

# DEPÓSITO DE GADOLINIO EN EL CEREBRO Y EN OTROS ÓRGANOS

TM. Esteban Boerr G.

## Introducción

Desde que se comenzaron a utilizar los medios de contraste basados en gadolinio se han reportado diversos efectos relacionados a su utilización y consecuencias en los pacientes, que han sido estudiados para establecer su importancia. Las reacciones adversas, afortunadamente, han permanecido con bajas tasas de presentación a lo largo de los años, siempre en menor proporción que las tasas de eventos con medios de contraste yodados. La Fibrosis Nefrogénica Sistémica, que hasta hace poco años causó mucho revuelo por los nuevos casos diagnosticados, hoy es un problema más bien controlado, más que nada por la estandarización en el uso de medios de contraste en los pacientes con riesgo potencial de desarrollar esta enfermedad, a través de protocolos que definen los grupos de riesgo y la administración segura de gadolinio.

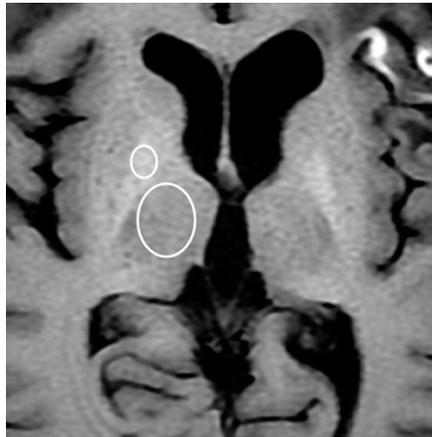
En los últimos años, diversas publicaciones han puesto de manifiesto un aspecto que nunca había sido considerado en relación a los medios de contraste basados en gadolinio. Se trata del depósito de este elemento en tejidos del cuerpo, principalmente en el cerebro. Esta situación está siendo ampliamente investigada en los últimos años y se han dilucidado ciertos aspectos, pero otros aún permanecen sin aclararse.

## Depósito de gadolinio en el cerebro

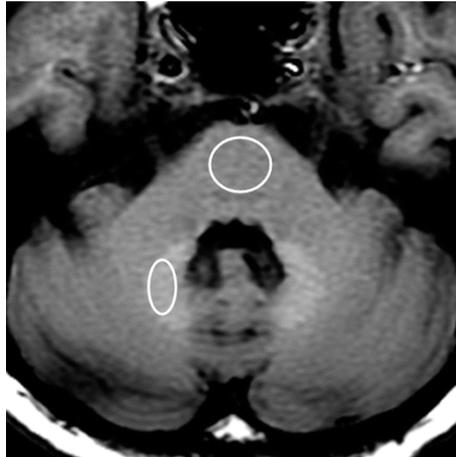
### **Evidencias científicas en imágenes**

Los primeros reportes del depósito de gadolinio en el cerebro fueron publicados por *Kanda et al* el año 2014. Este estudio se llevó a cabo porque los investigadores comenzaron a notar un aumento de señal en imágenes T1 sin contraste, principalmente, en el núcleo dentado del cerebelo y globo pálido, en pacientes que habían tenido inyecciones repetidas de medio de contraste. Otros estudios han reportado que, habitualmente, el aumento en la intensidad de señal del núcleo dentado puede deberse a un antecedente de radioterapia cerebral o esclerosis múltiple, mientras que el aumento de señal en el globo pálido se ha asociado con disfunción hepática, toxicidad por manganeso, calcificaciones, hemodiálisis, entre otras causas.

En el estudio de *Kanda* se seleccionaron 19 pacientes que habían recibido por lo menos 6 inyecciones de medio de contraste y que no sufrían ni esclerosis múltiple, ni disfunción hepática y que no habían recibido radioterapia cerebral. Para el grupo control, se seleccionaron 16 pacientes que se habían realizado por lo menos 6 resonancias sin medio de contraste. A todos los pacientes seleccionados se les realizó RM con imágenes T1 y se evaluó la intensidad de señal en algunos sitios específicos, tales como, núcleo dentado, puente, globo pálido y tálamo (Figuras 1 y 2).

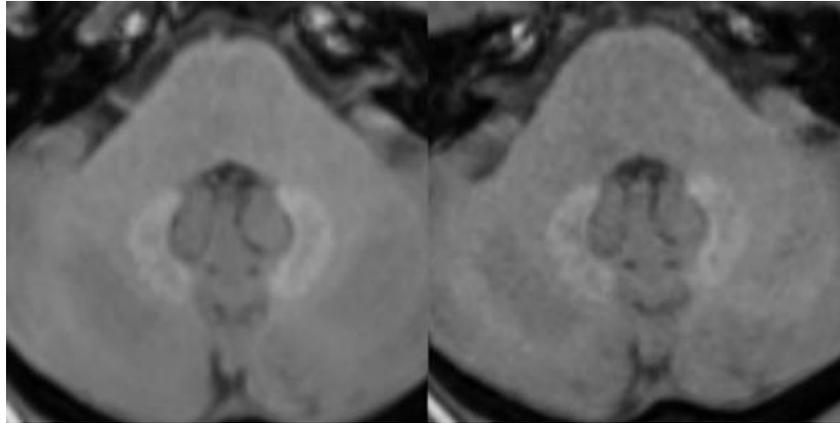


*Figura 1: Imagen T1 de un paciente del estudio con ROIs evaluando la intensidad de señal en globo pálido y tálamo.*



*Figura 2: Imagen T1 de un paciente del estudio con ROIs evaluando la intensidad de señal en puente y núcleo dentado.*

Se evidenció un aumento de la señal de algunas partes del cerebro en secuencias T1 sin contraste, en pacientes que habían recibido múltiples inyecciones de gadolinio (6 inyecciones o más) varios años antes y que tenían función renal normal. Se observó que el gadolinio se depositaba principalmente en el globo pálido y en el núcleo dentado del cerebelo (Figura 3). Además, se estableció que mientras más inyecciones de gadolinio habían recibido los pacientes a lo largo de sus vidas, mayor era la intensidad de la señal en la imagen T1 sin contraste en los sitios del cerebro mencionados anteriormente.



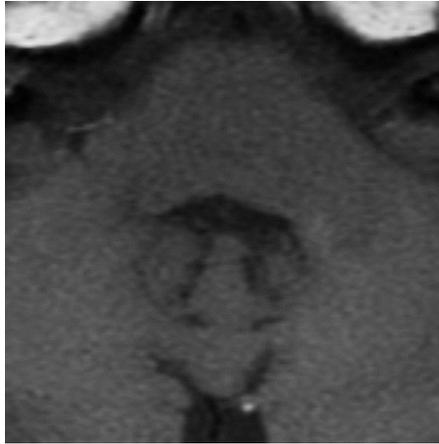
*Figura 3: Imágenes potenciadas en T1 sin contraste que muestran las hiperintensidades en los núcleos dentados del cerebelo después de varias inyecciones de gadolinio.*

Posteriormente, en otro estudio liderado por *Kanda*, se propuso establecer si existía correlación entre éstas hiperintensidades observadas en T1 y el tipo de medio de contraste administrado (lineal o macrocíclico).

Los resultados de este estudio demostraron que la hiperintensidad en el núcleo dentado en imágenes T1 sin contraste se asociaba a administraciones previas de medio de contraste de tipo lineal (Figura 4). Por el contrario, no se encontró asociación con las administraciones previas de medio de contraste de tipo macrocíclico (Figura 5). Se concluyó que el depósito de gadolinio en el cerebro ocurría independientemente de la función renal del paciente pero que sí dependía del tipo de medio de contraste utilizado, ya sea, lineal o macrocíclico.



*Figura 4: Imagen de paciente que recibió 7 inyecciones previas de medio de contraste de tipo lineal. El núcleo dentado se observa hiperintenso en esta imagen T1 sin contraste.*



*Figura 5: Imagen de paciente que recibió 15 inyecciones previas de medio de contraste de tipo macrocíclico. El núcleo dentado se observa isointenso en esta imagen T1 sin contraste.*

Otro estudio, publicado por *Radbruch et al*, el año 2015, analizó la misma situación, comparando dos tipos de medios de contraste de diferente estructura química, pero con un grupo de pacientes mucho mayor que los estudios publicados previamente. Se compararon imágenes de pacientes antes y después de haber recibido múltiples administraciones sólo de gadopentato dimeglumina (*Magnevist*, lineal) o sólo de gadoterato meglumina (*Dotarem*, macrocíclico). Se encontró, al igual que en los estudios previos, que el aumento de señal en núcleo dentado y globo pálido correspondía al grupo de pacientes que recibió contraste de tipo lineal, mientras que en el grupo que recibió contraste de tipo macrocíclico, no se detectó aumento de señal significativo en las imágenes T1 sin contraste.

Algunos estudios publicados el año 2017, han aportado información más específica en relación al depósito cerebral de gadolinio. Por ejemplo, el estudio publicado por *McDonald et al* sugiere que el depósito de gadolinio no sólo afecta a aquellos pacientes con lesiones, como tumores o infecciones, sino que a sujetos sanos también. Esto es importante porque desafía la concepción que se tenía de que el gadolinio se acumula en el cerebro de aquellos pacientes con daño en la barrera hemato encefálica, por lo tanto, incluso estando indemne esta barrera, el gadolinio igual se depositaría en el tejido cerebral. En este estudio se postula que las teorías de que el gadolinio atraviesa la barrera hemato encefálica o que ingresa a través de lugares donde hay daños en esta barrera serían incorrectas, sugiriendo que el mecanismo de la acumulación de gadolinio podría ocurrir por otro proceso indirecto que evitaría la barrera hemato encefálica más que atravesarla directamente. En este estudio también se reafirman los sitios principales del depósito (globo pálido y núcleo dentado) y se afirma que los pacientes no presentaron efectos clínicos relacionados al depósito de gadolinio.

Respecto a la fisiopatología del depósito cerebral, el estudio de *Gegor Jost et al*, postula que el origen del depósito cerebral podría provenir desde el gadolinio que circula por el líquido cefalorraquídeo, aunque por algún mecanismo no conocido todavía. Este estudio demostró que el gadolinio puede penetrar desde la sangre al LCR a través de los

plexos coroideos, independiente de su estructura molecular (lineal o macrocíclico). La forma de cómo logra depositarse en el cerebro todavía es desconocida.

### Evidencias de depósito en pacientes pediátricos

Estudios publicados el año 2017 han afirmado que, al igual como ocurre en pacientes adultos, el gadolinio tiene la capacidad de depositarse en el cerebro de pacientes pediátricos, lo que supone una mayor preocupación al tratarse de pacientes que se encuentran en constante desarrollo de su cerebro y que a lo largo de sus vidas podrían requerir múltiples administraciones de medios de contrastes basados en gadolinio, dependiendo de sus patologías.

Investigadores de la Clínica Mayo confirmaron la presencia de depósitos de gadolinio en tejidos cerebrales post mortem de pacientes pediátricos con función renal normal y que fueron sometidos a resonancias con medio de contraste. Tal como ocurre con los adultos, se encontró que el depósito de gadolinio parece seguir una tendencia dosis –dependiente con acumulación preferentemente en núcleo dentado y núcleos profundos de sustancia gris.

En este estudio se analizó el tejido cerebral post mortem de tres pacientes pediátricos que murieron entre el 2000 y 2015. Los pacientes habían sido sometidos a por lo menos cuatro resonancias con gadodiamida (*Omniscan*) durante sus vidas. En los tres casos se detectó gadolinio en todas las regiones anatómicas estudiadas (núcleo dentado, puente, globo pálido y tálamo), con las mayores concentraciones en el núcleo dentado o puente.

Otro estudio publicado de investigadores alemanes evidenció que el uso de medios de contrastes basados en gadolinio de estructura macrocíclica, en pacientes pediátricos, no aumenta la intensidad de señal en el núcleo dentado, tal como ya se había demostrado en el caso de pacientes adultos, lo que era muy esperable debido a que no hay diferencias en la fisiología entre adultos y niños.

Los 41 pacientes incluidos en este último estudio, de edades entre 3 y 17 años, recibieron un promedio de 8 administraciones de medio de contraste macrocíclicos gadoterato meglumina (*Dotarem*) y no presentaron aumentos de señal en las imágenes T1 sin contraste (Figuras 6 y 7).

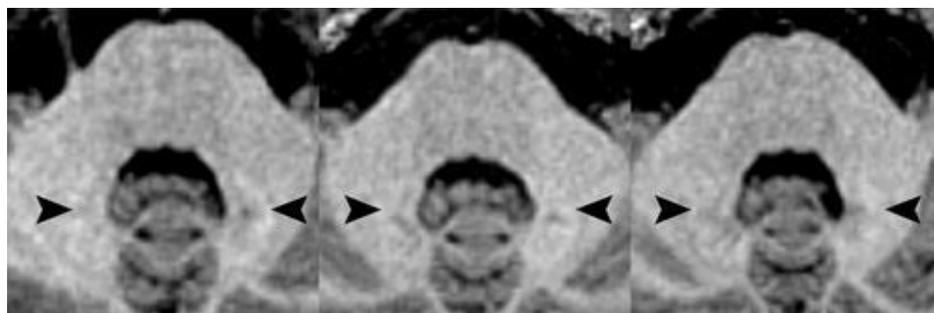
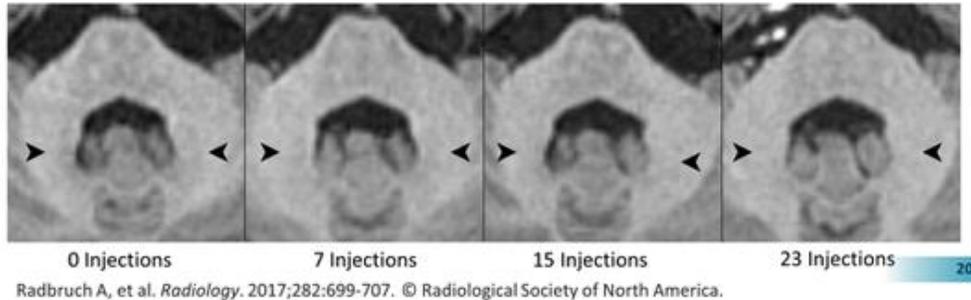


Figura 6: Imágenes de un mismo paciente antes (izquierda) y después de cuatro (medio) y ocho (derecha) administraciones de medio de contraste macrocíclico. La ubicación de la

*hiperintensidad en núcleo dentado es evidente (flechas) y permanece igual, considerando que el paciente tuvo 14 administraciones previas de medio de contraste lineal, lo que explica la hiperintensidad.*



*Figura 7: Imágenes de un mismo paciente con sucesivas administraciones de medio de contraste macrocíclico. No hay cambios en la intensidad de señal en núcleo dentado (flechas).*

Los hallazgos anteriores son notables para los pacientes pediátricos, considerando que algunos sufren múltiples administraciones de medio de contraste a lo largo de sus vidas, por lo que se transforman en pacientes muy vulnerables. El uso de medios de contraste macrocíclicos podría considerarse como un estándar para el uso en resonancia en niños, a pesar de hasta la fecha no se hayan reportado efectos clínicos del depósito cerebral.

### **Evidencias histológicas en tejidos de autopsias**

La asociación entre las hiperintensidades observadas en imágenes T1 y las administraciones previas de medios de contraste basados en gadolinio ha sido confirmada por diversos estudios de autopsias a cerebros humanos y animales. En general, varias investigaciones han demostrado la presencia de gadolinio en muestras histológicas de cerebros de pacientes que recibieron medios de contraste lineales, sin embargo, en los últimos años también se han publicado reportes de presencia de gadolinio en tejidos cerebrales en pacientes que recibieron medios de contraste macrocíclicos.

En relación a esto último, podemos hacer referencia al estudio de *Murata et al* del año 2016. En este estudio se analizaron biopsias cerebrales de pacientes fallecidos que recibieron inyecciones únicas de medios de contraste macrocíclicos o tejido – específicos y se compararon con biopsias cerebrales de pacientes fallecidos que nunca recibieron inyección de medio de contraste basado en gadolinio (controles). Se analizaron múltiples áreas cerebrales, incluyendo globo pálido y núcleo dentado. Los medios de contraste estudiados fueron: gadoteridol (ProHance), gadobutrol (Gadovist), gadobenato (MultiHance) y gadoxetato (Primovist). Como resultado, se encontró presencia de gadolinio con todos los agentes estudiados y en todas las áreas cerebrales estudiadas, con los mayores niveles en globo pálido y núcleo dentado. Se concluyó que el depósito de gadolinio en cerebros normales ocurre también con medios de contraste macrocíclicos y tejido – específicos en pacientes con función renal normal, evidenciando algo que los

estudios in vivo con imágenes T1 no habían mostrado, ya que en estos últimos las hiperintensidades en las imágenes T1 sólo se habían observado con medios de contraste lineales y no con contrastes macrocíclicos.

Otro estudio liderado por *McDonald et al*, del año 2017, propuso comparar las concentraciones de gadolinio en tejidos cerebrales de ratas después de múltiples administraciones intravenosas de diferentes medios de contraste basados en gadolinio. Los medios de contraste analizados fueron: gadodiamida (Omniscan), gadobenato dimeglumina (MultiHance), gadobutrol (Gadovist) y gadoteridol (ProHance). En este estudio se midió la intensidad de señal de imágenes T1 de RM en núcleo dentado y después se analizó histológicamente el tejido cerebral para cuantificar y caracterizar los depósitos de gadolinio. Los resultados arrojaron que los depósitos de gadolinio variaron significativamente entre los distintos medios de contraste, pero fueron mayores en las ratas inyectadas con medios de contraste lineales versus las inyectadas con medios de contraste macrocíclicos. Además, todos los tejidos cerebrales analizados de las ratas inyectadas con medio de contraste también mostraron elevación de la intensidad de señal T1 en RM (Figura 8), con los mayores niveles de intensidad en el caso de gadodiamida (Omniscan) y los menores niveles para el caso de gadoteridol (ProHance), pero siempre superiores a las ratas control, que no mostraron significativo aumento de la intensidad de señal en T1.

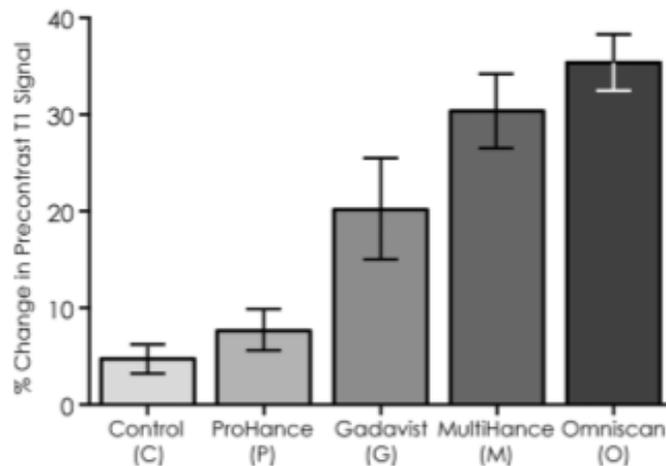


Figura 8: Cambios en intensidad de señal T1 en núcleo dentado, en ratas control e inyectadas con múltiples dosis de medios de contraste.

En conclusión, el estudio de McDonald muestra que el depósito de gadolinio provocado por medios de contraste lineales duplica o cuadruplica al depósito que provocan los medios de contraste macrocíclicos. Por lo tanto, el depósito cerebral de gadolinio se reduce pero no se elimina cuando se administran medios de contraste macrocíclicos en vez de lineales.

## Depósito de gadolinio en otros tejidos

Los medios de contraste basados en gadolinio no sólo se depositan en el cerebro, sino que además en la piel, huesos, hígado y otros órganos.

Hay una correlación positiva entre la dosis de gadolinio inyectado y la concentración de gadolinio medida en el hueso. Cabe destacar que hay estudios que han mostrado que medios de contrastes macrocíclicos, como el gadobutrol (Gadovist) también pueden acumularse en el hueso y permanecer ahí hasta 5 años después de una única inyección. Otros estudios, como el de Murata mencionado anteriormente en el texto, también demostraron mediante autopsias que el nivel de gadolinio en el hueso era 23 veces más elevado que en el tejido cerebral de un mismo paciente, con contrastes lineales y macrocíclicos, lo que sugiere que el hueso podría actuar como un sitio de reserva de gadolinio en el cuerpo a largo plazo.

Otros estudios en pacientes pediátricos, también han descubierto que el gadolinio puede depositarse en el hígado de niños con función hepática normal y función renal normal.

En el estudio de McDonald, que también fue mencionado anteriormente, se obtuvieron resultados en ratas muy similares a los estudios en humanos, en relación al depósito en tejidos no cerebrales. Mostró niveles de gadolinio significativamente elevados en tejido hepático, esplénico y renal, después de la administración de altas dosis de medios de contraste (Figura 9), con mayores concentraciones de gadolinio para el caso de medios de contraste lineales.

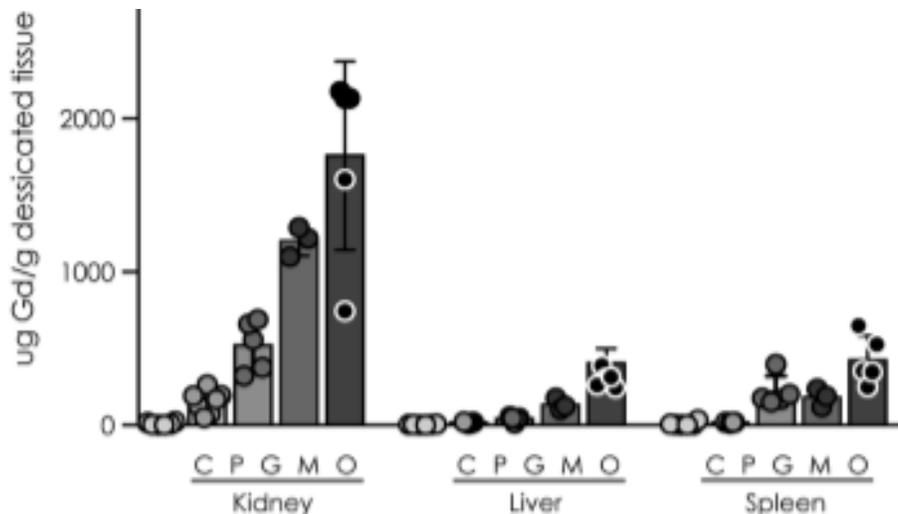
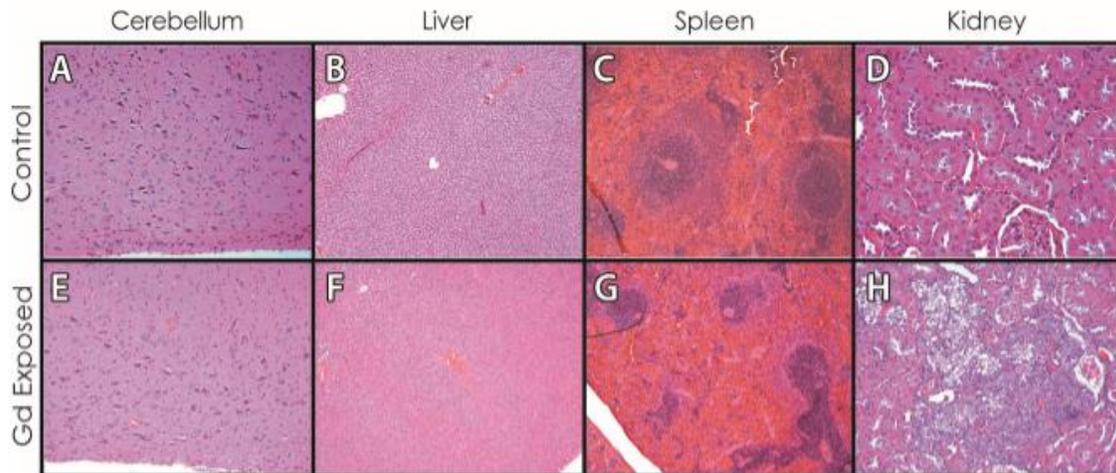


Figura 9: Concentraciones de gadolinio en tejido renal, hepático y esplénico tras la administración de múltiples dosis de medios de contraste. C (Control), P (ProHance), G (Gadovist), M (MultiHance), O (Omniscan).

Sin embargo, en este estudio no se observaron daños tisulares en el tejido cerebral, hepático o esplénico. En el caso del tejido renal sí se observó cierto grado de

injuria en el grupo de ratas inyectadas con múltiples dosis tanto de contrastes lineales como macrocíclicos, demostrando la toxicidad del gadolinio a altas dosis (este estudio administró dosis supraterapéuticas) debido a que los capilares del tejido renal son fenestrados, permitiendo el intercambio libre de pequeñas moléculas en el parénquima renal (Figura 10).



*Figura 10: Microfotografías de diferentes tejidos, donde no se observan diferencias entre el grupo control y el grupo expuesto a gadolinio en el caso del tejido cerebelar, hepático y esplénico. En el caso del tejido renal (D y H) hay diferencias entre ambos grupos, observándose vacuolización difusa del epitelio de la corteza renal, pero con arquitectura glomerular conservada.*

### Efectos clínicos

Con la evidencia disponible del depósito de gadolinio en el cerebro y otros tejidos en pacientes con función renal normal, surgió una nueva pregunta relacionada a esta situación, ¿tiene algún efecto clínico este depósito? Afortunadamente, aunque el depósito de gadolinio en los tejidos cerebrales ya ha sido demostrado, principalmente en globo pálido y núcleo dentado, no se han reportado efectos clínicos de estos depósitos, es decir, no hay evidencia de que estos depósitos produzcan algún síntoma en los pacientes u otra alteración cerebral. Claramente, las líneas de investigación actuales se dirigen en ese sentido, para demostrar la inocuidad de estos depósitos o para determinar si tienen la capacidad de producir alteraciones en los pacientes.

Por ejemplo, en el estudio de *Blayne Welk et al*, se investigó la asociación entre exposición a gadolinio y riesgo de parkinsonismo. Esto, porque como se ha visto que el depósito de gadolinio afecta el globo pálido podrían producirse síntomas relacionados a esta enfermedad provocados por este depósito. En la enfermedad de Parkinson se afecta la sustancia nigra que dirige movimientos voluntarios a través de señales hacia el globo pálido, por lo que una alteración en el globo pálido podría causar síntomas relacionados a esta enfermedad. Como resultado de este estudio se obtuvo que no se encontró una asociación significativa entre la exposición a gadolinio y parkinsonismo. Por lo tanto, se

descarta la hipótesis de que el depósito de gadolinio en globo pálido conduciría a daño neuronal que se manifieste como Parkinson. Sin embargo, algunos pacientes del estudio manifestaron otros síntomas inespecíficos como dolor o cambios cognitivos después de la exposición a gadolinio, pero como no era el objetivo de este estudio se sugieren nuevas investigaciones para dilucidar estos aspectos.

En relación a los efectos del depósito de gadolinio en tejidos no cerebrales se puede citar el estudio de *Burke et al*, del año 2016, que realizó una encuesta sobre la toxicidad descrita por los mismos pacientes relacionada a la administración de gadolinio. En este estudio, que fue el primero en mostrar síntomas asociados a la toxicidad del gadolinio, los problemas manifestados más comunes fueron dolor óseo o articular y síntomas en la región de cabeza y cuello, incluyendo cambios en la visión, dolor de cabeza y cambios auditivos. Sin embargo, este estudio tenía una larga lista de limitaciones y problemas de validación metodológicos, por lo que no se puede considerar como evidencia clara de síntomas provocados por la administración de gadolinio.

### Resoluciones de organismos internacionales

ACR, en su versión del año 2017, señala que se ha encontrado gadolinio residual en el cerebro de pacientes que recibieron múltiples dosis de gadolinio a lo largo de sus vidas. Por razones que aún no son claras, el depósito de gadolinio ocurre principalmente en áreas específicas del cerebro, incluso en ausencia de una enfermedad clínica evidente y con barrera hemato encefálica intacta.

De acuerdo a ACR, el depósito de gadolinio en el cerebro podría ser dosis – dependiente y puede ocurrir en pacientes sin evidencia de enfermedad renal o hepática. Afortunadamente, no ha habido reportes a la fecha que sugieran que estos depósitos están asociados a cambios histológicos que supondrían neurotoxicidad, incluso entre los agentes con mayores tasas de depósito. Aunque no hay consecuencias clínicas conocidas asociadas al depósito de gadolinio en el cerebro, se requieren investigaciones adicionales para dilucidar los mecanismos de este depósito, el estado de quelación de estos depósitos, la relación entre la estabilidad del contraste y la afinidad para la unión, y los potenciales efectos tóxicos. Hasta que no se entiendan por completo los mecanismos involucrados y sus consecuencias clínicas, la seguridad de todos los medios de contraste basados en gadolinio debe ser cuidadosamente evaluada.

Además, ACR agrega que cada vez que se considere un estudio de resonancia magnética contrastada, sería prudente evaluar el **beneficio** clínico de la resonancia versus el riesgo potencial desconocido del depósito de gadolinio en el cerebro de cada uno de los pacientes, y que se debe prestar especial atención a pacientes pediátricos u otros pacientes que podrían requerir muchas administraciones de gadolinio a lo largo de sus vidas.

En septiembre de 2017, FDA recomienda que se incluya una advertencia acerca de la retención de gadolinio en ciertos órganos y tejidos, en el etiquetado de los medios de contraste basados en gadolinio. La advertencia debería indicar que el depósito podría ocurrir en cantidades ligeramente mayores con medios de contraste lineales, comparado con los medios de contraste macrocíclicos, y recomendar formas para minimizar la retención de gadolinio en ciertos grupos de pacientes que podrían estar en mayor riesgo.

Con respecto a esto último, FDA recomienda que se deben revisar más cuidadosamente las estrategias para detectar pacientes de riesgo, ya que hay grupos de pacientes que podrían sobreutilizar estos medios de contrastes. Además, FDA solicitará a los fabricantes de medios de contrastes que dirijan más estudios con el fin de determinar si se requerirán regulaciones adicionales, incluyendo la retirada de aprobación de algunos contrastes y restricciones en el uso en algunas poblaciones específicas.

Otros organismos, como EMA (European Medicines Agency), han sido más estrictos en sus definiciones, y desde marzo de 2017 suspendieron del mercado a algunas marcas que se comprobó que producían depósitos en el cerebro. En su comunicado, EMA advirtió que “se encontraron evidencias convincentes de acumulación de gadolinio en el cerebro en estudios que midieron directamente el gadolinio en tejidos cerebrales y áreas de intensidad de señal aumentada vistas en resonancia muchos meses después de la última inyección de gadolinio”. Aunque no se han reportado síntomas o enfermedades relacionadas al depósito de gadolinio en el cerebro, EMA ha recomendado restricciones a algunos medios de contraste lineales endovenosos con el objetivo de prevenir los riesgos que potencialmente podrían asociarse con el depósito cerebral de gadolinio. Sus disposiciones son:

- Dos medios de contrastes lineales endovenosos, ácido gadoxético (*Primovist* en Europa, *Eovist* en EE.UU.) y ácido gadobénico (*Multihance*), permanecerán disponibles ya que éstos contrastes hepato específicos tienen captación hepática y se usan en imágenes de lesiones pobremente vascularizadas que no pueden ser estudiadas adecuadamente con otros agentes.
- Todos los otros medios de contraste lineales serán suspendidos en la Unión Europea: Gadodiamida (*Omniscan*), ácido gadopentético (*Magnevist*) y gadoversetamida (*Optimark*).
- Sin embargo, las formulaciones intra articulares de ácido gadopentético (*Magnevist*) continuarán disponibles, ya que la dosis de gadolinio requerida para estos estudios es muy baja
- Los agentes macrocíclicos son más estables y son menos propensos a liberar gadolinio en comparación con los lineales. Estos contrastes se pueden seguir utilizando en sus indicaciones actuales pero en las menores dosis que otorguen buen contraste en la imagen y sólo cuando las exploraciones sin contraste sean insuficientes. Estos son: Gadobutrol (*Gadovist*), ácido gadotérico (*Dotarem*), gadoteridol (*Prohance*)

La Agencia indica que aquellas compañías cuyas marcas fueron suspendidas, pueden revertir esta situación si proveen evidencia de nuevos beneficios que superen los riesgos o que muestren que sus productos no liberan gadolinio significativamente o no resulten en la retención en los tejidos.

Además, esta Agencia Europea estableció que se dé a los pacientes la siguiente información: “Como medida de precaución, los médicos dejarán de usar algunos medios de contrastes endovenosos, mientras que otros sólo se utilizarán cuando otros contrastes no sean adecuados (ej. Exámenes específicos de hígado). Si usted necesita un examen con medio de contraste basado en gadolinio para ayudar en su tratamiento, su médico

utilizará la dosis más baja requerida para una buena imagen. Si tiene alguna pregunta relacionada a esto, consulte con su médico”.

La Sociedad Internacional de Resonancia Magnética en Medicina (ISMRM) ha publicado una guía para el uso de medios de contraste basados en gadolinio tanto en la práctica clínica como para investigación. ISMRM concluye que el “daño potencial” del gadolinio retenido debe ser balanceado con la utilidad conocida de los medios de contraste en su uso clínico y para investigaciones, recomendando lo siguiente:

1. El uso de gadolinio debe ser evitado cuando no es necesario, pero no se restringirá en los pacientes que sí tienen indicación clínica de resonancia contrastada.
2. El registro médico de pacientes que reciben gadolinio debe incluir información como el diagnóstico clínico, el contraste utilizado y la dosis.
3. Algunos medios de contraste podrían depositar más gadolinio que otros. Con datos discordantes, se cree que los agentes macrocíclicos depositan menos gadolinio que los lineales. Las instituciones deben tener estos factores en cuenta y considerar que algunos agentes podrían tener mayor propensión a depositarse.
4. El uso de gadolinio en investigaciones es apropiado, pero cada institución debe decidir si revela información sobre el depósito de gadolinio a los pacientes investigados y qué lenguaje usar en los consentimientos informados.
5. Investigadores del depósito de gadolinio “deben cuidar en forma meticulosa” las relaciones con la industria farmacéutica debido al potencial conflicto de interés. La transparencia es muy relevante en estudios sobre el gadolinio.
6. Los estudios futuros sobre retención de gadolinio deben “describir explícitamente” la historia clínica de todos los participantes, incluyendo el tratamiento recibido, debido a los potenciales factores de confusión que afectan el depósito de gadolinio.

## **Conclusiones**

En la actualidad, la mayor controversia relacionada al uso de medios de contraste basados en gadolinio se asocia al depósito cerebral. Si bien es cierto, se ha avanzado mucho en la investigación de este fenómeno pero aún permanecen ciertos aspectos sin entenderse por completo.

Sabemos, hasta el momento, que una pequeña cantidad de medio de contraste basado en gadolinio entra al cerebro inmediatamente después de la inyección, aunque la mayor proporción del gadolinio quelado es eliminado del organismo con el paso de las horas. En el caso de los contrastes lineales, se ha demostrado que aumenta la intensidad de señal en imágenes T1 del núcleo dentado y globo pálido en forma proporcional a las dosis repetidas de medio de contraste lineal inyectado a lo largo del tiempo. Éste efecto no ha sido demostrado en humanos en el caso de contrastes macrocíclicos, sólo ha sido demostrado en estudios con ratas inyectadas con contrastes macrocíclicos y sometidas a RM.

El gadolinio administrado, ya sea de contrastes lineales o macrocíclicos, también se deposita en tejidos no cerebrales, como la piel, huesos, hígado, riñón y bazo. El depósito en tejido óseo es mucho más elevado que el depósito cerebral. En general, el depósito de gadolinio en cualquier tejido no produce cambios histológicos cuando se administra a las dosis estándar utilizadas en la práctica clínica.

Independientemente del tipo de medio de contraste utilizado (lineal o macrocíclico), se ha demostrado histológicamente que el gadolinio se deposita en el tejido cerebral y en otros tejidos, pero siempre se ha encontrado que el depósito es mayor con el uso de medios de contraste lineales.

Actualmente, no hay evidencia científica verificada de daños en el tejido neural o de síntomas neurológicos derivados del depósito de gadolinio en el cerebro, ni tampoco de síntomas producidos por el depósito en otros tejidos no cerebrales. Las líneas de investigación actuales están enfocadas en estos temas.

Organismos americanos han advertido sobre el depósito de gadolinio, recalando que se debe tener en cuenta este fenómeno al momento de evaluar qué medio de contraste a utilizar. FDA ha emitido un comunicado indicando que los fabricantes de medios de contraste deben incluir la información relacionada al depósito cerebral en el etiquetado de sus productos. Por otra parte, la Agencia Europea de Medicina (EMA) ha suspendido la comercialización y uso de medios de contraste lineales en la Unión Europea, salvo algunas excepciones (contrastos tejido específicos).

Como aún no existe una disposición clara y final en relación al depósito de gadolinio provocado por el uso de medios de contraste, es importante conocer la evidencia científica que hay en relación a esto, con el objetivo de tomar decisiones fundamentadas respecto a la utilización de éstos contrastes y al uso en pacientes que lo requieran.

## **Referencias**

- Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014.
- McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2015.
- EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/gadolinium\\_contrast\\_agents\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500223161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500223161.pdf) website.
- Radbruch A, Haase R, Kieslich PJ, et al. No signal intensity increase in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images after more than 20 serial injections of macrocyclic gadolinium-based contrast agents. *Radiology*. 2017.

- Kanda T, Osawa M, Oba H, et al. High signal intensity in dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: association with linear versus macrocyclic gadolinium chelate administration. *Radiology*. 2015.
- Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al. High-signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images: evaluation of the macrocyclic gadolinium-based contrast agent gadobutrol. *Invest Radiol*. 2015.
- Radbruch A, Haase R, Kickingereeder P, et al. Pediatric brain: No increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images after consecutive exposure to a macrocyclic gadolinium-based contrast agent. *Radiology*. 2017.
- Welk B, McArthur E, Morrow SA, et al. Association between gadolinium contrast exposure and the risk of parkinsonism. *JAMA*. 2016;316:96-98
- ACR Manual on contrast media. 2017. ACR Committee on Drugs and Contrast Media
- Radbruch A, Haase R, Kieslich PJ, et al. No signal intensity increase in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images after more than 20 serial injections of macrocyclic gadolinium-based contrast agents. *Radiology*. 2017.
- Gregor Jost, Thomas Frenzel, Jessica Lohrke, Diana Constanze Lenhard, Shinji Naganawa, Hubertus Pietsch. Penetration and distribution of gadolinium-based contrast agents into the cerebrospinal fluid in healthy rats: a potential pathway of entry into the brain tissue. *Eur Radiology*. 2017.
- Murata N, Gonzalez-Cuyar L, Murata K, et al. Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue. *Investigative Radiology*. 2016
- Bang J, Guo, Zhen L, Yang, Long J, Zhang. Gadolinium deposition in brain: Current Scientific Evidence and future perspectives. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018.
- McDonald R, McDonald J, Dai D, et al. Comparison of gadolinium concentrations within multiple rat organs after intravenous administration of linear versus macrocyclic gadolinium chelates. *Radiology*. 2017.