

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Contrastes en resonancia: del lineal al macrocíclico

José Luis Rodríguez Monteagudo^{1*} , Anayda Alfonso Hidalgo² 

¹Clínica Central “Cira García”, Playa, La Habana, Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Salvador Allende”, Cerro, La Habana, Cuba

*José Luis Rodríguez Monteagudo. jose Luisr@infomed.sld.cu

Recibido: 29/10/2022 - Aprobado: 02/03/2023

RESUMEN

Introducción: el empleo de medios de contraste en resonancia magnética es una necesidad, para obtener una imagen más efectiva se debe usar el contraste más ideal para minimizar las reacciones adversas y el depósito en los tejidos y en los órganos diana. Debido al uso reiterado de estos contrastes en pacientes con seguimiento oncológico de tumores cerebrales se han observado depósitos del contraste en el cerebro.

Objetivo: estudiar las características de los medios de contraste basados en el gadolinio y su uso en resonancia magnética.

Métodos: se realizó una revisión documental, se emplearon métodos teóricos para los referentes teóricos del tema, la interpretación de la revisión documental y la progresión de la información en los artículos.

Resultados: la toxicidad de los medios de contraste basados en el gadolinio depende de varios factores y la aparición de reacciones adversas leves y graves con su uso se pueden evitar.

Conclusiones: se debe valorar, para el uso de los medios de contraste basados en el gadolinio, la relación beneficio/riesgo, esta premisa debe coincidir con la necesidad real de un diagnóstico y un pronóstico (o ambos) efectivos. El objetivo es administrar la menor dosis posible, que se relacione con el tiempo de realce máximo efectivo.

Palabras clave: medios de contraste; gadolinio; espectroscopía de resonancia magnética

ABSTRACT

Introduction: the use of magnetic resonance contrast media is a necessity. In order to obtain a more effective image, the most ideal contrast should be used to minimize adverse reactions and deposition in tissues and target organs. Due to the repeated use of these contrasts in patients with oncologic follow-up of brain tumors, contrast deposits have been observed in the brain.

Objective: to study the characteristics of gadolinium-based contrast media and their use in magnetic resonance imaging.

Methods: a documentary review was carried out, theoretical methods were used for the theoretical references of the subject, the interpretation of the documentary review and the progression of the information in the articles.

Results: the toxicity of gadolinium-based contrast media depends on several factors and the occurrence of mild and severe adverse reactions with their use can be avoided.

Conclusions: for the use of gadolinium-based contrast media, the benefit/risk ratio should be assessed, this premise should coincide with the real need for an effective diagnosis and prognosis (or both). The objective is to administer the lowest possible dose, which is related to the maximum effective enhancement time.

Key words: contrast media; gadolinium; magnetic resonance spectroscopy

INTRODUCCIÓN

El empleo de estos medios de contraste en el mundo ha sido muy discutido. En Cuba es muy cuidadoso su manejo debido a su uso reiterado en pacientes con seguimiento oncológico de tumores cerebrales y a la posibilidad real de la acumulación en los tejidos y en los órganos diana.

Un contraste es un medicamento, es decir, una sustancia que administrada al organismo es capaz de prevenir, curar, paliar o diagnosticar (como es el caso), una enfermedad. Este tipo de sustancias tienen la característica de llegar a unos tejidos y a otros no, en una concentración u otra y a un tiempo u otro. De este modo se modifica la señal que emite el paciente y se mejora el diagnóstico. La base de los contrastes en resonancia magnética (RM) es la susceptibilidad magnética intrínseca del compuesto que incluye el contraste, o sea, la disponibilidad de esa sustancia para ser imantada (magnetizada) en un campo magnético externo. Se contrasta en RM con el fin de aumentar la eficiencia diagnóstica por imagen mediante una mejor definición tisular, de incrementar las diferencias entre el tejido normal y el patológico y de proporcionar información funcional, determinada por el grado de realce real en función del tiempo transcurrido desde la administración del contraste.⁽¹⁾

El contraste ideal debería cumplir todos los requisitos que caracterizan la acción de un fármaco en su más alto grado. Debe tener una actividad de máxima influencia sobre los parámetros responsables de la señal en RM (tiempo de relajación T1 y T2) y una toxicidad nula. Es indispensable una farmacocinética que se caracterice por una administración fácil (preferentemente oral), una distribución selectiva, una eliminación rápida y completa, una estabilidad alta y una eficiencia con buena relación costo/efectividad.⁽¹⁾

Los medios de contraste basados en el gadolinio (MCBGd) son los más reconocidos en el mercado. Este elemento químico, con número atómico 64 en la tabla periódica, pertenece al grupo de las tierras raras y está compuesto por ocho isótopos. Se llama así en honor al científico sueco J. Gadolin. Su estructura química determina su susceptibilidad magnética, es paramagnético, lo que permite una señal de calidad. Por sus características físicas y químicas puede ser iónico, no iónico, isoosmolar o hiposomolar. Al ser un metal tóxico su clasificación, de acuerdo a la morfología de la molécula de la sustancia quelante que lo sujeta, puede ser de morfología lineal o macrocíclica y limita su toxicidad en el organismo.^(1,2)

Debido al uso reiterado de estos contrastes en pacientes con seguimiento oncológico de tumores cerebrales se han observado depósitos del contraste en el cerebro.

MÉTODO

Se realizó una revisión documental con el fin de estudiar los medios de contrastes de Gadolinio y su uso en resonancia magnética. Se identificaron sus características farmacocinéticas, las reacciones adversas descritas en la literatura y las precauciones a tener en cuenta para evitar su aparición, debido a que los medios de contrastes pasaron a ser fármacos no tan seguros en las últimas décadas. Se usó el Google Académico como motor de búsqueda y se emplearon las palabras clave: medios de contraste, gadolinio, espectroscopía de resonancia magnética.

DESARROLLO

Un medio de contraste debe poseer una adecuada susceptibilidad magnética que permita un diagnóstico preciso, así como un compuesto de gadolinio debe poseer características farmacocinéticas que determinen una menor incidencia de reacciones adversas en los pacientes.

Los medios de contraste basados en el gadolinio (MCBGd), al ser administrados, tienen la capacidad de estar unidos al agente quelante, que forma quelatos y que, mediante un antagonismo químico, reacciona y se une al catión y forma un compuesto cíclico más estable. Los agentes quelantes son compuestos orgánicos que se unen a los metales pesados. Los quelatos que se forman de la unión están compuestos por un agente quelante y un MCBGd, propiedades farmacocinéticas que facilitan su administración, su metabolismo y su eliminación. Además, disminuyen de forma significativa su toxicidad, sus interacciones biológicas y su depósito en los tejidos.^(3,4,5) Los quelatos formados tienen una toxicidad muy pequeña, por ser complejos poco disociables y moléculas grandes son hidrosolubles y no se unen a la albumina, no se metabolizan y tienen una excreción renal; su distribución es extracelular.^(1,5,6) En teoría se describe la interacción de fármacos como los agentes quelantes con elementos intracelulares y extracelulares, que no son receptores; se denominan elementos diana de los fármacos, en los que los agentes quelante fijan cationes.^(5,6) Esta unión a elementos diana determina, en ocasiones, la formación de un reservorio en los tejidos con posibilidades de provocar efectos adversos locales.⁽⁵⁾

Esta interacción y fijación de cationes determina acumulación del medio de contraste, por lo que la toxicidad de los compuestos de gadolinio va a depender directamente de la estabilidad del quelato, que está definida por el valor de la constante termodinámica de disociación del preparado con respecto al tiempo.^(1,6) Esta disociación ocurre espontáneamente y obedece a las leyes de la termodinámica y de la interacción de la materia; sin embargo, su tiempo de vida media puede ser modificado por factores tales como la presencia de enzimas, la temperatura y el pH. En términos prácticos, a mayor estabilidad menos probabilidad de que un MCBGd libere Gd^{3+} tóxico al organismo.⁽³⁾

Se debe tener en cuenta el uso de los compuestos de distribución extracelular y evitar los de distribución con un tejido diana específico. Dentro de los medios de contrastes más usados con esta característica están el gadopentato de dimeglumina (Gd-DTPA) -1983, magnevist-, que es lineal e iónico; la gadodiamina (Gd-DTPA-BMA) -1983-, que es lineal y no iónica; el gadoterato

de meglumina (Gd-DOTA) (1988), que es cíclico y no iónico y el gadobutrol (Gd-BT-DO3A) -gadovist-, que es macrocíclico y no es iónico.^(1,3,4)

Al valorar la seguridad de un medio de contraste desde la farmacocinética se debe tener en cuenta la osmolaridad del preparado, que influirá en la aparición de efectos adversos, especialmente náuseas y vómitos, en una inyección rápida.^(1,6) Cuando se administra de forma endovenosa una sustancia hiperosmolar provoca una elevación de la osmolaridad del plasma con deshidratación intracelular y una alteración de los metabolitos de la sangre, que provocan dolor vascular, lesión endotelial y vasodilatación con hipotensión e hipovolemia por bradicardia (o ambas).^(1,2)

Lo ideal es que la osmolaridad del preparado se aproxime, lo más posible a la osmolaridad del plasma (isoosmolar), que es de 300mOsm; la viscosidad deberá ser baja para evitar toxicidad. Las características farmacológicas de los medios de contrastes basados en el gadolinio (MCBGd) son similares; la diferencia principal está en su estructura y en su carga iónica.⁽¹⁾ Las diferencias de carga eléctrica pueden alterar la captación de contraste en los tejidos con componentes cargados negativamente, como los mucopolisacáridos.^(6,7,8,9,10,11)

La estabilidad de los quelatos de gadolinio es muy alta y los compuestos macrocíclicos fijan el ión de gadolinio más fuertemente que los de estructura lineal. La ionicidad mejora la estabilidad de la molécula. Los agentes no iónicos tienen una menor osmolaridad y son menos viscosos. Los MCBGd macrocíclicos y los iónicos son los más estables y son los que tienen menos riesgo de disociarse y de liberar el ion tóxico de gadolinio.^(1,3,6)

Los MCBGd se clasificaban como muy seguros en décadas pasadas, aunque pueden producir reacciones adversas con una prevalencia entre el 0,17% y el 2,4%.^(1,6) Los efectos secundarios más frecuentes eran muy leves, fundamentalmente náuseas-vómitos, pero también se valoran una sensación de calor o frío (velocidad de inyección), un dolor en el punto de inyección (velocidad de inyección), mareo, cefalea, náusea (velocidad de inyección), disgeusia o sabor metálico y urticaria (rara, puede ser aviso de reacción grave); se ven más en pacientes atópicos, asmáticos o con una tasa de infusión rápida. Además pueden producir convulsiones (muy raras, mucho cuidado en pacientes epilépticos) y reacción anafiláctica (muy rara, puede ser grave/mortal).^(1,3) En el ámbito hospitalario se comienza a observar, en los últimos veinte años y con cierta frecuencia como efecto secundario a tener en cuenta, la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN); fue en 2006 cuando se describió su asociación con la administración de contraste de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal. Se presentó como una enfermedad inflamatoria sistémica del tejido conectivo en pacientes con daño renal. El daño renal puede determinar dificultades en la eliminación renal al aumentar el tiempo de eliminación, lo que depende de la tasa de disociación de los contrastes en función del tiempo, a mayor tiempo de eliminación mayor probabilidad de separación del Gd^{3+} de su agente quelante. Se ha visto en pacientes con función renal intacta, en los que aparece después de la quinta dosis.⁽³⁾

En 2009 la agencia española de medicamentos clasificó estos medios de contrastes en función de los datos publicados hasta ese momento y según el riesgo asociado a FSN e identificó como contrastes de bajo riesgo a gadoteridol (prohance), a gadoterato de meglumina (dotarem) y a gadobutrol (gadovist).

Estableció pautas de conducta ante la administración de los de alto riesgo en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular mayor de 30 ml/min/1,73m²), con trasplante hepático o renal (o ambos) y en niños menores de un año e indicó no sobrepasar la dosis de 0,1 mmol/Kg en pacientes con una tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1,73m². Se debe considerar la elección del contraste adecuado a través de una valoración beneficio/riesgo en pacientes con una tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1,73m² y en los pacientes con función renal normal se debe considerar más el riesgo de reacción alérgica. Se evidenció una disminución de la FSN en 2008, incluso en pacientes con daño renal sometidos a diálisis; esto ocurrió por el seguimiento de las recomendaciones.^(1,2,4)

En la última década, y fundamentalmente en los últimos tres años, han aparecido publicadas reacciones alérgicas a estos contrastes, con una prevalencia de 0,04 y hasta 0,07%,⁽¹⁾ por lo que se debe tener en cuenta que el personal que administra el contraste debe estar entrenado en la aparición precoz y el manejo inmediato de las reacciones adversas.^(2,4,7)

Se describió por primera vez, en 2013, por Kanda y colaboradores, la asociación entre el uso de los MCBGd y el aumento progresivo de la intensidad de la señal del núcleo dentado (ND) y los globos pálidos (GP) en la imágenes de RM ponderadas en T1 sin medio de contraste y, al comparar con el número de dosis previas, encontraron una correlación estadísticamente significativa; según los autores esto indica un depósito progresivo de Gd en el tejido neural secundario a las múltiples dosis de MCBGd y no al tratamiento utilizado o a la historia natural de la enfermedad. Esta teoría se comprobó en un estudio de Quattrocchi y colaboradores en el que se evaluó la RM de seguimiento a pacientes con meningionas en manejo conservador y con protocolos de observación sin ningún tipo de intervención terapéutica; encontraron los mismos cambios progresivos del ND y GP.⁽³⁾

Mc Donals y colaboradores, en 2015, publicaron un estudio en el que usaron la técnica de espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS, por sus siglas en inglés) para cuantificar el contenido de Gd en muestras de tejido cerebral de pacientes con función renal normal. Las muestras de tejido cerebral se obtuvieron de autopsias de 13 pacientes sometidos al menos a cuatro resonancias con MCBGd en los últimos 14 años y se encontraron niveles cuantificables en el endotelio capilar y en el intersticio del tejido nervioso, fundamentalmente en el ND. Además, realizaron una comparación con muestras obtenidas de 10 pacientes que no fueron expuestos, los que no presentaban imágenes de depósitos de Gd.⁽³⁾ En el sistema nervioso central (SNC) la distribución de los fármacos de la sangre al SNC se realiza a través de las células del endotelio capilar encefálico con unas uniones muy estrechas y continuas, la penetración del fármaco depende del transporte transcelular. En el plexo coroideo existe una barrera de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) en el que se encuentran células epiteliales unidas por uniones estrechas.^(5,7,9)

Por teoría, las formas liposolubles no iónicas y libres del fármaco son un factor determinante de su captación por el encéfalo. Cuando más lipófilo es un fármaco, más fácil cruza la barrera hematoencefálica (BHE).^(5,8) El depósito de Gd, con un BHE intacta, se debe a dos mecanismos fundamentales: la transmetalación, que es el intercambio de un metal como el Gd³⁺ proveniente de un MCBGd por otro ion de similares características estructurales como el

Zn²⁺, el Mg²⁺, el Ca²⁺ y el Fe³⁺ de una macromolécula implicada en determinadas vías metabólicas y la difusión del Gd³⁺ como ion libre luego de disociarse del agente quelante de un MCBGd inestable.^(3,9)

El depósito de este metal en el ND y los GP es proporcional al número de dosis de gadolinio recibidas y es más marcado con el uso de MCBGd lineales no iónicos debido a la debilidad de la molécula del agente quelante que permite que estos se liberen. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), en un comunicado en mayo de 2017, advierte que los MCBGb se depositan en el cuerpo de los pacientes, incluido el cerebro, durante meses o años, reconoce que el depósito no ha sido directamente relacionado con efectos adversos para la salud de los pacientes con función renal normal y plantea que el beneficio de los MCBGb aprobados supera cualquier riesgo potencial.⁽¹⁰⁾

En julio de 2017 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a través del Comité de Medicamentos para uso humano (CHMP) y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEPS), declararon que producto de la retención del gadolinio en el tejido cerebral, debido a la administración de compuestos lineales intravenosos, se debía suspender su uso en la Unión Europea. Hasta la fecha no hay evidencias científicas de daño cerebral y se desconocen los efectos a largo plazo. Solo se autorizó el uso del ácido gadoxético y del gadobénico para estudios hepáticos y el gadopentínico para estudios intra-articulares. Recomienda que solo se usaran los contrastes cuando no se pueda obtener información esencial para el diagnóstico con imágenes sin contraste y utilizar la menor dosis posible para obtener el tiempo de realce máximo necesario para un buen diagnóstico.^(4,12) La AEPS, basándose en las recomendaciones del Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, estableció que la relación entre los beneficios clínicos no supera a los posibles riesgos derivados del uso de contrastes de estructura lineal que deben tenerse en cuenta.^(12,13)

Debido al uso reiterado de estos contrastes en pacientes con seguimiento oncológico de tumores cerebrales se debe utilizar un contraste más ideal en el que la propuesta del gadovist puede analizarse debido a su bajo riesgo. El gadobutrol (Gd-BT-DO3A) (gadovist) es un contraste macrocíclico muy estable, no es iónico y posee una alta relajatividad T1, lo que garantiza un mayor realce y una mejor visualización de las lesiones, con menos dosis.^(1,11,13,14,15,16)

Se debe tener en cuenta la necesidad de la realización del estudio, de utilizar o no contrastes y si su utilización va a cambiar el diagnóstico o el pronóstico (o ambos), establecer las secuencias de pulso adecuadas y evaluar cuidadosamente la dosis de contraste relacionándolo con el tiempo de realce máximo del contraste.

CONCLUSIONES

Se debe valorar, para el uso de los medios de contraste basados en el gadolinio, la relación beneficio/riesgo, esta premisa debe coincidir con la necesidad real de un diagnóstico y un pronóstico (o ambos) efectivos y administrar la menor dosis posible, que se relacione con el tiempo de realce máximo efectivo, ese es el objetivo a alcanzar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arias Gonzales M, Iglesias Castañón A, Ruibal Villanueva MC, Fernández Alonso D, Mañas Uxó J. Medios de contraste en RM. Guía práctica para el radiólogo [Internet]. Congreso SERAM 2012/S-0661. Granada: SERAM; 24-28/05/2012 [citado 11/03/2020]. Disponible en: <https://epos.myesr.org/poster/esr/seram2012/S-0661>. <https://dx.doi.org/10.1594/seram2012/S-0661>
2. Tsaid LL, Grant AK, Morteale KJ, Kung JW, Smith MP. A practical guide to RM Imaging Safety: What Radiologist need to know. Radiographics [Internet]. 2015 [citado 11/03/2020];35(6):1722-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26466181/>. <https://doi.org/10.1148/rq.2015150108>
3. Valenzuela R, Arevalo O, Tavera A, Riascos R, Bonfante E, Patel R. Imágenes del depósito de gadolinio en el sistema nervioso central. Rev Chil Radiol [Internet]. 2017 [citado 11/03/2020];23(2):59-65. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082017000200005. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082017000200005>
4. Madurga Sanz M. Agentes de contraste con gadolinio: recomendaciones y medidas adoptadas tras la revisión europea llevada a cabo sobre el riesgo de formación de depósitos tisulares (cerebro y otros). Panorama Actual Med [Internet]. 2018 [citado 11/03/2020];42(410):92-94. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6342030>
5. Buxton LO. Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination. En: Goodman and Gilman, editors. The pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. Nueva York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 13-30.
6. Valdizan E, Pazos A. Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco-receptor. En: Flórez J. Farmacología Humana. 6ta ed. Madrid: Elsevier-MASSON; 2014. p. 7-15.
7. Armijo JA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Flórez J. Farmacología Humana. 6ta ed. Madrid: Elsevier-MASSON; 2014. p. 46-70.
8. Armijo JA. Farmacología clínica, individualización del tratamiento y monitorización de fármacos. En: Flórez J. Farmacología Humana. 6ta ed. Madrid: Elsevier-MASSON; 2014. p. 83-105.
9. Rang HP. How drugs act: general principles. En: Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. 8th ed. Londres: Churchill-Livingstone; 2015. p. 6-21.
10. Food & Drug Administration. La FDA advierte que los medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) se depositan en el cuerpo y exige una nueva clase de advertencias [Internet]. Rockville: FDA; 2017 [citado 18/01/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-que-los-medios-de-contraste-basados-en-gadolinio-mcbg-se-depositan-en-el-cuerpo-y>
11. Escribano F, Sentís M, Oliva JC, Tortajada L, Villajos M, Martín A, et al. Resonancia magnética dinámica de mama: estudio comparativo de gadobutrol y Gd-DTPA. Radiolog [Internet]. 2018 [citado 18/01/2020];60(1):49-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003383381730187X>. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.10.010>
12. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Resumen general de la evaluación científica del PRAC [Internet]. Amsterdam: EMA; 2017 [citado 18/01/2020]. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-annex-ii_es.pdf

13. Martí Bonmatí L, Martí Bonmatí E. Retención de compuestos de gadolinio usados en resonancia magnética: revisión crítica y recomendaciones de las agencias regulatorias. Radiolog [Internet]. 2017 [citado 18/01/2020];59(6):469-477. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-retencion-compuestos-gadolinio-usados-resonancia-S0033833817301522>. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.09.007>
14. Kalra MK, Sodickson AD, Mayo-Smith WW. CT Radiation: Key concepts for gentle and wise use. Radiographics [Internet]. 2015 [citado 18/01/2020];35(6):1706-1721. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26466180/>. <https://doi.org/10.1148/rg.2015150118>
15. Salazar Cambronero R, Anguita Carpio C, Atauconcha Dorregaray GD. Seguridad en la administración de gadolinio en pruebas radiológicas. Metas Enferm [Internet]. 2015 [citado 18/01/2020];18(3):61-67. Disponible en: <https://www.enfermeria21.com/revistas/metas/articulo/80733/seguridad-en-la-administracion-de-gadolinio-en-pruebas-radiologicas/>
16. Pintaske J, Martirosian P, Graf H, Erb G, Lodemann KP, Claussen CD, et al. Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. Invest Radiol [Internet]. 2006 [citado 18/01/2020];41(3):213-221. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481903/>. <https://doi.org/10.1097/01.rli.0000197668.44926.f7>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.