



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Dra. Florencia Galarraga, Dra. Viviana Dominguez

Riesgo de depósitos cerebrales de gadolinio. ¿En que estamos?

En julio de 2015 la Food and Drug Administration (FDA) emitió una alerta de seguridad sobre el riesgo de los depósitos de medios de contrastes basados en gadolinio en el cerebro tras un uso reiterado. Se plantea que el riesgo se presenta en aquellos pacientes que se realicen entre tres y cuatro resonancias al año. ⁽¹⁾

Los depósitos de contraste, permanecen en el cerebro meses después de la realización del estudio. Hasta ese momento, no se tenía claro si éstos depósitos generaban algún efecto negativo en los pacientes. La eliminación del gadolinio es por vía renal y este efecto no tendría relación con alteraciones previas de la función renal. ⁽¹⁾

Existen nueve medios de contraste aprobados por la FDA para uso en humanos. En Uruguay existe registro de 2 medios de contraste basados en gadolinio: gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®) y gadobutrol (Gadobutrol®). ⁽²⁾

Los medios de contraste se utilizan para mejorar la calidad de la imágenes obtenidas por resonancia magnética. Están compuestos por elementos paramagnéticos capaces de modificar los tiempos de relajación T1 y T2, aumentando de este modo el contraste entre los tejidos. Estos contrastes se componen de gadolinio en forma iónica (Gd³⁺), elemento que en forma libre resulta tóxico para el organismo así como quelante por lo cual se elimina al unirse a determinadas sustancias. Tras su administración intravascular los contrastes basados en gadolinio se distribuyen a nivel tisular en el espacio extracelular y se eliminan principalmente por filtración glomerular. La vida media de eliminación es de 90 minutos y en 24 horas se elimina más de 95% del gadolinio. En pacientes con insuficiencia renal moderada la vida media puede aumentar hasta 6 horas y en insuficiencia renal severa hasta 9 horas. ⁽³⁾ Los contrastes basados en gadolinio se clasifican en cuatro categorías según la estructura bioquímica y la carga (lineales y no lineales y iónicos o no iónicos).

Del punto de vista de la seguridad presentan una incidencia de efectos adversos entre 0,07 - 2,4%, lo cual es una ventaja sobre los contrastes iodados. ⁽³⁾

En una segunda revisión de la FDA en mayo de 2017 se menciona que todos los contrastes basados en gadolinio tienen la posibilidad de depositarse a nivel cerebral y en otros parénquimas. Sin embargo no hay evidencia de que esto sea perjudicial, por lo que no hay estudios suficientes como para restringir su uso.

Además añaden que el único efecto adverso de relevancia clínica es la fibrosis sistémica de etiología nefrogénica, que se presenta en un pequeño subgrupo de pacientes con insuficiencia renal preexistente. Ésta se caracteriza por el engrosamiento de la piel que

puede afectar las articulaciones y ocasionar una limitación significativa del movimiento en semanas o meses. Esta reacción adversa puede relacionarse con depósitos de gadolinio pero esto aún no está confirmado. ⁽⁴⁾

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) mediante el comité de farmacovigilancia de evaluación de riesgos (PARC por sus siglas en inglés) emitió recomendaciones en marzo de 2017. En cuanto al uso de contrastes con gadolinio, si bien se encontraron depósitos cerebrales, no existen datos de efectos adversos a largo plazo. La EMA recomienda la suspensión de comercialización de cuatro agentes lineales (ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida) si se cuenta con la alternativa de los agentes macrocíclicos, que son más estables y tienen menos riesgo de depósito tisular. El balance beneficio-riesgo de los agentes de contraste macrocíclicos (gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol) se considera favorable, siempre y cuando se utilicen a la menor dosis posible y cuando otras pruebas diagnósticas no se consideren adecuadas. ⁽⁵⁾

Por tanto, actualmente a nivel internacional no hay una recomendación específica de retiro de contrastes con gadolinio por efectos de relevancia clínica a nivel cerebral y la limitante de su uso se basa en evitar o disminuir el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica.

Lo más prudente en nuestro medio, es el uso de gadobutrol a las menores dosis posibles, previa monitorización de la función renal de los pacientes. Es importante destacar que en nuestro país se encuentra protocolizada la preparación de pacientes que recibirán medios de contraste según consta en la Ordenanza MSP N°89. ⁽⁷⁾ En ella se contempla las potenciales reacciones adversas de los medios de contraste con gadolinio en pacientes con alteración de la función renal y la necesidad de solicitar consentimiento informado para su uso

Bibliografía

1. Alerta FDA 27 de julio de 2015. La FDA evalúa el riesgo de depósitos de medios de contraste basados en gadolinio para resonancias magnéticas (RM) en el cerebro tras un uso reiterado. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm457153.htm>
2. Ministerio de Salud. www.msp.gub.uy (consultado en septiembre 2017)
3. Carrasco S, Calles Blanco, C; Marcin, J; et. al. Contrastes basados en gadolinio utilizados en resonancia magnética. Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. Radiología. 2014;56(S1):21-28
4. Alerta FDA 22 de mayo de 2017. La FDA no identificó efectos dañinos del depósito en el cerebro de medios de contraste basados en gadolinio para resonancias magnéticas (RM) a la fecha; la revisión continúa. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm561433.htm>
5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500230928.pdf
6. Alerta AEMPS 13 de marzo de 2017. Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_02-gadolinio.pdf
7. Ordenanza Ministerial N° 89 28 Febrero de 2014. http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Ord.%20Min.%20N%C2%BA%2089%20y%20Anexos.pdf