baja (0.04-0.07%)**, motivo por el cual han sido ampliamente empleados desde su introducción en la práctica clínica en 1988.
2. Mientras que **en Europa se ha adoptado una política restrictiva**, en el resto de regiones se ha adoptado una actitud expectante hasta el momento de la realización de este trabajo.
3. Por el momento, permanecen vigentes las recomendaciones y restricciones de uso establecidas por la **AEMPS y la EMA de diciembre de 2017**, así como el Manual del ACR sobre el uso de agentes de contraste en su versión 10.3 (2017).
4. La proporción de Gd depositada es en torno a **1/1.000.000** de la cantidad empleada, sin poder descartar por el momento durante cuánto tiempo puede permanecer depositado en humanos.
5. Por el momento **no se ha demostrado que los depósitos de Gd produzcan daño tisular ni sintomatología**.

Es necesario un **consenso** de la comunidad radiológica y una mejor **valoración del riesgo/beneficio** para cada paciente a la hora de decidir emplear ACBG, **recayendo esta responsabilidad sobre el radiólogo responsable del estudio**.

BIBLIOGRAFÍA Y ENLACES DE INTERÉS:

1. L.Martí-Bonmati, E.Martí-Bonmatí. Retención de compuestos de gadolinio usados en resonancia magnética: revisión crítica y recomendaciones de las agencias regulatorias. Radiología Volume 59, Issue 6, November–December 2017, Pages 469-477
<https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.09.007>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios(AEMPS). (Consultado en marzo de 2018) Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/industria/arbitrajeUE/2017/docs/NI-MUH_19-2017-Gadolinio.pdf
3. European Medicines Agency (EMA). EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans (Consultado en marzo de 2018) Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf
4. ACR Manual on Contrast Media, Versión 10.3 (2017), ACR Committee on Drugs and Contrast Media. Disponible en: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
5. McDonald RJ, McDonald JS, Dai D et al (2017) Comparison of gadolinium concentrations within multiple rat organs after intravenous administration of linear versus macrocyclic gadolinium chelates. Radiology:161594 <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161594>
6. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. Eur Radiol. 2013;23:307-18.
<https://doi.org/10.1007/s00330-012-2597-9>
7. "MRI Brain Signal Intensity Changes of a Child During the Course of 35 Gadolinium Contrast Examinations" Jeffrey H. Miller et al. PEDIATRICS Vol. 136 No. 6 December 01, 2015 <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2222>
8. Khawaja AZ, Cassidy DB, Shakarchi JA, McGrogan DG, Inston NG, Jones RG. Revisiting the risks of MRI with gadolinium based contrast agents - review of literature and guidelines. Insights Imaging. 2015;6:553-8.3 <https://doi.org/10.1007/s13244-015-0420-2>