



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TÍTULO: SEGURIDAD DE MEDIOS DE**  
**CONTRASTE EN LA RESONANCIA**  
**MAGNÉTICA NUCLEAR.**

Autor: Sara Madrid Fernández

D.N.I: 50647513H

Fecha: 19-Julio-2019

Tutor: José Antonio Guerra.

## Tabla de contenido

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
1.1	Resonancia magnética .....	2
1.2	Medios de contraste.....	3
<b>2</b>	<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN:</b> .....	<b>9</b>
4.1	Seguridad de medios de contraste para resonancia: .....	9
4.2	Nefropatía inducida por medios de contraste con gadolinio <sup>(2,4)</sup> .....	12
4.3	Fibrosis sistémica nefrogénica <sup>(2,4,14,15,16,17)</sup> .....	14
4.4	Seguridad SNC <sup>(6,10,18,19)</sup> .....	17
<b>5</b>	<b>CONCLUSIONES:</b> .....	<b>18</b>

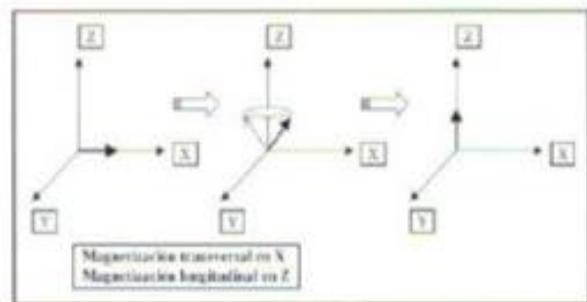
# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 Resonancia magnética

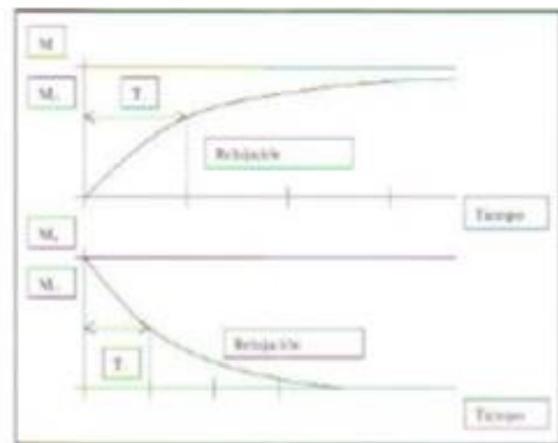
La **resonancia magnética nuclear (RMN)** es una técnica de diagnóstico por imagen por la cual obtenemos estudios anatómicos y funcionales con gran resolución espacial y de contraste lo que permite una gran precisión para detectar y caracterizar tejidos y patologías. En este se utilizan medios de contraste para mejorar la **capacidad diagnóstica**.<sup>(1,2)</sup>

Es un fenómeno por el cual partículas como electrones, protones y los núcleos atómicos de ciertos elementos con número impar de neutrones y protones, absorberán de manera selectiva energía de radiofrecuencia y la emitirán en forma de señal al ser sometidos a un campo magnético y estimulados con ondas de radiofrecuencia.<sup>(1)</sup>

En el cuerpo humano nuestras moléculas de hidrógeno se encuentran orientadas de una manera al azar y los protones de estas moléculas describirán diferentes movimientos sobre su eje, generando su campo magnético individual. Al introducir al paciente dentro del **campo magnético del imán**, lo que se consigue es que estas moléculas mediante un movimiento cambien su orientación que dependerá de la intensidad del campo magnético al que se le someta, neutralizando así el campo magnético individual de estos (denominado una magnetización **longitudinal**). Si posteriormente se aplica **ondas de radiofrecuencia** que serán perpendiculares al campo magnético tendrá lugar el movimiento de los protones en la dirección del nuevo campo magnético (magnetización **transversal**) y a este fenómeno se le denomina **resonancia**. Cuando estas ondas finalizan los protones vuelven a su lugar inicial (**relajación**) emitiendo una energía la cual se recoge en los ordenadores.<sup>(1,3)</sup>



Representación magnetización



Representación relajación

Figura 1

Hay dos tipos de tiempos de relajación el T1 y el T2. Donde el T1 es el tiempo necesario para que la magnitud longitudinal recupere el 63 % de su valor inicial, es decir, que los protones vuelvan a su posición inicial liberando el exceso de energía. En cambio, el T2 es el tiempo necesario para que la magnitud transversal pierda el 37% su valor inicial, el desfase de los protones.<sup>(1,3)</sup>

## 1.2 Medios de contraste

Los medios de contraste son sustancias administradas a los pacientes por distintas vías cuyo objetivo es mejorar la visualización de las diferentes estructuras del cuerpo humano. Estos son **seguros y eficaces** y son utilizados de manera diaria en los pacientes. El problema se debe a que en algunos pacientes pueden producirse **efectos adversos** que hay que intentar evitar, prevenir y tratar si se puede. <sup>(4)</sup>

Estos pueden ser contrastes:

- **Positivos:** Atenúan la imagen de los Rx más que los tejidos blandos debido a que al tener un número atómico mayor absorben una gran cantidad de radiación, observándose radiopacos (blancos).
- **Negativos:** En cambio estos, atenúan la imagen de los Rx menos que los tejidos blandos, debido a que los gases tienen una menor absorción de estos rayos X, viéndose así más opaco, radiolúcido.
- **Neutros:** se utilizan para distender y rellenar el tubo digestivo.

Tabla 1 – Tipos de medios de contraste<sup>(4)</sup>

POSITIVOS	NEGATIVOS	NEUTROS
• Bario	• Aire	• Agua
• Yodo	• Dióxido de Carbono	• Metilcelulosa
	• Oxígeno	• Polietilenglicol
		• Manitol

Los medios de contraste los podemos clasificar en:

### a. Medios de contraste para radiología convencional (RX-TAC):

#### ❖ Tipos:

- **Sulfato de Bario (BaSO<sub>4</sub>):** Fue utilizado por primera vez en 1910 por Bechem y Gunther. Es un metal pesado que se presenta en forma de polvo blanco que se puede administrar tanto por vía oral como rectal. Se utiliza como MCR para opacificar el tracto gastrointestinal permitiendo el diagnóstico de estenosis, tumores, enfermedad de Crohn...cuyas ventajas son que no se absorbe por vía GI además de no interferir con las diferentes secreciones GI. Se encuentra contraindicado en pacientes con una obstrucción intestinal, con fistulas, perforaciones o sospecha de cualquiera de estas, estenosis... <sup>(4)</sup>
- Los medios de contraste **yodados** son sales de yodo cuyo realce dependerá de la cantidad de moléculas de yodo que contengan. Se clasifican según la siguiente tabla:

Tabla 2 – Clasificación de los Medios de contraste yodados<sup>(4)</sup>

<b>OSMOLARIDAD:</b>	<b>Alta osmolaridad:</b> 1200-2400 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O
Se refiere al número de partículas que generan en solución.	<b>Baja osmolaridad:</b> 290-860 mOsm /Kg H <sub>2</sub> O, En este se encuentran los isosmolares (osmolaridad igual al plasma- 290 mOsm//Kg H <sub>2</sub> O)
<b>TENDENCIA IÓNICA:</b>	<b>Iónicos:</b> Se debe al <b>radical carboxílico</b> del benceno, el cual en un medio acuoso se disocia en partículas cargadas, las cuales
Esta se debe a los radicales en posición 1,3 y 5 del benceno.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cación cargado</u> que aumenta la osmolaridad</li> <li>- <u>Anión cargado</u> que es el responsable del contraste.</li> </ul> <p><b>No iónicos:</b> Se debe al <b>radical hidroxilo</b>. Se mezcla un ácido de medio de contraste con un azúcar o alcohol polivalentes lo que produce una partícula eléctricamente neutra con enlaces que no se desdoblan al incorporarlos a una disolución y esto da lugar a que haya menor osmolaridad.</p>
<b>ESTRUCTURA MOLECULAR:</b>	<b>Monoméricos:</b> Formados por un núcleo benzoico.
Dependerá del número de anillos bencénicos.	<b>Diméricos:</b> Formados por 2 núcleos benzoicos.

❖ Usos:

Se utilizan para mejorar la representación de estructuras anatómicas dentro del organismo, facilitando la detección y caracterización de lesiones. Las vías más utilizadas en su administración son intravascular, enteral y directa. De las cuales destaca la intravascular.

Las principales complicaciones de la vía intravascular son las reacciones tipo alérgicas y la injuria renal aguda inducida por el contraste.<sup>(4)</sup>

**b. Medios de contrastes de la Resonancia magnética (RM):**

❖ Tipos:

Los medios de contraste compuestos por **gadolinio**

El gadolinio individualmente es una molécula tóxica que al unirse con un agente quelante disminuye la toxicidad e incluso puede convertirse en no tóxico. Este es uno de los metales de la familia de los lantánidos que tiene una actividad depresiva general

en todos los sistemas. La muerte producida por esta se suele deber a colapsos cardiovasculares y parálisis respiratorias. <sup>(2,5,6)</sup>

Los contrastes de gadolinio pueden ser clasificados según su distribución corporal como: <sup>(7)</sup>

- **Agentes extracelulares:** Estos son los que se usan de manera más común. Suelen ser de bajo peso molecular y son compuestos que no tienen una distribución específica en sangre ni en espacios extracelulares del cuerpo. Estos se utilizan sobre todo para obtener imágenes de tumores, inflamación y también para realizar angiografía por resonancia magnética nuclear y como agentes intraarticulares en angiografía por resonancia magnética, esta última se encuentra como no indicado en Estados Unidos. En pacientes con insuficiencia renal estos contrastes podrán usarse siempre que se sigan las especificaciones del producto.
- **Agentes sanguíneos:** Estos son usados exclusivamente en angiografías por resonancia magnética nuclear. Además, tienen una vida media intravascular más larga y gracias a ello permite que el tiempo de obtención de las imágenes se extienda más allá de la corta fase del primer paso arterial.
- Estos se subdividen:
  - ✚ En macromoleculares, los cuales no se usan en clínica actualmente.
  - ✚ Bajo peso molecular, por ejemplo, Gadofosveset trisodium (Ablavar-Vasovist®). La función de estos es unirse a la albúmina plasmática de manera no covalente formando un agente.
- **Agentes hepatobiliares:** La aplicación de estos agentes es para la mejora del diagnóstico y discriminación de lesiones hepáticas focales tanto de estirpe hepatocitaria como no hepatocitaria. Estos son: gadobenato dimeglumina (GdBOPTA-Multihance®) y ácido gadoxético o también denominado gadoxetato de disodio (Primovist®). En los primeros minutos de la administración actúan como agentes extracelulares debido a que menos del 5% de la dosis de inyección es absorbida por el hígado, y lo demás ha sido excretado principalmente por los riñones. Sin embargo, a los 40-120 minutos destacará las lesiones hepáticas focales observándolas oscura, lo cual es un inconveniente ya que habrá que esperar. <sup>(5)</sup>

Por otro lado, los podemos clasificar según su estructura química (Tabla 3):

Tabla 3 – Clasificación de los medios de contraste paramagnéticos según su estructura química <sup>(8)</sup>

Brand name (Vendor)	Generic name	Excretion	Type	Structure	Osmolality	Relaxivity (L/mmol-s)	Dose (mmol/kg)
<b>Linear standar relaxivity</b>							
1. <b>Magnevist (Bayer)</b>	Gadopentate dimeglumine	Renal	Extracelular	Linear	Ionic	4.1	0.1
2. <b>Omniscan (GE)</b>	Gadodiamide	Renal	Extracelular	Linear	Non-ionic	4.3	0.1
3. <b>Optimark (Covidien)</b>	Gadoversetamide	Renal	Extracelular	Linear	Non-ionic	4.7	0.1
<b>Linear high relaxivity</b>							
4. <b>Multihance (Bracco)</b>	Gadobenedate dimeglumine	95% Renal 5% Hepatic	Mixed	Linear	Ionic	6.3-7.9	0.1
5. <b>Primovist/Eovist (Bayer)</b>	Gadoxetate disodium	50% Renal 50% Hepatic	Hepatobiliary	Linear	Ionic	6.9	0.025
6. <b>Ablavar/Vasovist (Lantheus)</b>	Gadofosveset	91% Renal 9% Hepatic	Blood pool	Linear	Ionic	19	0.03
<b>Macrocyclic standar</b>							
7. <b>Dotarem (Guebert)</b>	Gadoterate meglumine	Renal	Extracelular	Macrocyclic	Ionic	3.6	0.1
8. <b>Gadovist (Bayer)</b>	Gadobutrol	Renal	Extracelular	Macrocyclic	Non-Ionic	5.2	0.1
9. <b>ProHance (Bracco)</b>	Gadoteridol	Renal	Extracelular	Macrocyclic	Non-Ionic	4.1	0.1

La estabilidad de estos dependerá del agente quelante con el cual forman el complejo, por ello se dividen en **macrocíclicos** y en **lineales**, que a su vez se dividirán en **iónicos** y **no iónicos** dependiendo de si tienen carga o son apolares. Los más estables son los que tienen una estructura cíclica (macrocíclicos) e iónicos, ya que la estructura tridimensional formada y las interacciones de carga en los iónicos producen que sean menos propensos a la liberación del gadolinio como metal libre, es decir, a la disociación del agente quelante con este, lo cual podría llegar a ser muy tóxico. <sup>(2,5,6)</sup>

Esto fue demostrado en unas publicaciones en la década de 1990-2000 donde un estudio de transmetalación con citrato de Zn demostró las diferencias entre los GBCA, estas no se explicaban ni por el equilibrio termodinámico ni las constantes selectivas, sino se explicaba por el orden de estabilidad cinética donde los macrocíclicos > lineales iónicos > lineales no iónicos. <sup>(7)</sup>

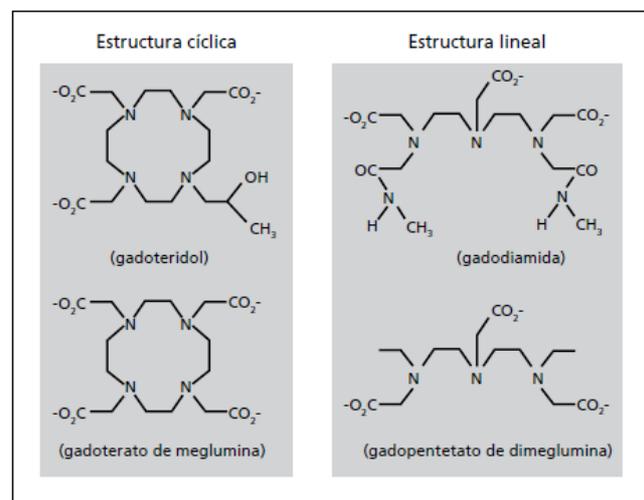


Figura 1.2 Estructura química de los quelantes de gadolinio (Extraído de ESUR Public Assessment Report. 26 June 2007)

Los contrastes como el gadolinio son muy tóxicos debido a que interfieren en diferentes vías metabólicas de los mamíferos. Los efectos biológicos más conocidos son: <sup>(6)</sup>

- La similitud que tiene con el calcio, esto se debe a que su estado de oxidación más común es  $Gd^{3+}$ , el cual coincide en diámetro con el  $Ca^{2+}$  compitiendo de esta manera por los sitios de unión en las moléculas dependientes de calcio, en los receptores de membrana celular...
- Por otro lado, el Gadolinio no es soluble en medio acuoso con pH fisiológico, lo cual produce que este precipite en los tejidos. Este sigue los patrones de deposición de sales de calcio, los cuales son en huesos, riñones, y núcleos grises del SNC. No se sabe si esto surge mediante difusión pasiva o por vías metabólicas activas.

Estos se conforman de estructuras formadas con agentes quelantes, estos son compuestos que se unen a metales pesados, en este caso el gadolinio, para disminuir la toxicidad de ellos en el organismo confiriendo así propiedades farmacocinéticas que facilitan su administración, metabolismo y eliminación disminuyendo así su toxicidad, interacciones biológicas y depósito en los tejidos.

La liberación de  $Gd^{3+}$  se produce mediante un proceso denominado **transmetalación**, en el cual, el  $Gd^{3+}$  se sustituye por un catión endógeno que es el  $Zn^{2+}$ , lo que produce que el  $Gd^{3+}$  pase al torrente circulatorio donde se puede unir a aniones como fosfatos, citratos, hidroxidos o carbonatados y así depositarse en los diferentes tejidos.

Otros cationes compiten también para desplazar el  $Gd^{3+}$  como  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  o  $Ca^{2+}$  (como hemos hablado anteriormente). Aunque fundamentalmente *in vivo* la transmetalación se produce entre  $Gd^{3+}$  y  $Zn^{2+}$ . Esto se debe a que el hierro se encuentra fuertemente unido a proteínas transportadoras y de reserva, el calcio tiene baja afinidad por ligandos orgánicos y el cobre se encuentra en concentraciones bajas. Y cuando el  $Gd^{3+}$  se encuentra libre este es fagocitado por macrófagos produciendo la liberación de citoquinas que a su vez atraen a diversas células inmunes produciendo la proliferación de fibroblastos y de esta manera se da lugar a la **fibrosis sistémica nefrogénica**. <sup>(2)</sup>

En España se encuentran comercializados los siguientes medios de contraste basados en Gd: Ácido gadobénico (Multihance), gadodiamida (Omniscan), ácido gadoxético (Primovist), gadobutrol (Gadovist), ácido gadotérico (Dotarem) y gadoteriol (Prohance). <sup>(9)</sup>

También hay otros compuestos utilizados como medios de contraste en la resonancia magnética nuclear, los cuales actualmente no se encuentran disponibles, al menos en los Estados Unidos y Europa. Estos son 3 Feridex (ferumoxides), Resovist (ferucarbotran) y Teslascan (mangafodipir), este último en 2012 en la Comisión Europea de Bruselas se produce la retirada de la autorización de comercialización de este, debido a que una de las preocupaciones con este fue la toxicidad que podría producir con la administración materna (teratogénica). <sup>(10)</sup>

#### ❖ Farmacocinética

Este medio de contraste fue aprobado en 1988. Tienen una gran tolerancia, con bajas reacciones adversas.

Tras su administración se difunden al espacio extracelular y se eliminan, la mayoría, de manera inalterada por vía renal mediante filtración glomerular. Aunque hay algunos que se eliminan por vía hepatobiliar. La vida media de estos compuestos en pacientes sanos 90 minutos del cual habitualmente se elimina más del 95% en menos de 24 horas. Si el paciente sufre insuficiencia renal moderada la vida media puede llegar a ser de 6 horas, y si esta insuficiencia es severa hasta 9 horas. En aquellos casos donde la tasa de filtrado glomerular es menor de 5 ml/min llega a alcanzar 30 horas.

#### ❖ Usos e indicaciones:

Como se ha explicado anteriormente en los medios de contrastes radiológicos, estos también se usan para el diagnóstico de patologías como: lesiones hepáticas, angiografías por RM (contraindicado en Estados Unidos), para obtener imágenes de tumores e inflamaciones....

## **2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

En la presente revisión bibliográfica, el objetivo ha sido realizar una aproximación sobre el perfil de seguridad de los medios de contraste utilizados en Resonancia Magnética Nuclear como técnica de diagnóstica por imagen de elección en patologías graves como procesos neoplásicos, etc.

## **3 MATERIAL Y MÉTODOS**

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos bibliográficas como Pubmed, Scopus, Elsevier, Dialnet o Cochrane así como libros y artículos de la biblioteca virtual de la Universidad Complutense de Madrid o Google académico. Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas, utilizando combinaciones específicas para las bases de datos, de descriptores y de términos libres para suplir las posibles deficiencias en la indexación de los artículos. Los términos principalmente utilizados fueron “Magnetic Resonance”, “Gadolinium”, “safety”, “adverse reactions”, “gadobenic acid”, “gadodiamide”, “gadopentetic acid”, “gadoversetamide”, “gadoxetic acid”, “gadobutrol”, “gadoteric acid”, “gadoteridol”, “nephrogenic systemic fibrosis”, “brain accumulation”, entre otras.

Los artículos se seleccionaron atendiendo a su año de publicación (limitando los estudios publicados a partir del año 2000 hasta la actualidad), el idioma, inglés o español, y a su índice de impacto. Otros criterios de inclusión fueron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos experimentales in vitro, ensayos clínicos en pacientes adultos con cáncer y estudios que

valoren la seguridad, mortalidad, morbilidad o la calidad de vida, etc., tras el uso de medios de contraste en pruebas de resonancia magnética.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda de informes de sociedades científicas y organizaciones oficiales como el Instituto Nacional del Cáncer, la Sociedad Americana del Cáncer, la Agencia Europea del Medicamento, el Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Española de Oncología Médica.

## 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

### 4.1 Seguridad de medios de contraste para resonancia:

Los medios de contrastes que se encuentran basados en Gadolinio son considerados generalmente compuestos **seguros**. La seguridad clínica de estos depende mayoritariamente de la estabilidad metabólica in vivo para evitar que el ion gadolinio se libere del quelato. Tienen una incidencia muy baja de efectos adversos. Tras la administración en dosis de este de 0.1-0.2 mmol/kg el riesgo global de padecer una reacción adversa aguda es de 0.07-4%, menor que en el caso de los medios de contraste yodados.

Se considera factores de riesgo para sufrir una reacción de hipersensibilidad el sexo femenino, enfermedad alérgica preexistente, exposiciones repetidas a este medio de contraste y antecedentes de hipersensibilidad al Gd.

Las reacciones graves tienen una baja incidencia 0.001-0.01%, y las fatales son extremadamente raras y aproximadamente la incidencia es de 1 entre un millón.

#### 1. Reacciones adversas a medios de contraste

Las reacciones adversas se definen según la OMS como cualquier respuesta de un fármaco, nociva o indeseable y que se produzca en las dosis utilizadas habitualmente para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad. Se pueden clasificar en función de la frecuencia de aparición (muy frecuentes, frecuentes, raras, muy raras...) o según sus características. En este sentido la clasificación más utilizada es la Clasificación según Rawlins y Thompson: <sup>(11)</sup>. En esta clasificación se dividen las reacciones adversas en Tipo A y Tipo B (Tabla 4):

Tabla 4 - Clasificación según Rawlins y Thompson <sup>(11)</sup>

Tipo A	Tipo B
Predecibles	No predecibles
Normalmente dosis-dependiente	Raramente dosis-dependiente
Alta morbilidad	Baja morbilidad
Baja mortalidad	Alta mortalidad
Responde a una reducción de la dosis	Responde a la retirada del fármaco

Otra clasificación, utilizada es la de Edwards & Aronson (Tabla 5), donde se dividen en 5 categorías <sup>(12)</sup>:

- i. Reacciones de tipo A
- ii. Reacciones de tipo B
- iii. Reacciones de tipo C
- iv. Reacciones de tipo D
- v. Reacciones de tipo E

Tabla 5 – Clasificación de Edwards & Aronson <sup>(12)</sup>:

Tipo de reacción adversa	Características
<b>TIPO A (Augmented)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se encuentran relacionadas con el mecanismo de acción.</li> <li>- Dosis-dependientes</li> <li>- Predecibles</li> <li>- Menos graves</li> <li>- Frecuentes</li> <li>- Conocidas por la autoridad</li> </ul>
<b>TIPO B (Bizarre)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>No relacionadas con el mecanismo de acción</b></li> <li>- <b>No dosis dependiente.</b></li> <li>- Impredecibles</li> <li>- Graves, a veces incluso mortales</li> <li>- Infrecuentes</li> <li>- Suelen no ser conocidas por la autoridad.</li> </ul>
<b>TIPO C (Continuous)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se debe a una administración prolongada, continua.</li> </ul>
<b>TIPO D (Delayed)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es debido a una respuesta diferida: carcinógenesis y toxicidad prenatal y teratogénesis</li> </ul>
<b>TIPO E (Ending of use)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relacionada con el cese del uso del medicamento, produciéndose efecto rebote, síndrome de abstinencia....</li> </ul>

Con respecto a las reacciones adversas a medios de contraste utilizados en radiología convencional, las mas frecuentes son las reacciones adversas debido a los **medios de contraste yodados (MCI)** se producen entre el 5% y 8 % de la población general, estas reacciones varían son más o menos graves según el mecanismo por el cual se produzcan. Se dividen en dos según el mecanismo fisiopatológico: <sup>(4)</sup>

- ❖ **Toxicidad directa:** Se produce por acción directa del medio de contraste yodado con el lugar donde se produce el daño, habitualmente estos medios tienen acción directa sobre el riñón, SNC y SCV, produciéndose nefropatías, taquicardias, hipotensión, cefalea, mareos....

Este tipo de reacciones tienen más frecuencia cuando existen factores de riesgo, por ejemplo, nefropatía, deshidratación, en personas con un nivel alto de ansiedad se favorece las RAMs en SNC, si el paciente sufre de una enfermedad cardiovascular, se aumentan las posibilidades de tener eventos relacionados con el sistema cardiovascular....

- ❖ Por otra parte, tenemos las reacciones de hipersensibilidad (RAH): Las cuales están relacionadas sobre el mecanismo de liberación de histamina por parte de mastocitos y basofilos, con la activación/ inhibición del complemento.... La aparición y gravedad es independiente de la dosis administrada del medio de contraste.

Estas son impredecibles y hay que tener en cuenta, que la prueba cutánea para descartar la posibilidad de que estas se produzcan en un paciente, no son válidas.

- **Hipersensibilidad inmediata** (Durante la primera hora tras la inyección): eritema, prurito, urticaria, angioedema, tos...
- **Hipersensibilidad tardía.** (tras la primera hora y hasta un mes después de la inyección): Se cree que es debido a un mecanismo inmunológico que se encuentra mediado por células T y se generan clones específicos de células T reactivas a los MCI. Suelen ser leves/ moderadas, y se suelen producir durante las 3h y dos días posteriores tras la administración, por ejemplo: angioedema, urticaria.... Menos frecuente fiebre, escalofríos, parotiditis.

*Tabla 6 – Reacciones adversas a MCI*

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad a los MCI

Órganos	Síntomas Clásicos
Piel	Eritema, prurito, urticaria, angioedema y varios tipos de exantemas como la erupción morbiliforme (eritematopapular), eritema multiforme, erupciones fijas por drogas, vasculitis cutáneas.
Vía aérea	Estornudos, tos, broncoespasmos, disnea, edema laríngeo
Sistema cardiovascular	*Mareos, calor, fiebre, escalofríos, vasodilatación, taquicardia, bradicardia, hipotensión, shock, paro cardiaco.
Aparato gastrointestinal	*Náuseas, cólicos abdominales, vómitos, diarrea.

**\*Pueden también ser reacciones adversas del contraste (no por hipersensibilidad)**

(13)

Estas últimas también dependerán de si hay más factores de riesgos, por ejemplo, si en anteriores inyecciones de MCI se ha sufrido una de estas reacciones de hipersensibilidad, aumenta la posibilidad de que se vuelva a producir. Para prevenir que esto se vuelva a producir, se puede usar otro MCI diferente al anterior, es necesario personal entrenado para atender ante una reacción adversa, materiales necesarios, evaluar si es completamente necesario el uso de un contraste en ese paciente, y por supuesto el consentimiento del paciente. También se puede optar por una premedicación para disminuir la posibilidad de que estas se produzcan.

Con respecto a los **medios de contraste compuestos de gadolinio**, como hemos dicho anteriormente tiene una actividad depresiva general sobre todos los sistemas. Tiene diferentes efectos adversos: <sup>(3)</sup>

- ❖ Cardiovasculares: hipotensión, hipertensión, taquicardia, migraña...
- ❖ GI: Aumento de la salivación, diarrea, vómitos
- ❖ SN: Agitación, ansiedad, diplopía, somnolencia, pérdida de consciencia, convulsiones....
- ❖ A nivel de sistema respiratorio: rinitis
- ❖ En la piel puede producir urticaria.

#### **4.2 Nefropatía inducida por medios de contraste con gadolinio <sup>(2,4)</sup>**

La nefropatía inducida por medios de contraste se define como un deterioro de la función renal tras la administración parenteral de medios de contraste en ausencia de causas identificables.

Según las pautas por las guías clínicas, se toman en cuenta los criterios propuestos *American College of Radiology* donde se considera que un medio de contraste produce un daño renal agudo cuando este durante las primeras 48 horas tras la administración del medio de contraste produce un aumento de los niveles de creatinina sérica  $\geq 0.3$  mg/dL y/o una elevación  $\geq 50$  % de los niveles basales de la creatinina sérica.

Por otra parte, se toma también en cuenta las guías de la *European Society of Urogenital Radiology* donde definirá la NIC como un aumento de la creatinina sérica en un 25% o 44 micromol/l sobre sus niveles basales que ocurrirá durante los 3 días posteriores a la administración del MC.

Se han observado diferentes casos en los cuales aun habiendo un valor de creatinemia dentro de lo normal, se ha producido la nefropatía.

La creatinina es una medida indirecta de la función renal, la cual dependerá del: sexo, edad y masa muscular. Esta puede ser normal incluso cuando hay una nefropatía significativa.

Se cree que el NIC presente un mecanismo multifactorial, cuando se administra por vía intravenosa el MCI al principio se observa una vasodilatación renal y posteriormente un incremento del flujo renal. En la segunda fase se observa una vasoconstricción y reducción en el flujo sanguíneo renal, con una caída de la filtración glomerular renal.

Hay distintos factores de riesgo para que el NIC se produzca: **disfunción renal** (principal predictor de NIC si presencia de disfunción previa), **diabetes**, **deshidratación**, **hipotensión**, **insuficiencia cardiaca**....

Se produce un aumento del riesgo de NIC, si el **filtrado glomerular del paciente es  $< 60$  ml/min**, y es muy poco frecuente en pacientes con una función renal normal. Por otra parte, también se encontrarán como factores de riesgo la **osmolaridad**, donde los medios contrastes

con alta osmolaridad aumentan el riesgo, la vía de administración intraarterial y el volumen de contraste y repetición de estas pruebas durante un corto periodo de tiempo.

En pacientes en los cuales se sospeche de padecer una disfunción renal o algún factor de riesgo, se le pedirá una analítica donde se medirá creatinemia y se estimará el TFG.

Si el paciente sufre una disminución de la función renal, pero no hay disponible otro examen para el diagnóstico se tomarán medidas profilácticas para disminuir el riesgo de padecer NIC:

- Hidratación: administración de solución salina fisiológica de 6-12 horas antes de la administración del MCI y posteriormente a su administración 4-12 horas.
- Utilizar contrastes con baja osmolaridad
- Suspender las posibles drogas nefrotóxicas:
  - i. Drogas con **acción nefrotóxica o efectos hemodinámicos en el riñón.**
  - ii. Suspender **AINES** 48 horas antes y discontinuarlos 48 horas posteriores al procedimiento.
  - iii. Aquellos **antibióticos** con acción nefrotóxica potencial como: aminoglucósidos, vancomicina y anfotericina B, se recomienda discontinuarlos 48 horas posteriores al procedimiento.
- Si fuera necesario repetir el estudio con medios de contraste, se intentaría que pasase el máximo tiempo entre uno y otro. Evitar la administración en intervalos de menos de 7 días entre una dosis y la siguiente.

En aquellos pacientes de alto riesgo en los que no se les puede administrar solución salina, 4 estudios han demostrado que se puede optar por la hidratación mediante bicarbonato sódico.

También en pacientes diabéticos con IR, se podría recomendar la administración de N-acetilcisteína 600 mg/12h, 24 horas antes y después de la administración del contraste, ya que es un antioxidante y vasodilatador. La eficacia de esto todavía se encuentra cuestionada.

El gadolinio se ha propuesto como una alternativa a los medios de contrastes yodados incluso en los estudios angiográficos. El Hospital Italiano de Buenos Aires, no han observado a corto plazo efectos adversos de este. Este se usa en dosis de 0,1 mmol/kg para obtener imágenes y por su seguridad.

En diferentes estudios se observó que los casos de IRA debido a gadolinio eran escasos, sin embargo, posteriormente se evidenció que aquellos pacientes con un estadio 3 y 4 de enfermedad renal crónica sufrían el mismo porcentaje de fallo renal que aquellos pacientes que habían sido observado con contrastes yodados.

Nunca ha sido aprobado por la FDA el uso de gadolinio en estudios angiográficos debido a que este a dosis superiores a 0,3 mmol/kg podría ser responsable de una lesión renal aguda.

### 4.3 **Fibrosis sistémica nefrogénica** (2,4,14,15,16,17)

Es un síndrome raro caracterizándose por la aparición de fibrosis cutánea y del tejido celular subcutáneo, contractura muscular y reducción de la movilidad de las articulaciones.

Es un proceso sistémico lo que puede conllevar a que se encuentre afectado cualquier órgano y tejido. Actualmente, se sabe que esta sucede exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal aguda y en etapas avanzadas de enfermedades crónicas de riñón. No se considera que esta sea una toxicidad a nivel de riñón debido a que el riñón no es el principal afectado. Sin embargo, cabe destacar que una reducción o ausencia del filtrado glomerular renal tiene diversas consecuencias, las cuales pueden ser severas: aumento de mortalidad cardiovascular y global, inflamación....

Esta fue encontrada por primera vez en 1997 en 14 pacientes con hemodiálisis independiente que fueron elegidos según la descripción de su juicio clínico, la cual era: "Enfermedad cutánea similar a escleromixedema" por Cooper y sus compañeros. Aunque la fibrosis de piel era similar a la escleromixedema, había muchas diferencias en la patología que hicieron pensar que se trataba de otra enfermedad, a la cual se denominó dermopatía nefrogénica por fibrosis, se describieron sus características específicas y posteriormente fue denominada fibrosis nefrogénica asociada diálisis hasta que se observó posteriormente que pasaba en pacientes con enfermedad crónica renal en etapas 4 y 5 también la sufrían aunque en menor medida, por tanto, se acabó denominando **fibrosis sistémica nefrogénica**.

La asociación con GBCA permitió la categorización de las manifestaciones clínicas como tempranas y tardías. El inicio de los síntomas es variable, pero suelen producirse entre las 2 primeras semanas hasta 2 meses después. Pero se ha observado que es posible un inicio tardío pocos años después, posiblemente por un segundo fenómeno.

Según cuando se inicien los síntomas se dividirá en dos grupos:

- Los **síntomas iniciales** (dentro de los 2 meses) suelen ser decoloración de la piel, hinchazón y dolor en las extremidades inferiores hasta los tobillos de manera simétrica, pero pueden tener cualquier localización en el cuerpo, aunque suelen respetar la cara.
- Los **síntomas tardíos** a partir de los 6 meses suelen ser esclerosis cutánea, subcutánea, inflexibilidad, pérdida de cabello...Las lesiones primarias son de color de la piel y pueden tener forma de placas en un 58% con bordes irregulares y pápulas 32%, nódulos en un 17% y maculas, vesículas, ampollas y úlceras. Estas lesiones suelen avanzar a una piel leñosa rodeada de arrugas denominada "piel de naranja".

La mayoría de los casos de NSF, han sido pacientes que han sido expuestos a gadolinio con un fallo renal previamente y el otro 20% en pacientes con enfermedades crónicas renales y lesión renal aguda.

No hay datos de que el papel de la hemodiálisis disminuya el riesgo de desarrollar NSF tras la administración GBCA, este se recibe dentro de las 2 horas tras la administración del medio de contraste.

Se realiza un **diagnóstico histológico** en el paciente, el cual se basa en una biopsia cutánea donde se observará una fibrosis dérmica, con haces de colágeno engrosados y fibras elásticas y mucina. La gran mayoría de veces no se observarán en esta muestra células inflamatorias, y algunas veces se ha observado infiltrado mononuclear perivascular.

Hay diversos factores que parecen predisponer a los pacientes en riesgo a desarrollar NSF. Estos se encuentran relacionadas:

- **Con el MC basado en Gd:** Se ha demostrado que los contrastes lineales no iónicos (Gadodiamida y Gadoversetamida) son los que se asocian con la aparición de FSN en pacientes que tienen insuficiencia renal.
- **Relacionados con el paciente:**
  - ❖ **Insuficiencia renal:** No existe riesgo en aquellos pacientes que tienen una IR leve, y el número de casos en IR moderada es casi inexistente. En cambio, en pacientes con una IR grave, habrá que tener cuidado ya que el riesgo de padecer FSN es mayor. La gran mayoría de casos demostrados de FSN son de pacientes que sufren IR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
  - ❖ **Trasplante hepático:** Se consideraba hasta hace poco que este era un factor de riesgo, pero en una revisión de 700 pacientes con trasplante hepático, los cuales han sido expuestos a MCBG, únicamente ha habido 1 caso en el cual se ha producido FSN. Por tanto, se concluye que no parece que este sea un factor de riesgo.
  - ❖ **Otros factores:**
    - **Estado inflamatorio**, el cual ha sido difícil evaluar, pero cabe destacar que hay un caso reciente en el que un paciente después de 2 años de exposición a GBCA tras desarrollar una semana antes una peritonitis fúngica grave, donde la respuesta inflamatoria se encuentra aumentada, desarrollo NSF.
    - **Acidosis metabólica.**
    - **Niveles altos de fósforo y calcio:** Los niveles de fósforo puede ser un factor subestimado y debido a la prevalencia de hiperfosfatemia en estos pacientes, la retención de este en diferentes compartimentos este puede dar lugar al proceso de transmetalación, liberando así el Gd<sup>3+</sup>, por ello se considera un factor de riesgo.
    - **Uso de agentes estimulantes eritropoyéticos (ESA).**
    - **Hierro.**

Para prevenir que esta tenga lugar:

- Habrá que identificar aquellos pacientes que sufran una enfermedad renal crónica. Se tendrá en cuenta en que etapa de esta se encuentran y con ello se establecerá el tipo de manejo de pacientes en riesgo tras la administración de los medios de contraste basados en gadolinio.
- Se tendrá en cuenta en función del riesgo de aparición de FSN según el tipo de MCBG: <sup>(2)</sup>

Tabla 7. Clasificación de los MCBGD en función del riesgo de aparición de fibrosis sistémica nefrogénica <sup>(2)</sup>.

Tabla 2. Clasificación de los medios de contraste basados en gadolinio en función del riesgo de aparición de fibrosis sistémica nefrogénica

Bajo riesgo de aparición de FSN	Riesgo intermedio de aparición de FSN	Alto riesgo de aparición de FSN
Gadoterato de meglumina	Gadobenato de dimeglumina	Gadodiamida
Gadoteridol	Gadoxetato de disodio	Gadoversetamida
Gadobutrol	Gadofosveet	Gadopentetato de dimeglumina

Recomendaciones de las guías actualizadas en 2012 por *Contrast Media Safety Committee de la European Society of Urogenital Radiology*:

Tabla 8 – Recomendaciones de la Sociedad Europea de Radiología acerca del uso de MCBGD

Recomendaciones para los MCBG de alto riesgo para el desarrollo de FSN	Recomendaciones para los MCBG de riesgo intermedio para el desarrollo de FSN	Recomendaciones para los MCBG de riesgo bajo para el desarrollo de FSN
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Contraindicado en pacientes con IRC 4 y 5, con diálisis y con insuficiencia renal aguda</b></li> <li>En neonatos y mujeres embarazadas</li> <li><b>Precaución</b> en pacientes con IRC 3, al menos tendrá que haber 7 días de intervalo entre administraciones</li> <li><b>Precaución</b> en niños menores de 1 año.</li> <li><b>Mujeres lactantes</b> suspender lactancia 24 h tras la administración, desechar la leche.</li> <li><b>Nunca</b> administrar más de 0.1 mmol/kg</li> <li><b>Determinar obligatoriamente</b> los niveles de creatinina y TFGe y valorar al paciente antes de la administración</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Precaución</b> en pacientes con IRC 4 y 5, incluidos pacientes con diálisis. Al menos 7 días de intervalo entre administraciones.</li> <li>Pueden administrarse en pacientes embarazadas, solo cuando sea imprescindible, tras considerar el riesgo individual y preferente a otra prueba diagnóstica.</li> <li><b>No es preciso suspender la lactancia.</b></li> <li>Determinar <b>niveles de creatinina sérica y de la TFGe</b> antes de la administración, <b>pero no es obligatorio.</b></li> </ol>	

#### 4.4 Seguridad SNC (6,10,18,19)

Durante años los medios de contrastes basados en gadolinio se han considerado altamente seguros.

En 2006 se reportaron los primeros casos de depósitos tisulares del Gd en el SNC y se asociaban a FSN. Años después, en el 2013 Kanda y cols. informaron sobre una asociación entre las anomalías en la RM cerebral y el historial previo de administración de GBCA. En estas se observaba un aumento de la señal del núcleo dentado (ND) y en el globo pálido (GP) en las imágenes en T1 sin contraste, con lo que se mostró que había una correlación con la exposición previa a GBCA lineales, incluso en aquellos pacientes con una función renal normal. Había un aumento de la intensidad que se debía a una relación dosis-respuesta, es decir, a medida que se aumentaban las administraciones de GBCA, la intensidad aumentaba, específicamente a partir de la quinta administración. Posteriormente, fue confirmado por Errate y cols. y más adelante Roberts y cols. observan que este fenómeno se daba también en niños.

La hiperintensidad en T1 no solo se debe al gadolinio, sino también al calcio, lípidos, magnesio, hierro.... Para saber la causa de este cambio en la intensidad de la señal se realizó un análisis histológico. McDonalds mediante el uso de ICP-MS cuantificó el contenido de gadolinio en muestras de tejido cerebral en pacientes con función renal normal. Se obtuvieron de 13 pacientes sometidos a mínimo 4 resonancias con contraste en los últimos 14 años y se compararon con muestras de 10 pacientes que nunca fueron expuestos a estos. En aquellos que no fueron expuestos no se observó gadolinio, en cambio en los expuestos se observó niveles cuantificables en el endotelio capilar, y en el intersticio del tejido nervioso del ND, GP y tálamo, siendo mayor en el primero. El Gd encontrado en el intersticio no se debía a alteraciones en la BHE, por tanto, se propusieron dos mecanismos para explicar los depósitos de gadolinio en estos tejidos:

- **Transmetalación**, la cual ha sido explicada anteriormente
- **Difusión del Gd<sup>3+</sup>**, como ion libre tras disociarse del agente quelante de un MCBG inestable.

Kanda y cols. demostraron que el gadolinio también se depositaba en otras zonas del SNC, por tanto, se concluyó que la extensión de los depósitos de gadolinio se encuentra subestimada y es mayor de lo que se cree, ya que solo se puede identificar cambios de intensidad cuando la concentración de los depósitos de gadolinio es mayor de 30  $\mu$ moles/L. Actualmente no se sabe si los depósitos de gadolinio se deben al gadolinio libre o al MCBG totalmente, junto con el quelante.

El siguiente paso era aclarar los cambios de intensidad de la señal dependiente del tipo de quelato de gadolinio. Con ello en 2014 Kanda informó de la **relación entre el tipo de MCBG y la hiperintensidad**, mediante la administración repetida previa de gadopentetato dimeglutima (GBCA lineal) donde se producía una hiperintensidad, pero no se producía con la administración de gadoterilol (GBCA macrocíclico). Radbruch informó también de que la administración repetida del gadopentetato de dimeglumina causaba hiperintensidad, mientras que un GBCA macrocíclico (meglumina de gadoterate) no lo hacía. Se concluyó con que la hiperintensidad en el ND era causada por los GBCA de alto riesgo de NSF y no por los

de bajo riesgo. Por tanto, los cambios de intensidad tanto en el ND como en el GP se asocian en mayor medida a los MCBG lineales, principalmente con Gadodiamida y menos con Gadopentetato de dimeglumina.

Más tarde, Robert y cols. realizaron un estudio con ratas a las cuales se les administro MCBG tanto lineales como macrocíclicos, en los cuales se observó un cambio de intensidad en RM secundario debido al depósito de gadolinio, el cual se produjo exclusivamente por las moléculas lineales. Se consideró que los depósitos de gadolinio son proporcionales **a las dosis administradas y al MCBG lineales** debido a que estos tienen menor estabilidad y cuyo grado de disociación es mayor respecto a los MCBG macrocíclicos.

Finalmente, en 2016 Murata realiza un estudio en pacientes con función renal normal que han sido expuestos a ambos MCBG obteniendo autopsias tisulares del SNC. Los resultados obtenidos de este indicaron que los MCBG macrocíclicos también generan depósitos tisulares de gadolinio, aunque 20 veces menor respecto a los lineales, por ello no se observan cambios en la RM.

No se ha podido demostrar que los depósitos que se producen en el SNC tengan afectación clínica, ya que en los pacientes sobre los cuales se han realizado los estudios no se observa que haya ningún tipo de disfunción.

Los MCBG con mayor incidencia de depósito en el ND y el GB son **lineales no iónicos (Gadodiamida-Omnis-can®)** y con menor proporción **lineales iónicos (Gadopentetato de dimeglumina Magnevist®)** y **(Gadobenato de dimeglumina-MultiHance®)**

## 5 CONCLUSIONES:

Los medios de contrastes llevan años en el mercado y son seguros a pesar de los efectos adversos que pueden producir.

El gadolinio lleva más de 30 años y no se ha observado que la aparición de depósitos cerebrales cause efectos graves, excepto en el caso de la NSF. Se realizará una valoración del balance beneficio-riesgo de manera individual, prestando especial atención en aquellos pacientes que tengan insuficiencia renal, niños, embarazadas.... Por lo tanto, se deben seguir las recomendaciones y se tomarán medidas profilácticas tanto en los medios de contraste basados en gadolinio como los yodados evitando así los efectos adversos. Siempre usando la menor concentración de MCBG para obtener el resultado diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Almandoz T. (2003). "Guía práctica para profesionales de resonancia magnética". Osatek.
2. 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(51): 21-28.
3. Ibrahim M.A. y Dublin A.B. (2018). "Magnetic Resonance Imaging (MRI), Gadolinium. October 27, 2018. Página 9
4. García Mónaco R, Pagani L y Ocantos J. Prefacio. En: Medios de contraste radiológicos, lo que un médico no puede dejar de conocer. 2011.VII. Journal. Argentina
5. Martínez López JA. "Revisión bibliográfica, Gadolinio medio de contraste en resonancia magnética nuclear". Revista Cubana de Tecnología de la Salud.2017;1 (8): 71-76.
6. Valenzuela R, Arevalo O, Tavera A, Riascos R, Bonfante E y Patel R. "Imágenes del depósito de gadolinio en el sistema nervioso central". Revista Chilena de Radiología. 2017; 2 (23): 59-65
7. Ibrahim M.A. y Dublin A.B. (2018). "Magnetic Resonance Imaging (MRI), Gadolinium". October 27, 2018. Página 2-3
8. Holowka S, Shroff M, Chavhan GB. "Use and Safety of Gadolinium Based Contrast Agents in Pediatric MR Imaging". Indian J Pediatr. 2019
9. Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio. (2017) [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH\\_FV\\_02-gadolinio.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_02-gadolinio.htm)
10. M. Runge V. "Safety of the Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Focusing in Part on Their Accumulation in Brain and Especially the Dentate Nucleus". Investigative Radiology. 2016;5(51):273-277.
11. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. (2015) [https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm#NSRAPS\\_que\\_RAM](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm#NSRAPS_que_RAM)
12. Aronson JK, Edwards IR, "Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management."Lancet. 2000; 365: 1255-1259.
13. Consenso. Utilización de Medios de Contraste Radiológicos Vasculares. <http://www.medicosradiologos.com.ar/contraste/consenso%20contrastes.pdf>
14. Elibeshlawi I. & S. AbdelBaki M. "Safety of Gadolinim Administration in Childrens". Pediatric Neurology. 2018; 86: 27-32.
15. Abu-Alfa A.(2011). "Nephrogeninc Systemic Fibrosis and Gadolinium-Based Contrast Agents." Advances in Chronic Kidney Disease. 3(18): 188-198
16. Fraum TJ, Ludwig DR, Bashir MR & Fowler KJ. "Gadolinium-based contrast agents: a comprehensive risk assessment". J Magn Reson Imaging. 2017;46:338-353.
17. Rogosnitzky M. & Branch S. "Gadolinium based contrastagent toxicity: a review of known and proposed mechanism". Biometals 2016; 3 (29) :365-376.
18. Kanda,T. ; Oba, H. ; Toyoda, K. ; Kitajima, K.& Furui,S. "Brain Gadoinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents". Jpn J Radiol 2016; 34;3-9.

19. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, Kanal E, Davenport MS, Ellis JH, Jacobs PM, Lenkinski RE, Maravilla KR, Prince MR, Rowley HA, Tweedle MF, Kressel HY. "Gadolinium Retention: A Research Roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates". Radiology. 2018 Nov; 289 (2):517-534
20. Stojanov D, Aracki-Trenkic A & Benedeto-Stojanov D "Gadolinium deposition within the dentate nucleus and globus pallidus after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents-current status". Neuroradiology 2016; 58: 433-441.
21. Malíková H y Holesta M. (2017). "Gadolinium contrast agents - are they really safe?". The Journal of Vascular Access. 18 (Suppl. 2), 1-7.