

REVISIÓN

Gadolino y fibrosis sistémica nefrogénica

Iván Fisa Ramos*, Ana Soler, Teresa Bonet, Mónica Escacena y Jonathan Duch

Servicio de Resonancia Magnética, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 20 de mayo de 2012; aceptado el 14 de enero de 2013

Disponible en Internet el 27 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Gadolino;
Fibrosis sistémica
nefrogénica;
Resonancia
magnética

Resumen

Introducción: El gadolinio es un medio de contraste utilizado en resonancia magnética. Los compuestos de gadolinio se diferencian en su composición química estructural. La administración de este tipo de compuestos se ha asociado a la aparición de una enfermedad rara pero grave llamada fibrosis sistémica nefrogénica, caracterizada por una afectación predominantemente cutánea.

Material y método: Servicio de diagnóstico por la imagen (resonancia magnética); se utilizan distintos compuestos de gadolinio.

Resultados: En el presente artículo se analizan las pautas de la administración de los distintos compuestos de gadolinio. Se resumen las precauciones y las actitudes en diferentes situaciones. Se consideran factores de riesgo para la aparición de fibrosis sistémica nefrogénica todos los procesos que producen una disminución del filtrado glomerular y, en consecuencia, de la función renal.

Conclusiones: El gadolinio es un medio de contraste en resonancia magnética que aporta mucha información. Sin embargo, deben conocerse sus limitaciones, especialmente en relación con la fibrosis sistémica nefrogénica.

Recomendaciones en el uso del gadolinio. *Adultos:* se realizará una encuesta dirigida por el técnico o radiólogo valorando los factores de riesgo de insuficiencia renal. Si es posible, se obtiene el filtrado glomerular. *Niños:* información a la madre lactante y a los padres del riesgo del gadolinio y su acumulación.

© 2012 ACTEDI. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gadolinium;
Nephrogenic systemic
fibrosis;
Magnetic resonance
imaging

Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis

Abstract

Introduction: Gadolinium is a contrast medium used in MRI. Gadolinium compounds differ in their chemical structure. The administration of these compounds has been associated with the emergence of a rare but serious disease called nephrogenic systemic fibrosis, predominantly characterized by skin involvement.

Materials and methods: In our center we have three MRI scans of 1.5 T and 3 T MRI and use different gadolinium compounds.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iv.fisa@gmail.com (I. Fisa Ramos).

Results: This article will discuss the guidelines for the administration of the different compounds of gadolinium. It summarizes the precautions and procedures in different situations. All processes that produce a decrease in glomerular filtration rate and affect renal function, are considered risk factors for the development of nephrogenic systemic fibrosis.

Conclusions: Gadolinium is a contrast medium in MRI that provides much information, but we must be aware of its limitations, especially in relation to the nephrogenic systemic fibrosis.

Recommendations on the use of gadolinium. **Adults:** A questionnaire will be used by the technician or radiologist to assess risk factors for kidney failure, and if possible, the glomerular filtration rate is obtained. **Children:** Information for nursing mothers and parents on the risk of gadolinium and its accumulation.

© 2012 ACTEDI. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El gadolinio es un compuesto químico perteneciente al grupo de las tierras raras (lantánido); es la única de estas que es ferromagnética, y se utiliza como medio de contraste en resonancia magnética.

De forma aislada es altamente tóxico, por lo que se debe quedar con sales con el fin de poder usar el compuesto como material de contraste¹. Los compuestos de gadolinio se pueden clasificar en función de la estructura química del quelato, obteniendo gadolinios lineales o cílicos, en función de su carga y en función de su viscosidad y osmolaridad. La osmolaridad es el número de partículas disueltas por litro de solución. A diferencia de los medios de contraste iodados, la osmolaridad de los compuestos de gadolinio no desempeña un papel importante en el desarrollo de reacciones adversas debido a que, con las dosis utilizadas habitualmente (bajas en comparación con otras pruebas diagnósticas), la carga osmolar que se administra al paciente es muy baja. Sin embargo, en dosis isoosmolares (osmolaridad igual a la del plasma) la nefrototoxicidad es aún mayor que la de los medios de contraste iodados. La viscosidad es la resistencia que ofrecen los fluidos a la circulación; tiene relación inversa aunque no lineal con la osmolaridad y la temperatura, y relación directa con el tamaño de las moléculas, lo que influye en la quimiotoxicidad del contraste. Por otro lado, se ha descrito una asociación entre el gadolinio y la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)². La FSN es una entidad que se caracteriza por una reacción progresiva, principalmente en la piel, con formación excesiva de tejido conectivo que produce un edema inicial y fibrosis subsiguiente. La FSN se desarrolla en un período de días a meses (de 2 días a 18 meses) tras la administración de estos contrastes.

Como consecuencia, se produce hinchazón, engrosamiento, rugosidad y aspereza que progresan a contracturas incapacitantes y disminución de la movilidad articular.

En el 5% de los casos tiene un desarrollo rápido, progresivo y fulminante, pudiendo llegar a ser fatal. El diagnóstico es clínico-patológico.

Se ha descrito una asociación entre la administración de contrastes basados en gadolinio (paramagnéticos, extracelulares e inespecíficos de uso principal en resonancia magnética) y la FSN, si bien la mayoría de casos se han descrito con gadolinios lineales no iónicos, considerados como los más inestables.

Todos los casos de FSN se han producido en pacientes con enfermedad crónica renal en estadios avanzados (1-2% en estadio 4; 85% en estadio 5, el 70% en hemodiálisis) o con insuficiencia renal aguda (12%)^{3,4}. La diferente relación entre el tipo de agente de gadolinio y el riesgo de desarrollo de FSN parece deberse a diferencias en la estructura del compuesto (el lineal más riesgo que el cíclico; el no iónico más que el iónico).

Algunos estudios han analizado la incidencia publicada de la FSN en pacientes con insuficiencia renal grado 5:

- Gadodiamida: 150 pacientes, 27 (18%) casos⁵.
- Gadoteridol: 141 pacientes, 0 casos.
- Gadoterato de meglumina: 175 pacientes, 0 casos⁶.

A pesar de que todos los agentes de gadolinio se consideran muy estables, se ha demostrado una relación entre el desarrollo de la FSN y la dosis acumulada de gadolinio. Esta enfermedad no tiene curación, pero puede mejorar con la mejoría de la función renal. Diversos estudios en animales han demostrado la acumulación en la piel de gadolinio; también existe depósito de gadolinio en hueso, demostrado tanto de forma experimental en ratas como en biopsias de hueso humano. Por otro lado, también se ha propuesto la aparición retardada de FSN por movilización del gadolinio acumulado en el hueso.

Material y método

Se analiza la administración de gadolinio. Los contrastes de gadolinio en los que se basa el estudio son: Gd-DOTA, Gd-DTPA y Gd-BOPTA, y su administración se encuentra protocolizada basándose en la enfermedad renal crónica (ERC), la edad de los pacientes y el tipo de exploración a realizar (tabla 1)².

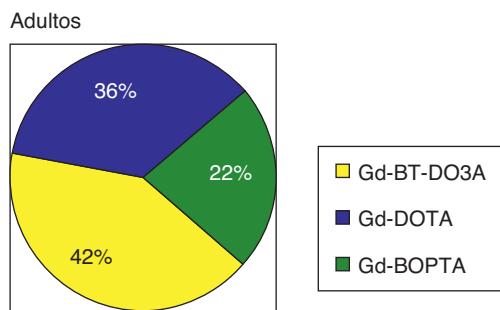
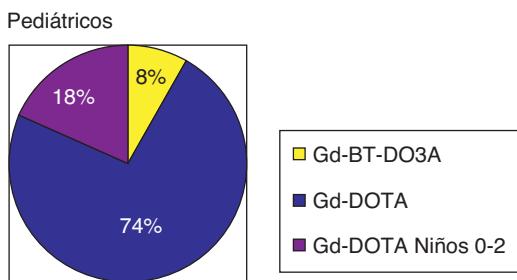
Resultados

Se recoge de forma prospectiva el uso de gadolinio durante un mes.

De 1.501 pacientes, en 583 se empleó gadolinio (495 adultos y 88 pediátricos). De los 583, el 91% (530 pacientes) tenían un filtrado glomerular (FG) superior a 30 ml/min, el 9% (53 pacientes) inferior, y se obtuvieron los resultados que se muestran en las figuras 1 y 2.

Tabla 1 Características de los diferentes compuestos de gadolinio

	Nombre comercial (nombre genérico)	Estructura química	Carga	Nivel de riesgo
Gd-DTPA-BMA	Omniscan® (gadodiamida)	Lineal	No iónico	Alto
Gd-DTPA-BMEA	Optimark® (gadoversetamida)	Lineal	No iónico	Alto
Gd-DTPA	Magnevist® (gadopentetato dimeglumina)	Lineal	Iónico	Alto
Gd-BOPTA	Multihance® (gadobenato dimeglumina)	Lineal	Iónico	Moderado
Gd-DTPA-DPCP	Vasovist® (gadofosveset trisodium)	Lineal	Iónico	Moderado
Gd EOB-DTPA	Primovist® (gadoxetate disodium)	Lineal	No iónico	Moderado
Gd-DOTA	Dotarem® (gadoterato meglumina)	Macrocíclico	Iónico	Bajo
Gd-HP-DO3A	Prohance® (gadoteridol)	Macrocíclico	No iónico	Bajo
Gd-BT-DO3A	Gadovist® (gadobutrol)	Macrocíclico	No-iónico	Bajo

**Figura 1** Contraste utilizado en nuestra unidad en pacientes adultos.**Figura 2** Contraste utilizado en nuestra unidad en pacientes pediátricos.

Se exponen los protocolos de administración de gadolinio de nuestro servicio en base a las recomendaciones internacionales, y se resumen las precauciones y actitudes en diferentes situaciones.

Se consideran factores de riesgo los procesos que producen una disminución del FG y, en consecuencia, de la función renal.

La clasificación es la siguiente:

- **Riesgo elevado:** ERC grados 4 y 5 (FG < 30 ml/min), pacientes en diálisis o pacientes con función renal disminuida que han sido sometidos o lo serán a trasplante hepático.
- **Riesgo bajo:** ERC grado 3 (FG 30-59 ml/min), niños menores de un año (función renal inmadura).
- **Insuficiencia renal aguda:** en el fallo renal agudo puede no identificarse con una medida única de FG. Debe tenerse en cuenta que pacientes con fallo renal agudo

tienen creatinina normal (se requiere cierto tiempo para que se eleve), por lo que tienen una medida de FG que puede ser normal (este grupo de pacientes representa el 12% de los casos declarados de FSN). En esta situación serían necesarios otros datos clínicos y otros datos de laboratorio, además de la creatinina.

- **Lactancia materna:** pese a que el 1% del gadolinio se secreta por la leche y el 1% del gadolinio ingerido se absorbe por el sistema digestivo, la no existencia de un claro riesgo/beneficio en el lactante (no existe beneficio en la absorción de gadolinio por el bebé) y el desconocimiento de la acumulación real confieren un especial riesgo a la lactancia.

Conclusiones

El gadolinio es un medio de contraste en resonancia magnética que aporta muchas ventajas. Sin embargo, deben conocerse sus limitaciones, especialmente en FSN.

Recomendaciones en el uso del gadolinio:

Adultos

Se realizará una encuesta para valorar los factores de riesgo de insuficiencia renal. Hay que tener en cuenta que hasta el 50% de pacientes con ERC en estadios avanzados desconocen que la padecen. La población mayor de 65 años se debe considerar como ERC grado 3.

Hay que obtener el FG en pacientes con antecedentes de:

- Encuesta de sospecha.
- Insuficiencia renal aguda o crónica conocida.
- Tributarios a trasplante hepático o renal.
- Pacientes > 65 años en los que se use gadolinio de alto riesgo.

Niños

Información a la madre lactante (interrumpir la lactancia en las 24 h siguientes a la administración del contraste) y a los padres del riesgo del gadolinio y su acumulación.

Obtención del FG:

- FG < 30 ml/min: no se administra gadolinio.
- FG 30-60 ml/min: se administra gadolinio de riesgo bajo.

- Ajustar lo máximo posible la dosis administrada.

Discusión

Las ventajas que aporta el gadolinio creemos que están fuera de discusión. El conflicto está en pacientes con filtrado cercano a 30 ml/min; en estos casos valoraremos el riesgo/beneficio que aporte el contraste y, en caso de optar por administrarlo, emplearemos contrastes macrocíclicos iónicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A J. Munuera y al Servicio de Resonancia Magnética del Hospital Vall d'Hebron.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: nota informativa. Fibrosis sistémica nefrogénica y contrastes de gadolinio para resonancia magnética. 8 de febrero de 2007 [consultado 7 Feb 2012]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI_2007-03.FSN_gadolinio.htm
2. Broome DR, Girgis M, Baron P, Cottrel A, Kjellin I, Kirk G. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. AJR. 2007;188:586-92.
3. ESUR guidelines. Disponible en: www.esur.org/fileadmin/NSF/NSF-ESUR_Guideline_Final.pdf [consultado 9 Feb 2012].
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents — St. Louis, Missouri, 2002-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56:137-41.
5. Marckman P. An epidemic outbreak of nephrogenic systemic fibrosis in a Danish hospital. Europ J Radiol. 2008;66:187-90.
6. Janus N. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. Europ J Radiol. 2009.