



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
MEDIOS DE CONTRASTE BASADOS EN
GADOLINIO

Autor: Ainhoa Martín López

Tutor: Juan Peña López

Convocatoria: Junio 2018

Índice

- 1.- Resumen
- 2.- Introducción y antecedentes
- 3.- Objetivos
- 4.- Metodología
- 5.- Resultados y discusión
 - 5.1.- Funcionamiento e instrumentación
 - 5.2.- Puesta en práctica
 - 5.3.- Medios de contraste utilizados
 - 5.4.- Efectos no deseados por el uso de contrastes
 - 5.4.1.- Embarazo y lactancia
 - 5.4.2.- Fibrosis sistémica nefrogénica
 - 5.4.3.- Acumulación en el cerebro
 - 5.4.4.- Acumulación en el hueso
 - 5.5.- Nuevas investigaciones
- 6.- Conclusiones
- 7.- Bibliografía

1.- Resumen

Una resonancia magnética consiste en la alineación de los átomos de hidrógeno con el campo magnético (imán) al que se le aplican ondas de radio que modificarán su orientación. Las imágenes recogidas son las que producen estos átomos al orientarse de nuevo con el imán. Antes de la administración de un medio de contraste, es necesario valorar al paciente de forma individualizada. En concreto, es importante valorar la función renal, pues si se ve comprometida, es probable que se produzca una fibrosis sistémica nefrogénica, enfermedad rara y grave directamente relacionada con los medios de contraste. Además, también se produce acumulación de Gd^{3+} en ciertos tejidos, como en el hueso y en el cerebro. En este último caso, no se conoce con certeza el mecanismo por el que el Gd atraviesa la barrera hematoencefálica ni sus efectos tóxicos. Lo que podemos confirmar, es que la acumulación en el cerebro no depende de la función renal del paciente, pues se han encontrado depósitos en pacientes con una función renal normal. También se están realizando nuevas investigaciones para mejorar los medios de contraste y nuevas técnicas teranósticas.

2.- Introducción y Antecedentes

La resonancia magnética (RM) es un examen médico que consiste en crear una imagen del cuerpo utilizando un campo magnético (imán) y ondas de radio. El contraste de la imagen es la diferencia de brillo entre el área de interés y el entorno, generalmente el área de interés son los tejidos patológicos y el entorno, los tejidos sanos. Se trata de una prueba sencilla, segura y muy utilizada en el campo de la medicina^{1,2,3}.

Los medios de contraste (MC) son medicamentos que aumentan la información que nos aporta un diagnóstico de imagen. La función de éstos es modificar ligeramente las propiedades del tejido para mejorar la imagen que obtenemos de el/los órgano(s) a estudiar. Los MC están compuestos por elementos paramagnéticos capaces de modificar los tiempos de relajación T1 y T2, aumentando de este modo el contraste entre los tejidos. Los contrastes más utilizados actualmente son los basados en Gadolinio (Gd). Aunque también existen medios de contraste de otros elementos, como el Mn (mangafodipir, Teslascan®) y el Fe, si bien actualmente están en desuso⁴.

El gadolinio (Gd) es un metal del grupo de los lantánidos de número atómico 64. Este metal en forma iónica (Gd^{3+}) y libre en el organismo, es tóxico, por lo que se quela con moléculas orgánicas. Podemos clasificar los medios de contraste en función de su estructura química y su carga y de la distribución corporal una vez administrado.

Aunque se consideran seguros, existen efectos no deseados en el uso de estos medicamentos. Si bien no ocurren de manera habitual, es necesario estudiarlos y conocer sus mecanismos de acción para poder evitarlos ya que pueden resultar graves. Más adelante profundizaremos en este aspecto, en concreto sobre la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), la acumulación en el cerebro y en el hueso.

Aun así, existen reacciones adversas recogidas en las fichas técnicas de cada uno de los contrastes comercializados en España. Entre las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) comunes para todos los contrastes se encuentran cefalea, náuseas, reacción en el lugar de la inyección (dolor, inflamación, ardor, frío, eritema, parestesia y prurito), mareos, vómitos¹⁷.

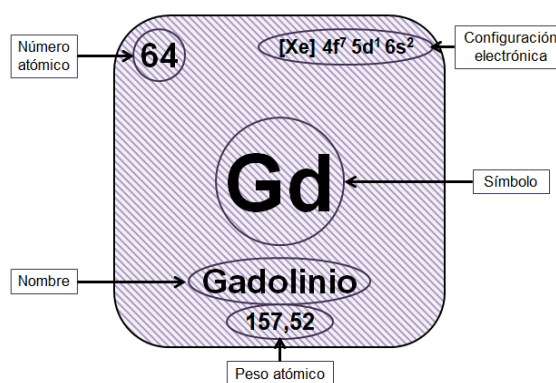


Figura 1. Átomo de gadolinio en la tabla periódica

Antes de realizar una resonancia magnética con contraste es necesario valorar algunas características de los pacientes. Habrá que tomar precauciones con pacientes con insuficiencia renal, pacientes de edad avanzada, pacientes con problemas cardiacos, trastornos convulsivos, recién nacidos y lactantes¹⁷.

La naturaleza y el contenido del envase dependen del medicamento del que hablemos, aunque en general todos vienen envasados en una jeringa precargada o viales hechos de plástico (policicloolefina) o de vidrio. Existen viales desde 5 ml hasta 20 ml. El único contraste comercializado en España que también se comercializa en frascos de 60 y 100 ml es el Dotarem® (gadoterato de meglumina)¹⁷.

3.- Objetivos

Con este trabajo se pretende estudiar los medios de contraste basados en gadolinio utilizados actualmente. También se pretende estudiar los efectos adversos más graves que conlleva el uso de éstos. En menor medida la organización de la sala de resonancia y el trato con el paciente previo al examen diagnóstico. Y por último, las nuevas investigaciones sobre el diagnóstico de imagen mediante contraste junto con el tratamiento antineoplásico.

4.- Metodología

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica.

Para comenzar, se buscó información general sobre los medicamentos que contienen gadolinio y son utilizados con un fin diagnóstico. En los artículos sobre estos medicamentos, se encontraron ventajas e inconvenientes que desde el punto de vista sanitario se consideraron interesantes. En primer lugar, se llevó a cabo la elaboración de un índice sobre los puntos más interesantes y se buscaron otros artículos de interés en la base de datos de PubMed. Al tratarse de medicamentos utilizados en todo el mundo, también se usaron las siguientes webs: Food and Drugs Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) y Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Dentro de la AEMPS, se buscaron las fichas técnicas en la base de datos del CIMA, para conocer las recomendaciones de cada contraste y cuáles están comercializados. Además también se han utilizados libros específicos que han ayudado a entender de mejor manera los artículos.

5.- Resultados y Discusión

5.1.- Funcionamiento e instrumentación^{1,2}

El funcionamiento se basa en la generación de un campo electromagnético, mediante el empleo de un imán, y la emisión de ondas de radio por parte de un escáner. El campo electromagnético (imán) provoca que los núcleos de los átomos de hidrogeno se orienten en función a la fuerza de éste, y las ondas de radiofrecuencia generadas son capaces de reorientar a los protones, es decir, los núcleos de los átomos, provocando que se alineen de nuevo con las ondas de radiofrecuencia generadas. A este proceso se le denomina **resonancia**. Una vez que cesamos las ondas de radio, los protones se **relajan** y vuelven a su posición inicial liberando energía que es recogida por el escáner y enviada a un ordenador para formar una imagen radiológica.

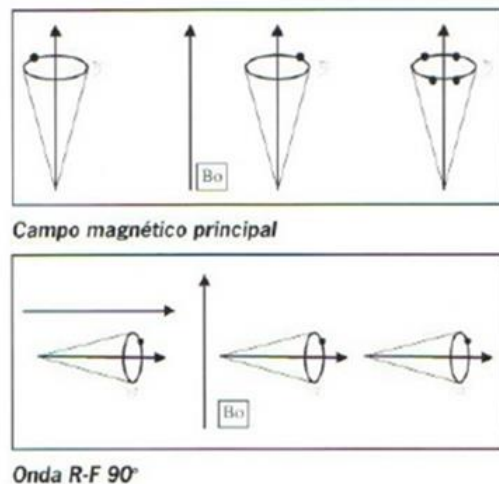


Figura 2. Orientación de los átomos de hidrógeno con el campo magnético y las ondas de radio¹

Podemos distinguir dos tiempos de relajación distintos: la relajación T2 es el tiempo necesario para que la magnetización transversal pierda parte de su valor inicial y depende de los átomos que tiene alrededor, y la relajación T1 es el tiempo necesario para que la magnetización longitudinal recupere parte de su valor inicial, que depende de todos los átomos y moléculas de su entorno. Se pueden modificar los tiempos de relajación T1 y T2 variando las ondas de radio que emitimos en cada momento o con medios de contraste, y así mejorar la imagen radiológica.

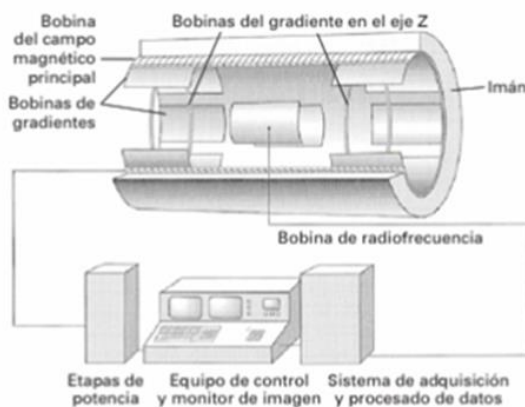


Figura 3. Instrumentación de un equipo de resonancia magnética²

Los **átomos de hidrógeno** se encuentran en gran concentración en nuestro cuerpo. En los tejidos más grasos, el T1 y T2 son más cortos que en los tejidos donde haya abundante agua. Es por eso que la resonancia magnética está indicada para muchas patologías: musculoesqueléticas, de columna, craneal, abdominal, angiografía, pélvica y torácica. Con esta técnica podemos estudiar inflamaciones,

infecciones y lesiones tumorales con gran sensibilidad diagnóstica.

Sala del imán: es la sala donde se le realiza la prueba al paciente. Debe estar aislada del exterior por un recubrimiento compuesto por cobre, denominado Jaula de Faraday, y cuya entrada se encontrará blindada. Esta sala está en contacto con la sala de control a través de una ventana cubierta de vidrio. En el centro de la sala se encuentra el imán, del cual existen diferentes tipos. Los imanes se clasifican de la siguiente forma:

Tabla I. Ventajas e inconvenientes de los distintos imanes¹

| | | Ventajas | Inconvenientes |
|-------------|------------------|--|---|
| Diseño | Cerrado | Homogéneo | Generan claustrofobia |
| | Abierto | Confortables Permite acceso al paciente | Problemas de homogeneidad Prestaciones limitadas |
| Potencia | Bajo campo | Pocos artefactos Mantenimiento económico | Tiempos de exploración largos Baja resolución y S/R |
| | Alto campo | Homogéneos y estables Alta relación Señal/Ruido (S/R) Puede utilizar pulsos selectivos | Numerosos artefactos Secuencias ruidosas Mayor efecto sobre objetos ferromagnéticos |
| Composición | Permanentes | No requieren mantenimiento | Muy pesados Producen campos limitados |
| | Resistivos | Sencillos Menor inversión inicial | Alto consumo eléctrico |
| | Superconductivos | Gran homogeneidad y estabilidad Generan campos de hasta 8 Teslas | Mantenimiento costoso debido a la carga de helio Mayor inversión inicial |

Las bobinas de gradiente son las encargadas de crear un campo magnético variable para realizar los distintos cortes de imágenes radiológicas (sagital, coronal y transversal). Las bobinas de radiofrecuencia son las encargadas de la emisión de las ondas de radio.

Sala de control: esta es la zona de trabajo del técnico. Aquí encontramos un ordenador desde donde se controlan y recogen los datos. Este técnico tiene la responsabilidad de controlar constantemente el estado del paciente. Antes de comenzar, en esta sala se tiene una reunión breve con el paciente: se comprueba el cuestionario, se prepara al paciente (medio de contraste, suero, respiración, etc.), introducir los datos del paciente, seleccionar y colocar las

bobinas e introducción del paciente en el imán. Una vez realizado lo anterior, procedemos a realizar el estudio.

Sala técnica: se denomina así porque contiene armarios técnicos.

5.2.- Puesta en práctica^{1, 2, 3}

El paciente debe ser bien atendido durante todo el proceso. Ante todo, debemos asegurarnos de que el paciente esté tranquilo, bien atendido y seguro. Es importante que se le informe sobre el examen que se le va a llevar a cabo, y responderle a todas las dudas que tenga sobre este. Antes de comenzar, el paciente tiene que rellenar un cuestionario de seguridad firmado.

Es muy importante comprobar que no existan cuerpos extraños de origen metálico o ciertos implantes (bombas de medicación, pinzas vasculares, marcapasos, etc.). Dentro del escáner no se podrá entrar con pendientes, pulseras, monedas, etc., por lo que se depositarán en la cabina pertinente. Hay que tener en cuenta que existen ciertos elementos que pueden distorsionar las imágenes, como son los empastes, algunos tatuajes, prótesis y algunos cosméticos.

Es importante que el paciente informe al radiólogo de si existen antecedentes de trasplante, insuficiencia o enfermedad renal y/o hepática. Veremos más adelante que con estos pacientes existe mayor riesgo de reacciones no deseadas debido a la administración de un contraste.

También hay que tener precaución con mujeres embarazadas y lactantes. En caso de necesidad y valorando el beneficio/riesgo, se podrá llevar a cabo una resonancia magnética en una embarazada. En diversos ensayos clínicos se ha demostrado que una resonancia magnética sin contraste es más segura que rayos X o tomografía computarizada.

Una vez esté dentro el paciente, el técnico ha de estar en contacto visual y auditivo para conocer el estado del paciente y para dictarles los procedimientos a seguir. En algunas ocasiones es necesaria la administración de un medio de contraste para mejorar la imagen, del que deberá informarse adecuadamente al paciente. Pueden administrarse por vía intravenosa o vía oral (MC no basados en Gd). En este último caso, será necesario que el técnico permanezca con el paciente hasta que se lo haya tomado por completo. Como hemos comentado anteriormente, no todos los pacientes son iguales, por lo que habrá que tener especial precaución con pacientes: claustrofóbicos, con ansiedad, inmovilizados, pediátricos, anestesiados, con dificultades de comprensión y expresión, obesos y alérgicos al látex.



Figura 4. Distribución de una sala de resonancia magnética

Tras la exploración, se ofrecerá al paciente toda la ayuda necesaria para su incorporación y cambiarse de ropa, además del posible traslado. No es necesario seguir medidas específicas después de la administración de un medio de contraste, puesto que son seguros y no tienen interacciones.

A continuación veremos una tabla resumen sobre las ventajas e inconvenientes de realizar una resonancia magnética:

Tabla II. Ventajas e inconvenientes de la RM¹

| Ventajas | Inconvenientes |
|---|---|
| Inocuidad. No utiliza radiación ionizante | Tiempo prolongado para la adquisición de la imagen |
| Alta resolución de contraste y gran valor diagnóstico | Inviabile en portadores de marcapasos u otros objetos extraños intracorpóreos |
| Sensible al flujo vascular. Obtención de imágenes vasculares | Limitaciones en personas claustrofóbicas |
| Adquisición de imágenes multiplanares directamente | Menor disponibilidad |
| Gran sensibilidad para detectar lesiones | |
| Ausencia de artefactos en la transmisión de la señal a través del hueso | |
| Utilización de contrastes con perfiles más seguros y por ello menos reacciones adversas | |
| Técnica no invasiva. Los pacientes no tienen que permanecer ingresado tras la prueba | |

5.3.- Medios de contraste utilizados^{3, 4, 5, 6}

Los medios de contraste son medicamentos utilizados únicamente con un fin diagnóstico. Se utilizan para mejorar la imagen que se obtiene durante una resonancia magnética y la administración de los estudiados en este trabajo es siempre por vía intravenosa.

Los medios de contraste comercializados en España son los siguientes: gadodiamida (Omniscan®), ácido gadoxético (Primovist®), ácido gadotérico (Dotarem®, Dotagita EFG, Cyclolux EFG, Dotagraf EFG y Clariscan EFG), gadoteridol (ProHance®), ácido gadobénico (MultiHance®) y gadobutrol (Gadovist®)¹⁶.

Existen dos formas fundamentales para clasificar los tipos de contrastes, según su estructura química y según su distribución.

Según su estructura química, podemos clasificarlos en lineales o macrocíclicos, y en neutros o con carga. Sus diferencias residen fundamentalmente en el complejo que se usa como quelante del átomo de Gd^{3+} . Se trata de moléculas orgánicas que “abrazan” al Gd^{3+} evitando que esté libre en el organismo y produzca toxicidad. Se ha demostrado, con diversos estudios, que los medios de contraste más estables son los macrocíclicos iónicos, y los más inestables y más propensos a liberar el Gd^{3+} son los lineales no iónicos, ya que su constante de disociación es más rápida. El Gd^{3+} se coordina con 8 o 9 átomos de nitrógeno y oxígeno. Los medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) iónicos están formados por un quelato que posee cuatro o cinco grupos carboxilos: tres de ellos neutralizarán las tres cargas del átomo de Gd^{3+} , las otras cargas restantes son neutralizadas por átomos de Na^+ o cationes de meglumina. En el caso de los MCBG no iónicos se coordinan con tres grupos carboxilos y el resto son grupos amidas. La coordinación de estos grupos amida son más débiles que a los grupos carboxilos. Es por eso, que los MCBG iónicos son más estables que los no iónicos.

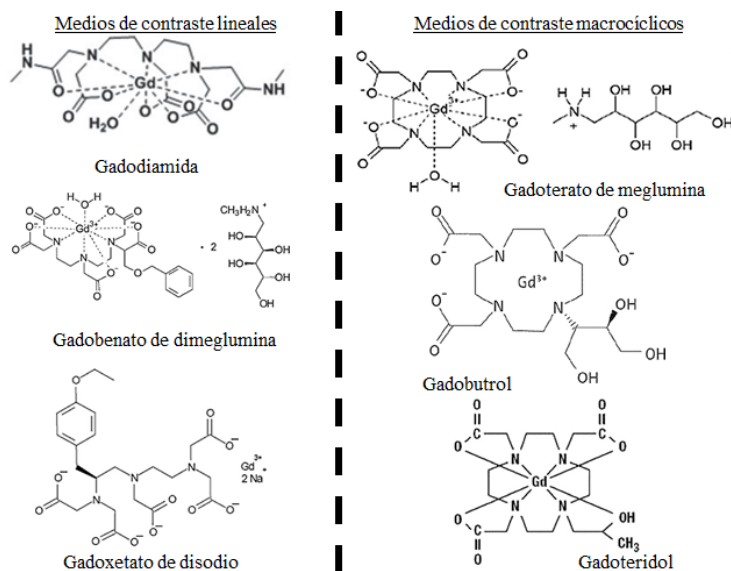


Figura 5. Medios de contraste basados en gadolinio comercializados en España

Como hemos comentado anteriormente, también los podemos clasificar según su distribución corporal. Existen tres tipos³:

- **Agentes extracelulares:** son compuestos que se distribuyen inespecíficamente en el espacio extracelular. Se utilizan para obtener imágenes de todo el cuerpo, de tumores e inflamaciones, así como en la angiografía por resonancia magnética (ARM). Se trata de la mayoría de los contrastes comercializados.
- **Agentes sanguíneos:** son agentes que se utilizan casi exclusivamente en la ARM. Estos medios de contraste sanguíneos tienen vidas medias más largas debido a su

alta unión a proteínas plasmáticas (80%-87%), lo que permite que el tiempo de imagen se extienda más allá de la fase arterial. El representante de este grupo dentro de los medios de contraste basados en gadolinio es el gadofosveset (Vasovist®).

- **Agentes hepatobiliares:** estos contrastes fueron diseñados para discriminar las lesiones hepáticas. Su fundamento se basa en un resto lipófilo que es captado por los sinusoides hepáticos y los canalículos biliares. Los primeros minutos actúa como un agente extracelular, ya que solo el 5% del contraste administrado pasará a quedarse atrapado en el hígado y el resto será eliminado vía hepática y renal. Por lo tanto, para usarlo como contraste hepático, habrá que esperar de 40 a 120 min. Esto último es un inconveniente puesto que hay que esperar tras administrar el contraste. Los contrastes utilizados en este caso son gadoxetato de sodio (Primovist® y Eovist®) y gadobenato de dimeglumina (MultiHance®).

Tabla III. Resumen de las características de los distintos medios de contraste

| MCBG | Abreviatura | Nombre comercial | Estructura | Iónico | Estabilidad | Riesgo de FSN | Aclaramiento | Distribución | Comercializados |
|------------------------------|----------------|------------------|------------|--------|-------------|---------------|--------------------------|--------------|-----------------|
| Gadopentetato de dimeglumina | Gd-DTPA | Magnevist® | Lineal | Si | Media | Alta | Renal | Extracelular | No |
| Gadodiamida | Gd-DTPA-BMA | Omniscan® | Lineal | No | Baja | Alta | Renal | Extracelular | Si |
| Gadoversetamida | Gd-DTPA-BMEA | OptiMARK® | Lineal | No | Baja | Alta | Renal | Extracelular | No |
| Gadobenato de dimeglumina | Gd-BOPTA | MultiHance® | Lineal | Si | Media | Media | 96% renal 4% hepático | Hepático | Si |
| Gadoxetato de sodio | Gd-EOB-DTPA | Primovist® | Lineal | Si | Media | Media | 50% renal | Hepático | Si |
| | | Eovist® | | | | | 50% hepático | Hepático | No |
| Gadoterato de meglumina | Gd-DOTA | Dotarem® | Macrocielo | Si | Alta | Baja | Renal | Extracelular | Si |
| Gadoteridol | Gd-HPDO3A | ProHance® | Macrocielo | No | Alta | Baja | Renal | Extracelular | Si |
| Gadobutrol | Gd-DO3A-butrol | Gadovist® | Macrocielo | No | Alta | Baja | Renal | Extracelular | Si |
| Gadofosveset | MS-325 | Vasovist® | Lineal | Si | Media | Media | 94% renal 6% hepático | Sanguínea | No |

MCBG = medios de contraste basado en gadolinio; FSN = fibrosis sistémica nefrogénica

5.4.- Efectos no deseados por el uso de contrastes

Como hemos comentado anteriormente, los medios de contraste basados en gadolinio pueden provocar efectos adversos graves. Aunque estos sean en un número limitado de casos, son importantes desde el punto de vista sanitario.

La dosis a administrar a los pacientes, tanto en niños como adultos, no suele exceder de 0,1 mmol/kg de peso corporal, aunque en pacientes con sospecha de tumores o metástasis cerebral o cuando las imágenes obtenidas no sean claras, se aconseja dosificar como máximo 0,3 mmol/kg. Además, en la ficha técnica del Omniscan® podemos observar una aclaración

sobre los pacientes con un peso superior a los 100 kg, donde nos señala que se les administrará como máximo 20 ml (equivalente a 10 mmol) o, en caso de tumor o metástasis cerebral, 60 ml (equivalente a 30 mmol)¹⁷.

Según las fichas técnicas de la AEMPS se debe tener precaución en pacientes con edad avanzada, en neonatos y lactantes debido a una posible disfunción renal e inmadurez renal, respectivamente.

La función renal es muy importante para la aclaración de los MCBG, puesto que su eliminación es fundamentalmente por filtración glomerular, aunque en algunos casos también existe un porcentaje de eliminación por vía hepática (Tabla III). La velocidad media de eliminación de estos contrastes es de 90 minutos en pacientes sanos. En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) podría tardar unas 24 horas. A lo largo de los años, se han notificado casos de fibrosis sistémica nefrogénica en personas con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG < 30 ml/min/1,73 m²), pacientes sometidos a trasplante hepático (alto riesgo de fallo renal agudo) y pacientes en hemodiálisis. Para prevenir la acumulación de Gd³⁺ se ha establecido que la administración de medios de contraste basados en gadolinio debe efectuarse con un intervalo de separación de 7 días entre una administración y otra¹⁷.

La nefrotoxicidad debido a los medios de contraste yodados es conocida desde hace tiempo, por lo que se valoró si podría existir en los MCBG. Los estudios han demostrado que es menor la aparición de nefrotoxicidad en los MCBG debido a que poseen menor viscosidad que los medios de contraste yodados. Aun así, es necesario extremar precaución en los pacientes con una insuficiencia renal grave. Según la *American College of Radiology* para saber si se ha producido un daño renal agudo debido a un medio de contraste intravenoso, se debe considerar en las primeras 48 horas tras la administración del medio de contraste, si se produce un aumento de los niveles de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl y/o una elevación de $\geq 50\%$. En cambio, según la *European Society of Urogenital Radiology* define la nefropatía inducida por contraste como una elevación de la creatinina sérica de más del 25% o 0,5 mg/dl de sus niveles basales que ocurre a los 3 días de la administración del contraste⁴.

5.4.1.- Embarazo y lactancia

En caso de pacientes embarazadas no deberían utilizarse los MCBG a no ser que la situación clínica lo requiera. El Gd³⁺ es capaz de atravesar la placenta mediante difusión simple, por lo que podríamos pensar que es potencialmente tóxico para el feto. No obstante, los estudios realizados en animales de experimentación han demostrado que no existen

efectos perjudiciales. Aun así, los MCBG a administrar deben ser los que posean un riesgo bajo de provocar una fibrosis sistémica nefrogénica (Tabla III) y a la menor dosis posible^{4,17}.

Sería de esperar que esta precaución también exista durante la lactancia, si bien en este caso la cantidad secretada en la leche materna es muy baja, en torno a un 0,0004%, y la absorción intestinal por parte del lactante despreciable, por lo que podríamos considerarlo seguro. Aun así, se recomienda la interrupción de la lactancia durante 24 horas tras la administración de un contraste con un riesgo alto de provocar una FSN (Tabla III)⁴.

5.4.2.- Fibrosis sistémica nefrogénica^{4,5,6}

En 1997 se describió por primera vez la dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN), conocida actualmente como fibrosis sistémica nefrogénica (FSN). Aunque no fue hasta 2006 cuando se le asoció a los medios de contraste basados en gadolinio y su administración a pacientes con IRC. La DFN fue descrita como una enfermedad idiopática caracterizada por la formación de tejido conjuntivo en la piel y disminución de la movilidad de las articulaciones.

La fibrosis sistémica nefrogénica es un síndrome con una prevalencia muy baja. Se caracteriza por la aparición de fibrosis cutánea, reducción de la movilidad articular y contracción muscular. La fibrosis sistémica nefrogénica no solo afecta a la piel, como se creía en la década de los 90. Este síndrome afecta a todos los tejidos fibrosos, como son el corazón, los pulmones, los músculos y el hígado. Dependiendo del paciente, los síntomas aparecen unos meses o unos años después de la administración, esto lo hace difícil de predecir.

La sintomatología comienza con hinchazón de las extremidades, pérdida de movilidad y endurecimiento de la piel. El 5% de pacientes que han sufrido este síndrome, la enfermedad avanza y provoca una fibrosis que puede alcanzar a los pulmones, el hígado y el corazón, provocando la muerte del paciente. Para diagnosticar esta enfermedad, es necesario realizar una biopsia de la piel.

No se conoce con certeza el mecanismo de acción de esta enfermedad, aunque se barajan algunas hipótesis para explicarlo.

El proceso de liberación del Gd^{3+} del quelato, se denomina **transmetalación**. Este proceso consiste en la sustitución de un catión de Gd^{3+} por un catión endógeno (Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} y Ca^{2+}). Una vez ocurre esto, el Gd^{3+} puede unirse a grupos con carácter ácido (aniones fosfatos, citratos o carbonatos), creando sales insolubles que pueden depositarse en los tejidos. El catión endógeno que más sufre este proceso es el Zn^{2+} , puesto que el cobre está en una proporción baja en nuestro organismo y el calcio y el hierro se encuentran fuertemente

unidos a sus ligandos. Las sales insolubles formadas por el Gd^{3+} son fagocitados por macrófagos, éstos liberan citoquinas que atraerán a otras células inmunes provocando la proliferación de fibroblastos. A causa de eso, se produce fibrosis en los distintos tejidos.

Existen diversos estudios que relacionan la acidosis de los pacientes con insuficiencia renal con una mayor acumulación de Gd^{3+} . Como hemos descrito anteriormente, el Gd^{3+} tiene afinidad por grupos ácidos (aniónicos). En un entorno ácido los quelatos de Gd^{3+} se disociarán con mayor facilidad. Una vez libre el Gd^{3+} en el organismo se unirá a grupos fosfatos y carbonatos provocando los precipitados anteriormente explicadas. También existen estudios que describen una unión del Gd^{3+} a los restos de aspartato de proteínas endógenas.

Actualmente no existe tratamiento para esta enfermedad. En las fichas técnicas de los medios de contraste basados en gadolinio se propone una diálisis tras la realización de la RM con contraste, aunque no se ha demostrado que esto sea útil para tratar o prevenir la fibrosis sistémica nefrogénica. Hoy en día apenas existen casos de fibrosis sistémica nefrogénica debido a las estrictas limitaciones que han expuesto las autoridades pertinentes.

Se han realizado diversos estudios en los que se ha comprobado que los medios de contraste basados en gadolinio lineales sin carga son los que tienen mayor probabilidad de producir fibrosis sistémica nefrogénica. En dos notas informativas de la AEMPS de 2007 y 2009^{14, 15}, donde se exponía que el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la EMA había revisado los datos disponibles a la aparición de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes que habían recibido medios de contraste basados en gadolinio, por lo que la AEMPS en coordinación con las Agencias Reguladoras Europeas adoptaron las siguientes medidas:

- Contrastes de gadodiamida (Omniscan®): su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a un trasplante hepático.
- Contrastes a base de otros quelatos que no sea la gadodiamida: su administración a pacientes con insuficiencia renal grave solo debe realizarse después de una cuidadosa valoración beneficio/riesgo

En la nota informativa de la AEMPS de 2009 nos aporta una clasificación según la probabilidad de provocar una fibrosis sistémica nefrogénica de los medios de contraste basados en gadolinio. Además, nos aporta nuevas recomendaciones sobre su uso en población de edad avanzada, neonatos, mujeres embarazadas y lactantes.

Las precauciones a seguir cuando se utilicen contrastes de riesgo alto, son las siguientes:

- Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, en neonatos de menos de cuatro semanas de edad y en pacientes que hayan recibido o vayan a recibir un trasplante hepático.
- La dosis que se le administre a pacientes con insuficiencia renal moderada y niños de hasta un año de edad debe ser la mínima recomendada.
- Como medida preventiva, la lactancia materna debe suspenderse al menos 24 horas después de haber recibido un contraste.
- Antes de administrar un contraste, deben valorarse individualmente las funciones renales de los pacientes.

Para los contraste de riesgo bajo e intermedio las medidas a seguir son similares a las anteriores, aunque no tan restrictivas. En este caso se ha introducido información adicional en las fichas técnicas de cada medicamento para advertir a los profesionales sanitarios sobre los posibles efectos que pueden tener los contrastes si no se valora de manera individualiza a cada paciente.

Tabla IV. Clasificación de los medios de contraste basados en gadolinio en función del riesgo de producir fibrosis sistémica nefrogénica según la *European Society of Urogenital Radiology* y el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA^{4, 12}

| Riesgo bajo | Riesgo intermedio | Riesgo alto |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Gadoterato de meglumina | Gadobenato de dimeglumina | Gadodiamida |
| Gadoteridol | Gadoxetato de disodio | Gadoversetamida |
| Gadobutrol | Gadofosveset | Gadopentato de dimeglumina |

5.4.3.- Acumulación en el cerebro

La acumulación de Gd en el cerebro fue un descubrimiento inesperado, ya que desde hacía años, los medios de contraste basados en gadolinio se utilizaban para valorar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE). Asimismo, se han realizado estudios en animales a los que se les administraba cloruro de gadolinio y no se hallaron depósitos de Gd cerebrales. Viendo esto, cabe pensar que el Gd^{3+} libre en el organismo no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica⁵.

Existen estudios donde se encontraron depósitos de fosfato de gadolinio en tumores cerebrales. Es comprensible pensar que esto procede de una fibrosis sistémica nefrogénica, pero estos depósitos en el cerebro se encontraron en pacientes con la función renal normal, por lo que descartaríamos la fibrosis sistémica nefrogénica^{5,10}.

Esta acumulación de Gd en el cerebro, fue descubierta tras realizar RM sin contraste a pacientes que anteriormente si se les había administrado un medio de contraste basados en gadolinio. Lo que se reflejó en un aumento en la intensidad de señal de algunas regiones cerebrales, concretamente en el núcleo dentado, el globo pardo y el tálamo^{5,6,7,8,11}.

No se conoce con certeza el mecanismo de acción por el cual los medios de contraste basados en gadolinio lineales provocan mayor acumulación de Gd en el cerebro, pero se han realizado estudios en los que se compara la intensidad de señal del núcleo dentado y globo pálido en pacientes que hayan recibido MCBG lineales y MCBG macrocíclicos. Se observó que la intensidad de señal es mayor en los pacientes que recibieron medios de contraste basados en gadolinio lineales. En consecuencia, y conociendo los datos de estabilidad química de los medios de contraste basados en gadolinio lineales, se llegó a la conclusión de que la acumulación de Gd cerebral está relacionado con la inestabilidad química del quelato⁵.

Hoy en día no se conocen los efectos que pueden producir la acumulación de Gd en el cerebro; en los diversos estudios realizados en animales de experimentación hasta la fecha, no se han hallado efectos de toxicidad neurológica. Se han realizado también estudios retrospectivos en humanos, pero la presencia de sesgos los hace poco concluyentes. Lo ideal sería que los estudios realizados sobre este tema, se realizaran a largo plazo y en pacientes controlados^{5,6,7,8,11}.

Actualmente, no se conoce el mecanismo por el cual los átomos de Gd entran en el cerebro. Existen algunas hipótesis que exponen la posibilidad de que el Gd^{3+} en forma libre pase la barrera hematoencefálica por medio de canales iónicos. Estos canales son muy específicos, por lo que se considera poco probable que pueda producirse. Además, la barrera hematoencefálica posee distintos transportadores para la expulsión de moléculas del sistema nervioso central (SNC), haciendo poco probable la acumulación de Gd^{3+} . Visto esto, parece imposible que se acumule Gd en el cerebro, pero se han encontrado sales insolubles de fosfato de gadolinio en muestras cerebrales. Hay que tener en cuenta, que estas muestras procedían de pacientes con tumores o metástasis cerebral, por lo que podríamos considerar que la barrera hematoencefálica se modifica y se hace más permeable a las moléculas. De esta manera

podrían traspasarla los quelatos de los medios de contraste basados en gadolinio y producirse el proceso de transmetalación en el interior del cerebro⁵.

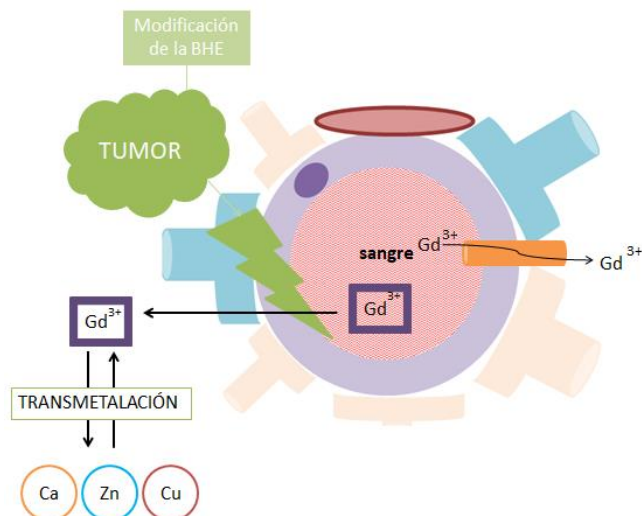


Figura 6. Posibles mecanismos por los que el Gd^{3+} atraviesa la barrera hematoencefálica

En 2017 la *European Medicines Agency* publicó “El dictamen final de la EMA confirma las restricciones de uso de medios de contraste con gadolinio de estructura lineal en estudios de imagen corporal” donde se recomendó suspender el Omniscan® (gadodiamida), Magnevist® (ácido gadopentético) y Optimark® (gadoversetamida). Este documento se realizó tras revisar estudios sobre la acumulación de Gd en el cerebro³.

Las recomendaciones realizadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA son:

- Restringir el uso de MultiHance® (lineal) a exploraciones hepáticas.
- Suspender el uso de Magnevist®, Omniscan® y Optimark®. Todos ellos lineales.
- Mantener el uso del Magnevist® (macrocíclico) para uso intraarticular.
- Mantener el uso de medios de contraste basados en gadolinio macrocíclicos.

Aunque actualmente no existe evidencia de que el Gd depositado en el cerebro resulte peligroso para el paciente, la EMA ha publicado estas recomendaciones para poder evitar posibles efectos neurotóxicos.

La FDA publicó una nota de seguridad en 2017 en la que habían realizado una revisión sobre el uso de MCBG y sus consecuencias, concretamente en la deposición de Gd en el cerebro. A diferencia de la EMA, la FDA no ha publicado ninguna

recomendación sobre las restricciones en el uso de MCBG, pues no hay evidencia científica que apoye una toxicidad del Gd en el cerebro¹³.

5.4.4.- Acumulación en el hueso

Se han realizado estudios en los que se analizaron la composición del hueso de la cadera en paciente que recibieron un medio de contraste basado en gadolinio unos días antes de una operación. Aquí se encontró Gd en distintas concentraciones en función del tipo de contraste que se administró. Como ya podemos imaginar, los pacientes que recibieron un contraste con estructura lineal tenían más concentración de Gd en el hueso que los que recibieron un medio de contraste macrocíclico. Es importante remarcar que estos pacientes tenían una función renal normal, por lo que, a diferencia de la FSN, no afecta a su depósito. En estos pacientes también se observaron depósitos en el cerebro, aunque en menor proporción que en el hueso.

Además, se ha demostrado que el tiempo que permanece el Gd en el hueso es de unos 8 años. Este proceso podría ser preocupante a largo plazo para pacientes con osteoporosis, ya que si durante el desarrollo de esta enfermedad coincide con una insuficiencia renal, podría verse comprometida su eliminación^{4,6}.

5.5.- Nuevas investigaciones⁹

Actualmente existen muchas investigaciones sobre la acumulación de Gd en los diversos tejidos, pero hay pocas investigaciones sobre cómo mejorarlo o nuevos avances. A pesar de esto, existen nuevas investigaciones muy prometedoras sobre el campo de los contrastes de gadolinio.

Existe una nueva corriente de investigación que quiere realizar lo que actualmente se denomina **teranóstico**. Este término proviene de las palabras terapia y diagnóstico. Consiste en una estrategia que incluye en un mismo medicamento la capacidad diagnóstica y la terapéutica. Hoy en día se encuentra orientado a la medicina nuclear, pues consiste en el marcaje de moléculas o átomos que dirigen el medicamento al lugar de interés y producir simultáneamente el diagnóstico y la terapia. Están formados por un componente no farmacológico que se utiliza como diagnóstico y otro terapéutico que posee la actividad farmacológica; o por un compuesto que actúa de ambas formas. Actualmente existen algunos comercializados (Somakit TOC™-Ga, Cardiogen-82®-Rb, Neurolite®-Tc, Lutathera® y Lumark®-Lu), pero es un campo en el que aún queda mucha que investigar¹⁸.

Se ha encontrado una revisión de investigaciones encargadas de crear un fármaco teranósticos con medios de contraste basados en gadolinio y fármacos antineoplásicos

(doxorubicina). El estudio se centra en la creación de un nanovehículo capaz de transportar un medio de contraste y un agente terapéutico.

En concreto, los nanovehículos estudiados son el óxido de grafeno (GO) y layered double hydroxides (LDH). Para la síntesis de estos nuevos fármacos, juega un papel muy importante la naturaleza básica o ácida del agente terapéutico que queramos introducir, pues de eso dependerá el pH de la síntesis del nanovehículo.

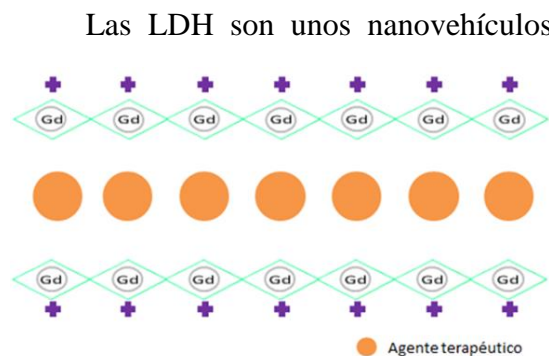


Figura 7. Layered double hydroxides

Las LDH son unos nanovehículos muy interesantes, pues pueden introducir en su interior fármacos cargados o neutros, además de poder realizar una liberación sostenida de éstos. Asimismo, las cargas positivas que poseen las LDH en su capa externa junto con las cargas negativas de la membrana celular y el reconocimiento por parte de la proteína de membrana clatrina, hace posible la endocitosis de

este nanovehículo, pudiendo liberar en el interior celular el fármaco y visualizar el tejido gracias al medio de contraste. Además, esta formulación también pretende evitar la posible toxicidad que posee el Gd^{3+} , evitando su acumulación en los tejidos y a su vez la toxicidad de los antineoplásicos sobre tejidos sanos.

El GO es un compuesto que posee una alta capacidad de absorción, por lo que se le pueden introducir metales, fármacos y polímeros. Estos últimos se utilizan para mejorar la unión entre el GO y el resto de compuesto. Además, al GO se le considera como un agente anticancerígeno, por tanto su formulación junto con otros anticancerígenos darían una mayor efectividad. Al igual que con las LDH, la introducción de un agente de contraste en su esqueleto ayuda a disminuir la posible toxicidad de éstos. Asimismo, podemos añadir moléculas para realizar una terapia dirigida, pues así evitamos los posibles efectos sobre otros tejidos que estén sanos.

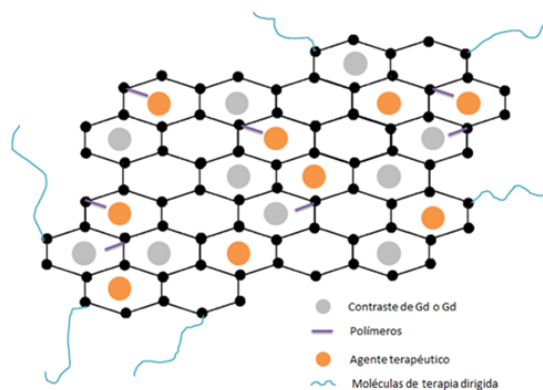


Figura 8. Óxido de grafeno

6.- Conclusiones

Estos medios de contrastes basados en gadolinio llevan en el mercado más de 20 años, de modo que se consideran seguros, sin embargo, tienen algunos efectos no deseados que es

necesario controlar. Estos medicamentos son ampliamente usados en diversos pacientes y pese a ello, hay que tener precaución con pacientes que sufren insuficiencia renal, niños menores de un año, embarazo, lactancia y pacientes de edad avanzada. Es por eso que las autoridades pertinentes han añadido en las correspondientes fichas técnicas las recomendaciones antes de realizar una resonancia magnética con contraste.

Actualmente se están investigando nuevas maneras de formular los medios de contraste para que su toxicidad y su dosis sean menores. Además, se pretende conseguir unificar el diagnóstico y la terapia (teranóstico) para poder combatir el cáncer de una forma más segura.

7.- Bibliografía

1. Almandoz, T. (2003). "Guía práctica para profesionales de resonancia magnética". Osatek.
2. Ott, D.J.; Chen, M.Y.M. y Pope, T.L. (2014). "Radiología básica". McGraw-Hill. (pag.1-26).
3. Ibrahim, M.A. y Dublin, A.B. (2018). "Magnetic Resonance Imaging (MRI), Gadolinium".
4. Carrasco Muñoz, S.; Calles Blanco, C.; Marcin, J.; Fernández Álvarez, C. y Lafuente Martínez, J. (2014). "Contrastes basados en gadolinio utilizados en resonancia magnética". Radiología Elsevier. 56(8): 21-28.
5. García, J.C., Liu, S.Z., y Louie, A.Y. (2017). "Biological effects of MRI contrast agents: gadolinium retention, potential mechanisms and a role for phosphorus". Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences. 28: 375.
6. Malíková, H. y Holesta, M. (2017). "Gadolinium contrast agents - are they really safe?". The Journal of Vascular Access. 18 (Suppl. 2), 1-7.
7. Kanda, T.; Nakai, Y.; Hagiwara, A.; Oba, H.; Toyoda, K. et al. (2017). "Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review". The British journal of radiology 90 1079, 115.
8. Gulani, V.; Calamante, F.; Shellock, F.G.; Kanal, E. y Reeder, S.B. (2017). "Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations". The Lancet. Neurology 16(7): 564-570.

9. Usman, M.S.; Hussein, M.Z.; Fakurazi, S. y Ahmad Saad, F.F. (2017). “Gadolinium-based layered double hydroxide and graphene oxide nano-carriers for magnetic resonance imaging and drug delivery”. *Chemistry Central Journal*. 11:47.
10. Rees, J.A; Deblonde, G.J.P; An, D.D; Ansoborlo, C; Gauny, S.S y Abergel, R. J (2018). “Evaluating the potential of chelation therapy to prevent and treat gadolinium deposition from MRI contrast agents”. *Scientific Reports*. 8:4419.
11. Robert, P.; Lehericy, S.; Grand, S.; Violas, X.; Fretellier, N.; Idée, J.M. et. al. (2015). “T1-weighted hypersignal in the deep cerebellar nuclei after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents in healthy rats: difference between linear and macrocyclic agents”. *Investigative radiology* 50(8): 473-480.
12. “El dictamen final de la EMA confirma las restricciones de uso de medios de contraste con gadolinio de estructura lineal en estudios de imagen corporal” (2017). http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf
13. “Evaluación de Seguridad de los Medicamentos de la FDA: La FDA evalúa el riesgo de depósitos de medios de contraste basados en gadolinio para resonancia magnética (RM) en el cerebro tras un uso reiterado” (2015). <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm457153.htm>
14. Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario. Nota informativa: Fibrosis sistémica nefrogénica y contrastes de gadolinio para resonancia magnética (2007).
15. Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario. Nota informativa: Fibrosis sistémica nefrogénica y contrastes de gadolinio: finalización de la revisión europea (2009).
16. Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario. “Relación de los agentes de contraste para uso humano que contienen gadolinio afectados por la decisión de ejecución de la Comisión C” (2017).
17. Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario. Base de datos CIMA. Ficha técnica: Gadovist; ProHance; MultiHance; Dotarem; Primovist y Omniscan.
18. Advanced Accelerator Applications (Novartis Company).