

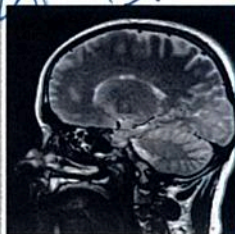
Ref. UCD/100/18



RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE MEDIOS DE CONTRASTE LINEALES BASADOS EN GADOLINIO

Información para los Profesionales de la Salud

ISC/JRS/MAG/mms



Resumen: Se recomienda precaución en el uso de medios de contraste basados en gadolinio, debido al hallazgo de depósitos de gadolinio en el cerebro tras su administración repetida para fines diagnósticos. El Instituto de Salud Pública establece exigencias de seguridad a los laboratorios que comercializan estos productos y entrega recomendaciones de uso.

Un medio de contraste se define como aquella sustancia o combinación de sustancias que, introducida en el organismo por cualquier vía, permite resaltar y opacificar estructuras anatómicas normales (como órganos o vasos) y patológicas (por ejemplo, tumores). Permiten también evaluar la perfusión y diferenciar las interfases o densidades entre los distintos tejidos, con fines diagnósticos¹.

Los medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) son utilizados en los estudios de resonancia magnética (RM) del cuerpo en adultos y niños, debido a que gadolinio (Gd) es un metal con propiedades paramagnéticas y, por lo tanto, altera el magnetismo de los protones de agua, aumentando la intensidad de la señal en lesiones que tienen vascularidad alterada². Los MCBG son moléculas compuestas por un agente quelante que se une a Gd^{3+} para disminuir los efectos tóxicos de este metal en el organismo. Son los agentes más utilizados para la realización de RM, ya que durante más de 30 años han sido considerados agentes muy bien tolerados, con una baja frecuencia de efectos adversos³.

Los MCBG se clasifican en cuatro categorías, atendiendo a su estructura bioquímica (lineal o macrocíclica) y a su carga (iónica o no iónica). Se ha demostrado en numerosos estudios que los complejos macrocíclicos iónicos son los más estables y, por tanto, los menos propensos a liberar Gd^{3+} en el organismo, mientras que los menos estables son los lineales no iónicos⁴.

Entre 2006 y 2009 emergió un problema de seguridad, conocido como Fibrosis Nefrogénica Sistémica (FNS), una afección subaguda/crónica de morbilidad significativa, descrita en pacientes con disfunción renal, relacionada con la administración previa de MCBG lineales. Debido a este hallazgo, se estableció como pre-requisito para la indicación de estos agentes, una cuidadosa evaluación de la tasa de filtración glomerular. Tras esta medida, los casos de FNS casi han desaparecido⁵.

A partir del año 2014, una nueva alerta de seguridad puso en discusión el uso de los MCBG, ya que fueron detectados hallazgos imagenológicos e histopatológicos de acumulación de Gd en individuos con función renal normal que habían recibido, incluso años antes, administraciones múltiples de estos agentes. Sin embargo, hasta la fecha, no hay datos que indiquen evidencia alguna, ni que descarten que la retención de Gd en el cerebro sea perjudicial o altere la función neurológica⁵.

La Agencia de medicamentos y alimentos de Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA), informó en diciembre de 2017, su decisión de disponer nuevas advertencias y cambios en el etiquetado para los MCBG, solicitando además, a los laboratorios productores, conducir estudios adicionales en humanos y de seguridad en animales⁶.

Por otra parte, en noviembre de 2017 finalizó la revisión del balance beneficio/riesgo de estos medicamentos realizada en Europa, con el dictamen final de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) suspendiendo la comercialización de los agentes intravenosos de tipo lineal. Exceptuaron de esta medida a los ácidos gadoxético y gadodénico indicados para exploraciones hepáticas, y al ácido gadopentético cuando es utilizado vía intra-articular⁷.

En Chile, existen seis principios activos de MCBG que tienen registros sanitarios vigentes (Tabla N°1)⁸.

Tabla N° 1: MCBG registrados en Chile¹.

	MCBG de tipo lineal			MCBG de tipo macrocíclico		
	N° Registro ISP	Principio Activo	Marca Comercial	N° Registro ISP	Principio Activo	Marca Comercial
MCBG no iónicos	F-12012/17	Gadoversetamida ^{III}	Optimark® solución inyectable 0,5 mmol/mL	F-20316/13	Gadobutrol ^{II}	Gadovist® solución inyectable 1 mmol/mL
	F-9491/16	Gadodiamida ^{III}	Omniscan® solución inyectable 0,5 mmol/mL			
MCBG iónicos	F-21249/14	Gadopentato de dimeglumina	Magnevist® solución inyectable 469,01 mg/mL	F-20541/13	Ácido Gadotérico ^{II}	Dotarem® solución inyectable 279 mg/mL
	F-21838/15	Ácido Gadoxético disódico	Primovist® solución inyectable 0,25 mmol/mL	F-8690/16		Dotarem® solución inyectable 279 mg/mL
				F-8688/16		Dotarem® solución inyectable 4,2 g/15 mL
				F-8689/16		Dotarem® solución inyectable 5,6 g/20 mL

^I Los MCBG lineales depositan más Gd en el cuerpo que los MCBG macrocíclicos.

^{II} Los niveles de Gd que permanecen en el cuerpo son MÁS BAJOS y similares después del uso de estos medios de contraste.

^{III} Los niveles de Gd que permanecen en el cuerpo son MÁS ALTOS después del uso de estos medios de contraste.

Debido al riesgo potencial que representan las concentraciones residuales de Gd en el cerebro, tras la exposición repetida a RM con MCBG, el Instituto de Salud Pública (ISP) ha instruido a los titulares de registros sanitarios de MCBG lineales, la presentación de un Plan de Manejo de Riesgos (Res. 2718/2018, disponible en: <http://www.ispch.cl/resolucion/2718-1>).

Adicionalmente, el ISP recomienda a los profesionales de la salud:

- ✓ Limitar el uso de MCBG a situaciones donde el agente es considerado estrictamente necesario, evaluando siempre los beneficios y riesgos potenciales de cada paciente.
- ✓ Minimizar los estudios de imágenes reiterados con MCBG cuando sea posible, en particular si son muy cercanos en el tiempo entre sí, pero sin evitar ni diferir aquellos que sean necesarios.
- ✓ Considerar las características de retención de cada agente al elegir un MCBG para los pacientes que pueden tener un mayor riesgo de retención de Gd: los que requieren de por vida su administración repetida, mujeres embarazadas, niños y pacientes con trastornos inflamatorios (ver Tabla N° 1).
- ✓ Utilizar la dosis más baja efectiva.
- ✓ Tener presente que deben notificar al ISP, cualquier sospecha de reacción adversa de las que tomen conocimiento, especialmente las relacionadas con los MCBG.



DRA. MARÍA JUDITH MORA RIQUELME
DIRECTORA (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Referencias:

1. Sartori, P, Rizzo, F, Tarboda, N, Anaya, V, Caraballo, A. Medios de contraste en imágenes. RAR. 2013;77(1): 49.
2. Clinicacullencom. [En línea]. [Disponible en: http://clinicacullen.com/pdf/Efectos_adversos_asociados_al_uso_de_Gadolinio.pdf] (Consultada 8/05/2018).
3. Valenzuela, R, Arévalo, O, Tavera, A, Riascos, R, Bonfante, E. Imágenes del depósito de gadolinio en el sistema nervioso central. Rev Chil Radiol. 2017;23(1): 59-65.
4. Carrasco, S, Calles, C, Marcin, J, Fernández, C, Lafuente, J. Contrastes basados en gadolinio utilizados en resonancia magnética. Radiología. 2014;56(S1): 21-28.
5. Tedeschi, E, Caranci, F, Giordano, F, Angelini, V, Cocozza, S. Gadolinium retention in the body: what we know and what we can do. Radiol med. 2017;122(8): 589-600.
6. FDA. La FDA advierte que los medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) se depositan en el cuerpo y exige una nueva clase de advertencias. (Publicada el 22/05/2017). [Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM591270.pdf>]
7. EMA. El dictamen final de la EMA confirma las restricciones de uso de medios de contraste con gadolinio de estructura lineal en estudios de imagen corporal. (Publicada el 23/11/2017) [Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf]
8. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA. (Consultada 07/05/2018).