

Medios de contraste en RM

Prof. Cristián Garrido Inostroza

Introducción

Cuando revisamos las ventajas que presenta la técnica de RM, se repite mucho la idea de que esta técnica tiene una muy buena resolución espacial, y una excelente resolución de contraste. Esta última es la ventaja más notable de la RM, ya que permite alcanzar una altísima resolución tisular, y lo más importante, traduce la patología a signos semiológicos claros, ya que ésta se asocia principalmente a la presencia de una mayor cantidad de agua, tanto libre como ligada, fácilmente caracterizable a través de las diferentes potenciaciones y secuencias disponibles. Las técnicas y aplicaciones complementarias mejoran aún más el arsenal de recursos disponibles para detectar y caracterizar la patología presente, permitiendo incluso la inferencia de conclusiones, a niveles bioquímicos, a partir de la información disponible.

Sin embargo, no siempre el tejido patológico se diferencia en su señal del tejido normal circundante, lo que disminuye la sensibilidad diagnóstica de la técnica. Cuando este fenómeno se presenta sin la presencia de signos indirectos de alteración (efecto de masa, ocupación de espacios, distorsión de la morfología, etc.), el rendimiento diagnóstico de la técnica disminuye aún más.

Los medios de contraste permiten mejorar el rendimiento cuando se presentan estas condiciones, además de establecer patrones de captación que ayudan al diagnóstico diferencial de las lesiones presentes.

En este apunte abordaremos los principales atributos de los medios de contraste, y las consideraciones que se deben tener para su utilización.

Sabemos entonces que el tejido patológico presentará una alteración de su señal. La intensidad de señal de un tejido depende de sus propiedades intrínsecas, tales como sus tiempos de relajación T1 y T2, su densidad protónica, la presencia de susceptibilidad magnética, el efecto de flujo, la difusión, y los artefactos presentes. En muchas ocasiones los tiempos de relajación del tejido normal y patológico se superponen, lo que dificulta la caracterización del tejido anormal en el momento de ser evaluado. Sólo se sabe que su señal probablemente podrá cambiar en función del tiempo. Para poder caracterizar las diferencias entre tejido normal y patológico existen tres acciones a tomar: manejar los parámetros que gobiernan las secuencias de pulso para potenciar, maximizar la diferencia de señal de los distintos tejidos, poner de manifiesto el flujo, la susceptibilidad y la difusión; utilizar técnicas de imagen complementarias u otras aplicaciones de la técnica de resonancia magnética; o utilizar medios de contraste.

Generalidades

Los medios de contraste radio opacos utilizados habitualmente en radiología convencional basan su mecanismo de acción en su capacidad de atenuar la radiación ionizante, debido al alto peso atómico del yodo o el bario que forman parte de su composición. Este mecanismo es el denominado "de visualización directa". Los medios de contraste utilizados en resonancia magnética basan su forma de actuar en el mecanismo denominado "de visualización indirecta", ya que la acción de las moléculas de medio de contraste produce una modificación en la relajación de los espines del entorno, lo que cambiará los tiempos de relajación T1 y T2 (T2*) propios del tejido al que llegan, lo que se traduce en hiperintensidad T1 o hipointensidad T2*.

Los medios de contraste utilizados en resonancia magnética se pueden agrupar en 3 categorías, las que no son excluyentes entre sí, ya que dependen entre otros parámetros de sus propiedades de solubilidad, viscosidad, interacción con proteínas plasmáticas, etcétera:

1. Paramagnéticos y superparamagnéticos, lo que depende de las propiedades magnéticas de su partícula activa.
2. Positivos y negativos, dependiendo de si se ven hiper o hipointensos en la imagen obtenida tras su inyección.
3. Extracelulares y tejido-específicos. Esta última clasificación se refiere al tipo de distribución que tengan en un órgano blanco. Por ejemplo, los contrastes extracelulares no tienen órgano blanco, sino que pasan desde el espacio intravascular al intersticio, luego retornan por el espacio intravascular (retorno venoso) y, finalmente, son excretados. Los medios de contraste conocidos como tejido-específicos son aquellos que se fijan en un órgano blanco. Éstos, sin embargo, no se comportan como los radioisótopos, pues los órganos blanco no tienen afinidad por el medio de contraste, sino que éste presenta características físicas que hacen que el blanco sea más afín a ellos, pero no específico. Existe afinidad, pero no especificidad. De hecho, estos medios de contraste sirven para caracterizar más de una estructura

Estas clasificaciones dependen de las propiedades de la molécula que tiene el atributo de influir en los tiempos de relajación de los tejidos sobre los cuales actúa, la concentración del medio de contraste en el intersticio del tejido al que llega, y la secuencia y/o potenciación ejecutada.

De forma general, los medios de contraste paramagnéticos producen un acortamiento del T1 del agua, lo que induce hiperseñal de ésta en imágenes potenciadas en T1. El efecto de estos medios de contraste es mayor mientras mayor es la intensidad del campo magnético principal, lo que es lógico, ya que los materiales paramagnéticos, valga la redundancia, son más paramagnéticos al aumentar la intensidad de campo magnético, así como es mayor su efecto al aumentar su concentración. Esto se visualiza en la evidencia reportada de que, en la evaluación de metástasis, al usar una triple dosis de medio de contraste, se observan más lesiones que al usar una dosis estándar. El aumento en la dosis también permite que su efecto

se manifieste como hipointensidad al utilizar secuencias potenciadas en T2*. Los medios de contraste superparamagnéticos producen hipointensidad DP y T2* al usar dosis estándar, e hiperintensidad T1 cuando es utilizado en altas concentraciones. ¿En qué se basan estos efectos observados? En la [Figura 1](#) vemos un diagrama que resume el mecanismo de acción de los medios de contraste paramagnéticos



Figura 1: Mecanismo de acción de los medios de contraste paramagnéticos

Sabemos que los elementos con número másico impar son todos aquellos susceptibles de presentar el fenómeno de resonancia magnética ante la presencia de un B_0 y un campo de RF. Sabemos también, que todos los núcleos con número másico impar tienen vector de espín o MDM distinto de 0, lo que permite que precesen bajo un campo magnético. La nube electrónica también interactúa y eso lo conocemos bajo el nombre de apantallamiento. También sabemos que el MDM de los electrones es mucho mayor que el MDM nuclear (entre 700 y 1000 veces más potente) dado por su cantidad de carga concentrada en una masa menor. Existen algunos iones, moléculas y átomos que tienen grandes MDMs y que, si se sitúan cerca de los espines, podrán tener interacciones dipolo-dipolo, las cuales son la base de la relajación T1; pero también, debido a los grandes MDMs de los iones, por ejemplo, se facilitan las interacciones por susceptibilidad del tipo spin-spin. De ahí resulta que pueden influir en la relajación T2*, aún cuando su primera influencia es sobre la relajación T1. Según la [Figura 2](#) podemos observar que la interacción dipolo-dipolo depende de la fuerza de los momentos dipolares magnéticos que interactúan entre sí. El MDM del electrón, por ser muy superior al de los núcleos atómicos, es una potente fuente de interacción dipolo-dipolo. Cuando dos dipolos se encuentran muy próximos entre sí, su posibilidad de interacción también será mayor, así como la interacción será alta cuando ambos dipolos presentan una gran libertad de movimiento, ya que estos

parámetros favorecen la rotación molecular, la vibración molecular, los movimientos brownianos, y la agitación térmica. Cuando estos parámetros de la interacción dipolo-dipolo están facilitados, aumenta la eficiencia del acortamiento de los tiempos de relajación, principalmente T1 y, en menor medida, la relajación T2.



Figura 2: Parámetros que regulan la interacción dipolo-dipolo

Por lo tanto, para ser utilizado en RM, un medio de contraste paramagnético debe ser un compuesto que posea un átomo con un gran MDM, y de éstos hay varios en la naturaleza. Sabemos que los paramagnéticos son átomos que poseen uno o más electrones desapareados, o de valencia, lo que permite que tengan una magnetización neta significativa cuando son puestos dentro de un campo magnético. También sabemos que su grado de magnetización se ve influido por la intensidad del campo principal. Los principales subgrupos químicos que presentan paramagnetismo son los iones metálicos como el Mn^{+2} y el Fe^{+3} y los lantánidos (también conocidos como metales de tierras raras), de los cuales los principales son el Gadolinio (Gd) y el Disproseo (Dy). El efecto predominante en los medios de contraste paramagnéticos es acortar el T1 y, en altas concentraciones, acortar el T2*.

El gadolinio tiene 7 electrones de valencia, por lo que tiene un paramagnetismo muy alto. Estos siete electrones desapareados constituyen una gran fuente de MDMs, los que permiten una gran interacción dipolo-dipolo, y, como consecuencia, una gran eficiencia para disminuir el tiempo de relajación T1 principalmente. En la [Figura 3](#) vemos un resumen con las principales características físicas de los iones metálicos paramagnéticos más importantes.

Ion	Nº de electrones impares	MM
Metales de Transición		
Cobre	1	1,7 - 2,2
Níquel	2	2,8 - 4,0
Cromo	3	3,8
Hierro	4	5,1 - 5,5
Manganeso	5	5,9
Metales Lantánidos		
Praseodimio	3	3,5
Gadolinio	7	8,0
Disprosio	5	10,6
Osmio	4	10,6

Gd: MDM intenso / mayor cantidad de es desapareados

Figura 3: Características de los principales iones metálicos paramagnéticos

En la [Figura 3](#) podemos observar que, dentro de los metales de transición, el hierro y el manganeso tienen la mayor cantidad de electrones desapareados, y grandes valores de MDM. Entre los lantánidos, se ve que el que tiene un mayor valor de MDM es el Disprosio, pero tiene menos electrones de valencia, por lo tanto, el mejor elemento susceptible de ser utilizado como medio de contraste es el gadolinio, ya que tiene un MDM intenso y la mayor cantidad de electrones desapareados, que permiten una mayor interacción spin-spin y dipolo-dipolo. Si ofrece más electrones de valencia tiene más posibilidades de interactuar, por lo que este parámetro es más importante que un alto valor de MDM.

Relaxividad

Ya es sabido por nosotros que los tiempos de relajación T1 y T2 describen la velocidad de relajación longitudinal y transversal respectivamente, y son tejido específicas.

La propiedad de acortar los tiempos T1 y T2 es análoga a “aumentar” el *coeficiente de relajación* para estos tiempos de relajación. Los coeficientes de relajación están definidos como $1/T1$ y $1/T2$. La habilidad de un medio de contraste para aumentar el coeficiente de relajación, es decir, disminuir el tiempo de relajación, depende de:

1. El tiempo de relajación intrínseco del tejido: sabemos que el tiempo de relajación intrínseco de un tejido depende de su naturaleza bioquímica y de su grado de compactación. Una concentración de 0.1mM de Gd produce una disminución del tiempo de relajación de un 50%
2. La concentración del medio de contraste en el tejido: el aumento del coeficiente de relajación es directamente proporcional a la concentración del medio de contraste en el tejido. Por lo tanto, los tiempos de relajación disminuirán al aumentar la concentración del medio de contraste en el intersticio del tejido.

Se define como Relaxividad a la eficiencia de un medio de contraste para aumentar el coeficiente de relajación. Su unidad es en $(\text{mM s})^{-1}$. Para cada medio de contraste, habrá un valor de relaxividad para T1 y T2, conocidos como el R_1 y R_2 , respectivamente. Por lo tanto, se dirá que un medio de contraste con una alta relaxividad, es aquel capaz de aumentar mucho el coeficiente de relajación para T1 ó T2, a una cierta intensidad de campo magnético. Por ejemplo, la relaxividad del Gd-DTPA sobre el agua, se observa en la [Figura 4](#).

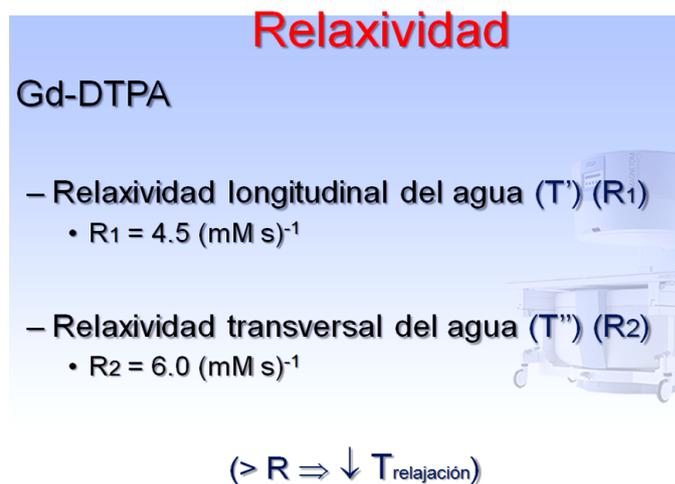


Figura 4: Relaxividad del ión gadopentato, quelado con DTPA, en agua, para T1 y T2

Medio de contraste ideal

Como principio básico, el medio de contraste ideal tendrá 5 características deseables, que derivan de las propiedades de este medio de contraste.

1. Marcada influencia sobre la relajación T1 y T2: No solamente de influencias sobre estos tiempos de relajación, sino que debe producir una modificación predecible de la señal, y esta modificación debe depender en forma proporcional a la concentración del medio de contraste en el tejido.
2. Nula toxicidad aguda: Aunque se sabe que los lantánidos son altamente tóxicos, se pueden utilizar mientras sean ligados a un quelante, que impide su unión a proteínas plasmáticas, su difusión y depósito en tejidos sensibles. La

nula toxicidad aguda también se ve favorecida por la utilización de bajas dosis, y bajos volúmenes de medio de contraste.

3. Estabilidad elevada: Dada por la calidad y fuerza de la unión del ión paramagnético con su quelante. Este parámetro se relaciona con una mayor dificultad de disociación entre el ión y su ligando.
4. Eliminación rápida y completa: En este punto, la vía de eliminación ideal es la renal. En general los quelatos de Gd son eliminados casi exclusivamente por la vía renal, con una excreción de entre un 95% a 97% en las 24 horas posteriores a la administración.
5. Utilidad en un amplio número de situaciones diagnósticas: Esto significa que el medio de contraste ideal es altamente inespecífico, lo que aumenta la cantidad de indicaciones que se benefician del uso de este medio de contraste.

Clasificación de los medios de contraste

Figura 5



Figura 5: Clasificación de los medios de contraste

Según la [Figura 5](#), y como ya lo habíamos mencionado anteriormente, los medios de contraste, por su capacidad de interacción con el medio, se clasifican en medios de contraste paramagnéticos y superparamagnéticos. A su vez, dependiendo de la potenciación, los medios de contraste serán positivos cuando producen hiperseñal T1 (paramagnéticos), y negativos cuando producen hiposeñal T2 (superparamagnéticos).

La clasificación como medios de contraste extracelulares y tejido-específicos está dada por la especificidad del medio de contraste por un cierto órgano o sistema. Los medios de contraste extracelulares son inespecíficos, se comportan en forma similar a los medios de contraste yodados utilizados en tomografía computada y, típicamente, esta característica se les atribuye a los quelatos de Gd. Los medios de contraste tejido-específicos tienen una mayor afinidad por ciertos órganos, sin embargo, en estricto rigor no son específicos. Su afinidad está dada fundamentalmente por el tamaño de la partícula compuesta por el medio de contraste.

De este modo, los medios de contraste tejido-específicos pueden ser de distribución intravascular, tener una mayor afinidad por los hepatocitos, o por el sistema retículo endotelial (SRE), por los ganglios linfáticos o tener una distribución enteral. Los medios de contraste extracelulares se administran por vía endovenosa. Desde el compartimento intravascular pasan al espacio intersticial, siempre y cuando haya un aumento de la perfusión, de la permeabilidad o haya rotura de barreras. Posteriormente, permanecen en el intersticio o vuelven a la circulación venosa, para finalmente ser eliminados principalmente por vía renal, o hepática en forma secundaria. Los principales medios de contrastes extracelulares, basados en gadolinio, se pueden visualizar con su nombre comercial en la [Figura 6](#).



Figura 6: Medios de contraste basados en gadolinio, y sus nombre comerciales. En todos estos medios de contraste, el gadolinio se presenta en la forma de ion gadopentato (Gd^{+3})

Como podemos apreciar en la [Figura 6](#), el ion gadopentato siempre debe ser quelado debido a su alta toxicidad. La toxicidad de este radical está dada por su radio iónico, el cual es muy similar al radio iónico del calcio. Por esta razón produce una depleción del Ca^{+2} en el torrente sanguíneo, compitiendo con éste en los distintos sistemas dependientes de calcio. Lamentablemente, muchas proteínas presentan una afinidad de unión hasta 100 veces superior por el ión Gd^{+3} que por el ión Ca^{+2} . Por esta razón la toxicidad se manifiesta con un efecto en la contractilidad del músculo liso y esquelético, sobre la respiración mitocondrial, y produciéndose, además, coagulación de proteínas plasmáticas. A nivel de la respiración mitocondrial, el gadolinio puro a altas concentraciones se comporta como el cianuro, alterando la eficiencia de la cadena transportadora de electrones.

Debido a la alta toxicidad del gadolinio libre, éste debe estar firmemente unido a ligandos, lo que se hace mediante el proceso de *quelación*. Esta unión es extremadamente fuerte y estable, con constantes de disociación in vivo del orden de

10²³. La estructura de estas moléculas puede ser lineal o macrocíclica, siendo la estructura macrocíclica la más estable de todas. En la [Figura 7](#) se puede apreciar un esquema que resume las principales marcas comerciales de quelatos de gadolinio, con su estructura molecular y sus dosis recomendadas.

Gadolinio

- **Gd libre presenta alta toxicidad**
 - Firmemente unido a ligandos ⇒ Quelación
 - Constante de disociación in vivo: 10²³
 - Estructura lineal y macrocíclica

Trademark and generic name	Manufacturer	Chelate structure	Registration status (EU) and dose (mmol/kg)		
			CBS	Body	Children
Magnevist® gadopentetate (Gd-DTPA/dimegl.)	Schering AG	Open chain	0.3	0.3	0.2
Dotarem® gadoterate (Gd-DOTA/megl.)	Guerbet	Macrocyclic ionic	0.2	0.1	0.1
MultiHance® gadobenate (Gd-BOPTA)	Bracco	Open chain ionic	Liver 0.1	Liver 0.05	
Omniscan® gadodiamide (Gd-DTP-BMA)	Amersham	Open chain neutral	0.3	0.1	0.1
ProHance® gadoteridol (Gd-HP-DO3A)	Bracco	Macrocyclic neutral	0.3	0.1	0.1
Optimark® gadoversetamide (Gd-DTPA-BMEA)	Mallinckrodt	Open chain neutral	Submitted	Submitted	
Gadovist® 1.0 and 0.5 gadobutrol	Schering AG	Macrocyclic neutral	0.3	MRA-submitted	

Figura 7: Principales medios de contraste basados en gadolinio, y sus nombres comerciales, estructura molecular y dosis recomendadas y aprobadas por la FDA y ESUR. Estas dosis actualmente son mayores a las mostradas en el esquema

La estructura molecular de los medios de contraste basados en gadolinio incide en su capacidad de alterar la señal normal T1, en su farmacocinética, en sus propiedades físicas, y en la seguridad dada por la estabilidad de la unión del gadopentato con su ligando. En términos generales la estructura macrocíclica por tener su ion gadopentato “más escondido” aumenta menos el coeficiente de relajación (es decir tiene una menor relaxividad) que la estructura lineal, sin embargo, son más estables que los lineales, ya que el ion gadopentato se encuentra más firmemente unido a su ligando. Magnevist (Bayer), Optimark (Covidien) y Omniscan (GE Healthcare) tienen una estructura lineal, mientras que Dotarem (Guerbet), ProHance (Bracco) y Gadovist (Bayer) tienen una estructura macrocíclica. En la [Figura 8](#) podemos ver la estructura molecular de Magnevist y Omniscan (lineales); Dotarem y ProHance (macrocíclica). Los medios de contraste macrocíclicos, por tener el ión gadopentato “más escondido” son más difíciles de disociar, ya que la molécula se pliega de modo que forma una especie de canastillo en torno al Gd⁺³. El proceso de disociación de éste ión con su quelante se denomina *transmetalación*. Este es un fenómeno más complejo que la simple hidrólisis, ya que en este mecanismo también

se involucra el hierro. Un Gd^{3+} más expuesto, por estar ligado a una molécula de disposición lineal (o de cadena abierta), es más fácil de transmetilar, sin embargo, la misma mayor exposición permite un mayor efecto del medio de contraste sobre la relajación. Generalmente las moléculas lineales son iónicas, excepto Omniscan que es no iónico, por lo que producen más molestias a nivel sistémico al ser administrados por vía endovenosa. Dotarem, a pesar de ser macrocíclico, también es iónico.

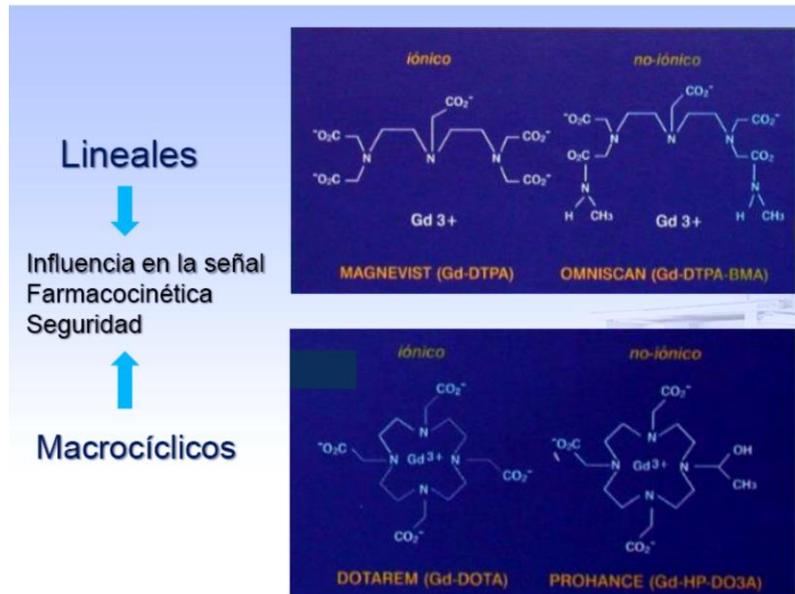


Figura 8: Estructura molecular de medios de contraste lineales y macrocíclicos

Propiedades físicas principales de los medios de contraste inespecíficos

Osmolaridad y Viscosidad

No son atributos tan importantes para los medios de contraste basados en Gd, como sí lo son para los medios de contraste yodados, ya que se administran en bajas concentraciones y en muy bajas dosis. La osmolaridad, que en los medios de contraste yodados se ha planteado como uno de los probables factores que alteran el flujo sanguíneo renal y, en forma secundaria, causar nefrotoxicidad, no es problema en los medios de contraste basados en Gd, debido a, como se dijo, las bajas dosis y concentraciones administradas en forma rutinaria. Las moléculas de medio de contraste basado en Gd tampoco inducen nefrotoxicidad por alteración de la perfusión renal. En la [Figura 9](#) se puede observar un resumen de los valores de osmolaridad y viscosidad de las marcas comerciales de medios de contraste basados en Gd, usados actualmente en Chile.



Figura 9: Osmolaridad y viscosidad de los medios de contraste basados en Gd usados en Chile. Omniscan presenta los valores más bajos de ambos atributos

Farmacocinética de los medios de contraste inespecíficos

Desde el punto de vista de la farmacocinética, todos los medios de contraste basados en Gd son muy hidrofílicos y tienen un bajo peso molecular. Estas características permiten su rápida difusión al espacio intersticial, lo que se ve favorecido en caso de aumento de la permeabilidad o cuando se produce alguna rotura de barrera. Sus fases vasculares son muy cortas y difunde rápidamente al intersticio, manteniéndose en el espacio intersticial por un tiempo más o menos prolongado. Esto permite que las adquisiciones contrastadas puedan realizarse hasta cuatro horas después de administrado el medio de contraste.

Su hidrofiliidad hace que tengan más dificultad para unirse a proteínas plasmáticas. En el compartimento intravascular la molécula de medio de contraste basado en gadolinio permanece inalterable, aunque se ha reportado que su permanencia en este compartimento más allá de lo normal (debido a insuficiencia renal) favorece la aparición del fenómeno de transmetilación. También se ha reportado que la molécula de gadolinio libre en el compartimento intravascular es capaz de difundir al espacio intersticial del tejido celular subcutáneo en relación a las articulaciones de las extremidades superiores e inferiores

En cuanto a la eliminación, ésta es casi exclusivamente renal. Su vida media plasmática es de 90 minutos, ya que su eliminación es muy rápida, excretándose casi exclusivamente por filtración glomerular. A las 24 horas post inyección ya se ha eliminado más de 98% de la dosis inyectada, sin contar que una mínima fracción también es eliminada por vía hepática.

Indicaciones clínicas de los medios de contraste inespecíficos

Los medios de contraste basados en Gd, por su calidad de medios de contraste extracelulares, no específicos, tienen un alto espectro de indicaciones. Entre un 60% y un 70% de todas las administraciones se realizan en exámenes del sistema nervioso

central. En el SNC, la existencia de la barrera hematoencefálica (BHE) permite caracterizar bien las lesiones, principalmente a nivel encefálico, haciendo una buena diferenciación entre el tejido normal y patológico. Una BHE intacta no permite el paso del medio de contraste al intersticio del sistema nervioso, lo que confina este medio de contraste al espacio intravascular. Una BHE permeable permite el paso del medio de contraste al espacio intersticial, lo que permite aumentar el coeficiente de relajación del agua de este compartimento, observándose hiperintensa en las adquisiciones potenciadas en T1. Por esta razón, es incorrecto el concepto de "se produce captación de contraste", ya que las lesiones no captan medio de contraste, sino que éste difunde pasivamente al intersticio a través de las brechas de una barrera hematoencefálica rota. El medio de contraste no ingresa al compartimento intracelular, a menos que haya disfunción de bomba de membrana, por lo que cuando podemos apreciar "captación del medio de contraste" lo que en realidad sucede es que el medio de contraste, que difundió al intersticio, disminuyó los tiempos de relajación T1 del agua de este compartimento. Por esta razón, en las lesiones que presentan zonas de necrosis, no se aprecia captación de contraste, debido a la ausencia de intersticio. En el caso de tumores que prácticamente no afecten a la BHE, como ocurre en los gliomas de bajo grado, no se espera "captación de medio de contraste", lo que efectivamente se observa en la práctica.

En otras localizaciones el mecanismo de contraste es el mismo, sólo que el paso del medio de contraste basado en gadolinio al espacio intersticial está determinado por un aumento de permeabilidad secundario a la inflamación o tumoración. Por esta razón el uso de medio de contraste siempre está indicado ante la sospecha de patología que curse con inflamación, y en los tumores.

Debido a que la mayor cantidad de medio de contraste permanece en el compartimento intravascular, es que se pueden realizar adquisiciones angiográficas (AngioRM con medio de contraste, o ceMRA), pues la presencia de gadolinio en este compartimento disminuye el tiempo de relajación T1 del plasma sanguíneo. Para este propósito se deben ejecutar secuencias rápidas, potenciadas en T1, y con un tiempo rápido de llenado del centro del Espacio-K.

En aquellas lesiones que cursan con un aumento del contenido de tejido fibroso, el medio de contraste difundirá más lentamente desde el compartimento vascular al intersticio, debido a su pobre perfusión. A su vez el tejido fibroso tiene un amplio compartimento intersticial, por lo que es capaz de acumular una gran cantidad de gadolinio, sin embargo, éste pasará lentamente a este espacio. Ésta es la razón de porqué las lesiones que cursan con un aumento del contenido fibroso, por ejemplo, un Colangiocarcinoma o un área de infarto de miocardio, deben explorarse con secuencias potenciadas en T1, al menos 10 minutos después de administrar el medio de contraste por vía endovenosa.

Dosis y vías de administración de medio de contraste extracelulares

Los medios de contraste basados en Gd siempre se administran por vía endovenosa. En algunos casos se puede administrar por vía oral, por ejemplo, para eliminar la hiperseñal del contenido líquido del duodeno en la colangiografía, que puede interferir en la evaluación de la presencia de litiasis en el colédoco distal, cuando el duodeno se proyecta sobre esta estructura.

Al administrar medios de contraste basados en gadolinio, la dosis estándar es de 0.1 a 0.2 mmol por kg de peso corporal. Como la concentración del medio de contraste en los viales es de 0.5 mmol/ml, cuando se desea inyectar 0.1 mmol/kg de peso, se deben administrar 0.2 ml de medio de contraste por kg de peso (que equivale a un décimo de la dosis estándar de medio de contraste yodado). En general se tiende a trabajar con dosis estándar, de acuerdo a la edad y peso del paciente. En pacientes de menos de 60 kilos se administran 10 ml de medio de contraste. En pacientes de entre 60 y 100 kilos de peso se administran 15 ml de medio de contraste, y en pacientes que pesan más de 100 kilos se administran 20 ml. En las ceMRA siempre se administran dosis de entre 20 a 25 ml, independiente del peso del paciente, a menos que pesen menos de 60 kilos. En estructuras como la hipófisis, que tiene ausencia de BHE, la dosis a administrar será de la mitad de lo que correspondería a otra localización del cuerpo, para evitar la saturación de la glándula con medio de contraste, situación que puede enmascarar la presencia de lesiones pequeñas, tales como los microadenomas.

En pacientes portadores de lesiones o condiciones que cursan con una baja permeabilidad de la BHE, como ocurre en los pacientes inmunosuprimidos o portadores de gliomas de bajo grado, se debe administrar hasta una triple dosis, lo que permite maximizar la eficiencia de la disminución del T1 del intersticio de las lesiones que pueden presentarse.

Algunas técnicas de resonancia magnética, como la técnica de perfusión cerebral, requieren el uso de dosis mayores de medio de contraste, las que pueden llegar hasta los 0.3-0.6 mmol/kg de peso.



Figura 10: Medios de contraste extracelulares y tejido específicos

Los medios de contraste inespecíficos, o extracelulares, no se concentran en algún órgano en especial, sino que el contraste se acumulará en las zonas patológicas, sin importar dónde se encuentren, condicionado sólo por un aumento de la permeabilidad o rotura de barrera. Existen algunos órganos, como el hígado y bazo, que siempre tendrán una señal aumentada al administrar medios de contraste inespecíficos basados en gadolinio. Con el uso de estos medios de contraste, es posible que se pueda enmascarar alguna lesión pequeña, que no concentra contraste, o que lo concentra en una forma menor que la concentración producida en el tejido normal del órgano que lo contiene. Los linfonodos tampoco concentran el medio de contraste en forma selectiva.

Los medios de contraste tejido-específicos, más ampliamente “conocidos”, son los hígato-específicos, denominados genéricamente como *Hepatobiliares T1*, cuyo órgano blanco son los hepatocitos. También están basados en gadolinio, pero sus quelantes son más lipofílicos que las moléculas de los medios de contraste extracelulares, por lo que tienden a concentrarse en los hepatocitos, y eliminarse posteriormente por vía biliar.

Los otros medios de contraste específicos para el hígado son las partículas superparamagnéticas, que no tienen una mayor afinidad por los hepatocitos, sino que se concentrarán en el SRE hepático (células de Kúpffer) y esplénico (macrófagos). Por esta razón, tenemos entonces, dos “targets” en el hígado: los hepatocitos, los que tienen afinidad por el gadolinio lipofílico, y el SRE con afección por las sustancias superparamagnéticas. Los primeros se pueden visualizar con secuencias potenciadas en T1, y los segundos con secuencias potenciadas en T2.

Difunden desde el compartimento vascular al interior del hepatocito. Se eliminan por la bilis y, en menor medida, por el riñón.

Mn-DPDP	☉	Teslascan®
Gd-BOPTA/dimeglumina	☉	MultiHance®
Gd-EOB-DTPA	☉	Primovist®

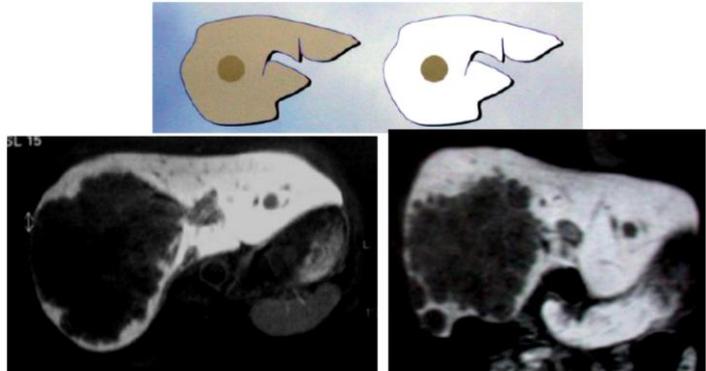


Figura 11: Mecanismo de contraste de los medios de contraste hepatobiliares T1.

En la [Figura 11](#) se puede observar la acción del medio de contraste hepatobiliar T1 MultiHance. En general, los medios de contraste hepatobiliares T1 difunden lentamente desde el compartimento vascular al citoplasma del hepatocito. Posteriormente son eliminados lentamente por excreción biliar y, en menor medida, por excreción renal. En el esquema al medio de la figura, visualizamos la señal del hígado antes y después de administrar el medio de contraste hepatobiliar T1. El medio de contraste difundirá pasivamente al interior de los hepatocitos, contrastándose sólo el tejido hepático normal. Por esta razón, cualquier lesión sustitutiva, por no estar constituida por hepatocitos, no se verá contrastada. En la imagen inferior se ve la imagen de un hígado con una gran metástasis de cáncer de colon. El tejido hepático normal captará contraste, por estar compuesto de hepatocitos normales, sin embargo, las lesiones secundarias no captarán el medio de contraste hepatobiliar, por no estar compuestas de tejido hepático (hepatocitos). Por lo tanto, al usar estos medios de contraste, la enfermedad se manifiesta como un aumento de la intensidad de señal. El tejido patológico mantendrá una hiposeñal. Si en vez de haber usado un medio de contraste específico se hubiera usado un medio de contraste extracelular, se habría observado captación de contraste de todo el hígado en forma difusa, así como también de las lesiones pequeñas, las cuales podrían haber sido enmascaradas.

Superparamagnetismo

- Inducido por pequeñas partículas ferromagnéticas
 - Dominio magnético único
 - Inhomogeneidad local \Rightarrow Acorta T2*
 - Similar a paramagnéticos
 - Respuesta mayor
 - Efecto rápido \Rightarrow Saturación
- Subgrupos químicos principales
 - Iones metálicos: Mn⁺² – Fe⁺³
- Efecto predominante
 - Acortar T2: Partículas pequeñas y ultrapequeñas
 - Acortar T1: A menor tamaño de las partículas

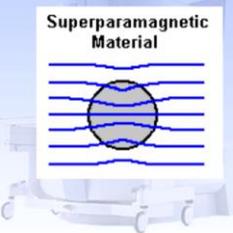


Figura 12: Superparamagnetismo y efecto T2

El superparamagnetismo es un fenómeno inducido por pequeñas partículas ferromagnéticas. Es decir, el ferromagnetismo pasa a comportarse como superparamagnetismo cuando se utilizan pequeñas partículas ferromagnéticas. Los compuestos superparamagnéticos tienen un dominio magnético único que se orienta respecto al campo magnético externo, produciendo inhomogeneidades magnéticas locales, acortando el T2, especialmente el T2*. Tienen un comportamiento similar a los paramagnéticos, pero mucho más acentuado, llegando incluso a producir saturación de la señal.

El superparamagnetismo es producido principalmente por algunos subgrupos químicos, todos ellos iones de naturaleza metálica, en menor medida el Mn⁺², y mayormente el Fe⁺³. Estos iones pueden formar parte de moléculas pequeñas o de moléculas muy pequeñas. El tamaño de la molécula superparamagnética determinará qué tipo de célula fagocítica será el blanco del medio de contraste que contenga la molécula. Independiente del tamaño de la molécula, ésta producirá el acortamiento de los tiempos T2, y en las moléculas ultra pequeñas también puede visualizarse un acortamiento de los tiempos de relajación T1.

MC Tejido Específicos

- MC SRE
 - Partículas superparamagnéticas T2: SRE
 - Basados en óxido de hierro
 - Se incorpora a SRE por fagocitosis
 - Células de Kupffer
 - Bazo
 - Linfonodos
 - Médula ósea
 - Partículas pequeñas ⇒ Vida media: 5 min
 - Partículas ultrapequeñas ⇒ Vida media: 3 hrs
 - Hierro luego pasa al pool fisiológico ⇒ Metabolismo



Figura 13: Medios de contraste específicos superparamagneticos

Diferenciaremos entre dos tipos de partículas: las pequeñas o SPIOS y las ultrapequeñas o USPIOS. Ambas producen acortamiento del T2, pero como se mencionó anteriormente, los USPIOS también tendrán influencia sobre el T1.

Cuando hablamos de medios de contraste tejido–específicos no sólo nos referimos a los medios de contraste T1 (cuyo blanco son los hepatocitos), sino que también a los dirigidos específicamente al sistema retículo endotelial compuesto por macrófagos hepáticos y esplénicos, así como dirigidos a los linfonodos y a la médula ósea. Todos estos órganos son el blanco de los medios de contraste destinados al SRE.

Todas las partículas superparamagnéticas, tanto las pequeñas como las grandes, se incorporarán al SRE, y en la actualidad, todas están basadas en el ión Fe^{+3} , que corresponde a óxido de hierro (hierro reducido) en estado coloidal.

El tamaño de la partícula se relaciona con su vida media, la que es mayor en las partículas ultrapequeñas (vida media de tres horas). Por este motivo, en algunos centros españoles de resonancia magnética, en una mañana se citan a la misma hora a todos los pacientes que serán sometidos a exploraciones abdominales utilizando medios de contraste específicos superparamagnéticos. Todos los pacientes son inyectados con este medio de contraste al mismo tiempo, y posteriormente pasan al resonador para adquirir sus imágenes hepáticas. Esta estrategia permite optimizar el rendimiento de los viales del medio de contraste a utilizar, los cuales tienen un elevado costo económico. Las dosis utilizadas son muy pequeñas.

El hierro en estado libre también es tóxico. Las partículas pequeñas y ultrapequeñas tienen tamaños del orden de pocos nanómetros, por lo que no es posible someterlas a un proceso de quelación. Sin embargo, todas ellas están revestidas por una cubierta biocompatible – habitualmente dextrán o carbomer – el cual aísla el hierro para que no se comporte como un ión libre.

Una vez que el hierro abandona el SRE, pasa a formar parte del pool fisiológico, para luego ser eliminado a través de las sales biliares, excretándose a través de las deposiciones.

Los SPIOs varían en un rango de tamaño mayor a los 50 nm de diámetro, mientras que los USPIOs tienen un diámetro menor de 50 nm. El tamaño, además de relacionarse con la vida media, condiciona la distribución de las partículas. Como los SPIOs son más grandes, son captados principalmente por los macrófagos, incluidos mediante fagocitosis. Los USPIOs son captados tanto por los macrófagos como por los linfonodos ([Figura 14](#))

- **Diferencias en tamaño**
 - Condiciona biodistribución
 - SPIO: Macrófagos
 - USPIO: Macrófagos + Linfonodos
- **Hierro libre es tóxico**

> 50 nm
SPIO *Superparamagnetic iron oxide*

< 50 nm
USPIO *Ultrasmall superparamagnetic iron oxide*

Rodeadas de cubierta biocompatible

Figura 14: Medios de contraste específicos superparamagnéticos

Los medios de contraste más comunes basados en hierro, utilizados principalmente en Europa, y en menor medida en Estados Unidos, se muestran en la [Figura 15](#). Cabe señalar que ninguno de estos productos se encuentra actualmente disponible en nuestro país, debido principalmente a su alto costo económico. El vial de Resovist cuesta aproximadamente 250 euros.

Agente	AMI-25	SHU-555A	AMI-227
N. comercial	Endorem®	Resovist®	Sinerem®
Tamaño	80 - 160	60	20
Cubierta	Dextrano	Carboxi-dextrano	Dextrano
T. Vida Media en Sangre	8 min.	10 min.	200 min.
Captación	SRE rápido	SRE rápido	SRE, ganglio lento
Aplicación	Infusión	Infusión	Infusión

Figura 15: Características más importantes de las principales marcas comerciales de medios de contraste específicos superparamagnéticos. Podemos ver que el medio de contraste más pequeño es el único que puede ser captado por los linfonodos, además de los macrófagos.

En la [Figura 16](#), podemos apreciar el mecanismo de contraste de los medios de contraste superparamagnéticos.

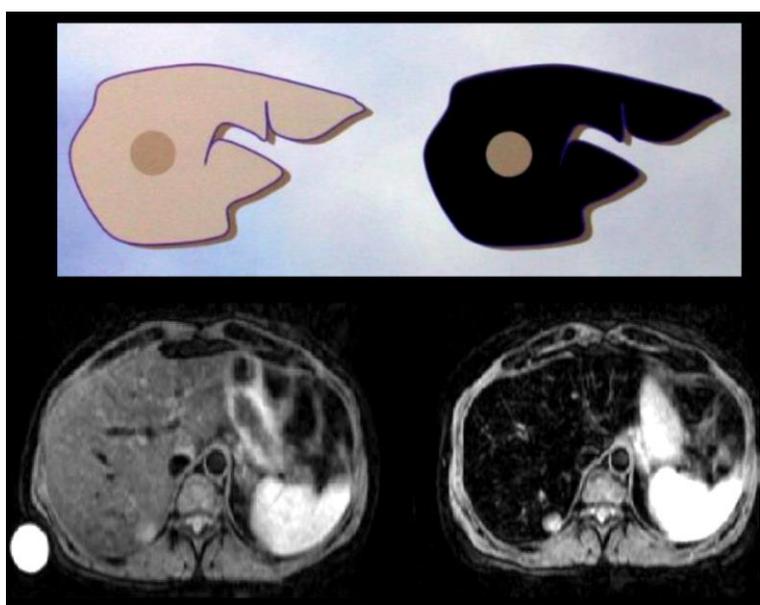


Figura 16: Mecanismo de contraste de los medios de contraste específicos superparamagnéticos

En la [Figura 16](#) vemos el mecanismo de contraste de los medios de contraste específicos superparamagnéticos. Hay que recordar que, al utilizar estos medios de contraste, las secuencias a utilizar deben estar potenciadas en T2, o en T2*. En la imagen superior vemos un esquema que muestra la señal hepática antes y después de administrar un medio de contraste específico. Después de administrar este medio de contraste, el parénquima hepático normal, por poseer SRE, captará las partículas ferrosas, por lo que caerá su señal. Toda lesión que no capte este medio de contraste

no contendrá tejido hepático con macrófagos. En esta condición podemos clasificar a los hepatocarcinomas. Si en vez de administrar medio de contraste superparamagnético, hubiéramos inyectado medio de contraste paramagnético a un hígado portador de un hepatocarcinoma, habrían captado tanto el hígado como el hepatocarcinoma, por lo que es más fácil que se hubiera enmascarado, mientras que con el contraste negativo la probabilidad de detectarlo correctamente es mayor.

Cuando se administran partículas ultrapequeñas, sabemos que también habrá captación en los linfonodos, además de los macrófagos. En los linfonodos normales se producirá caída de la señal, mientras que en los patológicos su señal permanecerá alta.

En forma general, al utilizar SPIOs, para optimizar el contraste en una molécula con vida media relativamente corta, se ejecutan secuencias GRE que potencian en T2*. Al utilizar USPIOs, debido a su larga vida media, se pueden ejecutar secuencias T2 TSE, con lo que la calidad de la imagen se verá favorecida respecto a la obtenida al utilizar secuencias potenciadas en T2*.

Precauciones y efectos adversos de los medios de contraste basados en Gadolinio

Fibrosis Nefrogénica Sistémica

En el año 2000, Shawn Cowper publica en la revista Lancet un reporte de 15 casos de pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, que presentaron un cuadro similar al Escleromixedema. El primer caso de su reporte había ocurrido sólo tres años antes, en el año 1997. El cuadro clínico presentado por los pacientes difería de un Escleromixedema típico, por lo que creyó estar en presencia de una nueva entidad patológica. Las diferencias entre un Escleromixedema típico y la cohorte de pacientes publicada por Cowper, son descritas en la [Figura 17](#).

¿Una nueva entidad?	
Escleromixedema <ul style="list-style-type: none"> – Lesiones de piel engrosada – Compromiso facial – Asociación con paraproteinemia – Lagunas de mucina – Infiltración de células plasmáticas 	Cohorte de Cowper <ul style="list-style-type: none"> – Lesiones de piel engrosada – Sin compromiso facial – Ausencia de paraproteinemia – Ausencia de lagunas de mucina – Sin células plasmáticas
Dermopatía nefrogénica fibrosa Fibrosis sistémica de la diálisis Fibrosis nefrogénica sistémica	

Figura 17: Diferencias entre un Escleromixedema típico y la cohorte de Cowper

En la [figura 17](#) se pueden apreciar las diferencias entre ambos cuadros. Lo único similar entre ellos es el tipo de lesiones descritas en la piel. Por esta razón se determinó que los pacientes de Cowper eran portadores de una nueva entidad clínica, la que se denominó Dermopatía Nefrogénica Fibrosa, por estar asociada a pacientes nefrópatas en diálisis. Su nombre fue cambiando según los nuevos hallazgos descritos por otros investigadores, hasta tomar el nombre definitivo de Fibrosis Nefrogénica Sistémica (FNS o NSF). El nombre definitivo fue adoptado debido al reporte de casos de FNS no sólo en pacientes sometidos a diálisis, sino que también en pacientes con insuficiencia renal en etapa IV por lo que se dedujo que este cuadro se asocia más bien a la insuficiencia renal que a la diálisis.

Epidemiológicamente, la FNS tiene una relación entre hombres y mujeres de 1:1. El rango de edad de los pacientes afectados va desde los ocho a los 87 años, con una edad promedio de 46.4 años. Por esta razón, el cuadro ha demostrado no tener predilección por edad, ni por sexo.

No se han reportado casos de FNS en pacientes con función renal normal. Todos los casos reportados en el mundo se presentaron en pacientes en diálisis, o con daño renal casi requirientes de ésta. La causa exacta de porqué se produce este cuadro clínico aún no está absolutamente clara. Llama la atención la rápida progresión de los síntomas, los cuales pueden aparecer y consolidarse en un periodo que varía entre 3 y 4 semanas. A pesar de que este cuadro se caracteriza por la presencia de compromiso cutáneo, también se ha reportado el compromiso de otros tejidos y órganos, tales como corazón, pulmón, diafragma y músculo estriado, entre otros. La mortalidad asociada a esta enfermedad ocurre en el 5% de los pacientes afectados. Incluso en la actualidad no se ha reportado la existencia de una terapia consistentemente efectiva, aunque se ha observado que la reposición de la función renal normal, evita, y en algunos casos incluso ha revertido, la presencia este cuadro.

Características clínicas

- Papulas/placas endurecidas
 - Prurito, ardor
- Simétricas
- Envolvimiento de tronco y extremidades
- Bordes ameboidales
- Restricción gradual del rango de movimientos



Figura 18: Características clínicas de la FNS

Las características del cuadro clínico se encuentran resumidas en la [Figura 18](#). Cabe señalar que no se han reportado lesiones en la cara. El mayor compromiso se encuentra a nivel de la piel de las extremidades, principalmente entre la muñeca y el codo, en la extremidad superior; y entre el tobillo y la rodilla, en la extremidad inferior. La presentación de las lesiones varía entre pápulas y placas endurecidas, hasta piel con la apariencia de "piel de naranja".

A pesar de que el cuadro fue descrito a partir del año 1997, hasta ese momento se desconocía el verdadero factor etiológico involucrado en la génesis de esta enfermedad. Debido a que las lesiones presentadas por pacientes tenían un gran componente fibroso, se atribuyó la producción de fibras colágenas a un fibroblasto descubierto el año 1994. Este fibroblasto, a diferencia de los comunes, se encuentra en la circulación, y no en el tejido conectivo. Estos fibroblastos reciben el nombre de *Alitofibroblastos*, aunque también son conocidos como "fibrocitos viajeros". En estricto rigor, estas células no son fibroblastos, sino que son una subpoblación de leucocitos, con función de fibrocitos, que al parecer se involucran en mecanismos de reparación tisular en determinadas condiciones.

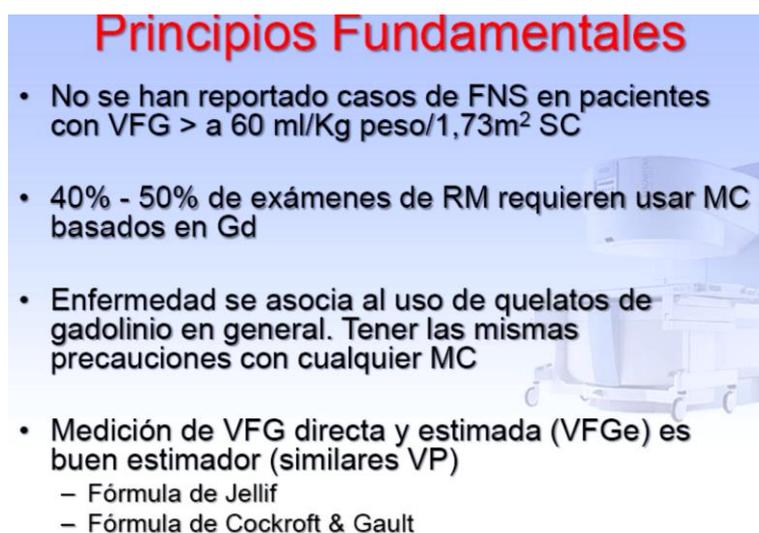
Entonces, se conocía a la población susceptible, el cuadro clínico y la probable célula efectora, pero el verdadero causante aún era desconocido.

Posteriormente se reportó que los pacientes que sufrieron FNS, tenían en común la exposición en una o más oportunidades, a los medios de contraste basados en gadolinio, y tener algún nivel de noxa sistémica (cirugía, grandes quemados, shock, haber estado en una unidad de cuidados intensivos, sepsis, etc.) El factor etiológico pareció haber sido descubierto: El Gadolinio.

Al analizar al gadolinio como factor etiológico, se descubrió que sobre el 70% de los casos ocurrieron tras la administración del medio de contraste Omniscan, mientras que el 30% restante ocurrió tras la administración de otras marcas de medio de contraste basado en gadolinio. En la actualidad, los casos van en aumento. En Chile ya se han reportado seis casos.

Al analizar la mayor incidencia de este cuadro en pacientes que fueron expuestos a Omniscan, se observó que la estabilidad de su molécula lineal era menor que la de los otros medios de contraste. En los pacientes con daño renal avanzado, las moléculas de medio de contraste basado en gadolinio permanecen durante más tiempo en circulación, dando más posibilidades de que puedan transmetilarse. Una vez ocurrida la hidrólisis entre el ión Gd^{+3} y su ligando, el ión difunde al compartimento intersticial del tejido celular subcutáneo, depositándose en éste. El depósito de gadolinio se comprobó fehacientemente recién en el año 2007, a través de biopsia de piel de pacientes portadores de FNS, analizada mediante espectroscopía de rayos X, que evidenció la presencia de gadolinio libre en el tejido celular subcutáneo. El gadolinio libre, debido a su toxicidad en el tejido celular subcutáneo, constituye un estímulo quimiotáctico que atrae a los alitofibroblastos, los cuales producen excesivas cantidades de fibras colágenas, con el fin de aislar las moléculas de gadolinio libre. Este hecho constituye la patogenia del cuadro. En la actualidad ya se han propuesto modelos bastante acertados, sobre la ruta celular en la génesis de la fibrosis. Muchos autores reportan que una disminución en la producción endógena de eritropoyetina está involucrada en el mecanismo de fibrosis subcutánea. Esta razón se argumenta para afirmar que no basta con tener una depuración de la sangre mediante diálisis para eliminar el gadolinio en circulación, con el fin de evitar el desarrollo del cuadro clínico, sino que al parecer es necesario tener una función renal normal, con producción endógena de EPO. No se ha reportado que la administración exógena de EPO, como ocurre durante la diálisis, minimice o evite la posibilidad de que se desarrolle el cuadro de FNS.

Toda la evidencia apunta a que la diálisis, en cualquiera de sus esquemas y en cualquier frecuencia, incluso si es realizada lo más precoz posible, no ha sido efectiva para evitar el desarrollo de la FNS. Esto obligó a desarrollar los principios fundamentales que asocian este cuadro clínico, con la administración de medios de contraste basados en gadolinio. Estos principios se resumen en la [Figura 19](#).



Principios Fundamentales

- No se han reportado casos de FNS en pacientes con VFG > a 60 ml/Kg peso/1,73m² SC
- 40% - 50% de exámenes de RM requieren usar MC basados en Gd
- Enfermedad se asocia al uso de quelatos de gadolinio en general. Tener las mismas precauciones con cualquier MC
- Medición de VFG directa y estimada (VFGe) es buen estimador (similares VP)
 - Fórmula de Jellif
 - Fórmula de Cockroft & Gault

Figura 19: Principios fundamentales respecto a la administración de gadolinio y la

función renal

Los principios fundamentales parten con la afirmación de que hasta el momento no se han reportado casos de FNS en personas con función renal normal, es decir, con una velocidad de filtración glomerular (VFG) mayor a 60ml/min/Kg peso/1.73m² de superficie corporal. Se afirma también que a pesar de que los contrastes basados en gadolinio no son nefrotóxicos, es absolutamente claro que el cuadro se asocia a la administración de estos contrastes en pacientes con una función renal muy disminuida. Por esta razón, la administración de cualquier medio de contraste basado en gadolinio, de cualquier marca, no importando la naturaleza ni la forma de la molécula, está absolutamente contraindicada en pacientes con enfermedad renal etapa IV. Además, los principios fundamentales establecen que el uso de una VFG estimada (VFGe) - que es mucho más fácil de obtener, ya que se calcula a partir de la creatinemia asociada a otros datos del paciente (edad, peso, talla, sexo, raza) - es tan eficiente como el uso de una VFG directa. Prácticamente todas las fórmulas de cálculo de VFG actualmente disponibles, son buenas predictoras del estado de la función renal de un paciente.

Derivado de estos principios fundamentales, actualmente se ha incorporado el concepto de realizar un screening de función renal en población susceptible antes de realizarse un examen de resonancia magnética que puede requerir la administración de medio de contraste basado en gadolinio. Este tamizaje de función renal se debe ejecutar en los siguientes pacientes:

- Pacientes con antecedente de enfermedad renal o severa, personal o familiar.
- Pacientes que han sufrido infecciones urinarias y renales a repetición
- Pacientes mayores de 60 años, portadores de diabetes e hipertensión arterial
- Todo paciente mayor de 65 años de edad. Este parámetro está en revisión, ya que no se ha establecido categóricamente un límite de edad al cual es esperable una disminución notable en la función renal por debajo de los valores críticos aceptados para administrar medios de contraste basados en gadolinio en forma segura.

Según los principios fundamentales, el riesgo de un paciente de padecer FNS puede estimarse en base a su índice de función renal. Este índice clasifica los pacientes en cinco categorías, de acuerdo a su velocidad de filtración glomerular. En la [Figura 20](#) se visualiza esta clasificación.

Índice de función renal	
Índice ERC	Valor VFG (ml/min/1.73m ² Sup. corporal)
ERC Etapa 1	VFG > 90 ml/min/1.73m ²
ERC Etapa 2	VFG 60 - 90 ml/min/1.73m ²
ERC Etapa 3	VFG 30 - 60 ml/min/1.73m ²
ERC Etapa 4	VFG 15 - 30 ml/min/1.73m ²
ERC Etapa 5	VFG < 15 ml/min/1.73m ²

Figura 20: Índice de función renal en categorías dependientes de la VFG

Establecidas estas categorías, se puede estimar el riesgo de un paciente de padecer FNS. Los pacientes con alto riesgo son aquellos con ERC en etapas 4 y 5, especialmente los que están en diálisis (tanto hemodiálisis como peritoneodiálisis). Una situación especial se establece en los pacientes que tienen una función renal reducida, y que han recibido o están en espera de un trasplante hepático. Los pacientes con riesgo moderado-bajo son aquellos con ERC en etapa 3. En esta categoría se incluyen los niños, especialmente los menores de un año -debido a su función renal inmadura- y las embarazadas. El riesgo, tanto alto como bajo, no se verá aumentado si concomitantemente, el paciente tiene antecedentes de alergia a medicamentos, usa hipoglicemiantes, o tiene patologías de base que disminuyen la función renal normal (por ejemplo, mieloma múltiple)

Para evitar el riesgo de exposición a los medios de contraste basados en gadolinio de pacientes susceptibles, también debe pesquisarse la presencia de otros factores que pueden disminuir la función renal, llegando incluso a causar insuficiencia renal. El riesgo renal indirecto está aumentado en los pacientes portadores de un síndrome hepatorenal, en los pacientes que han tenido un trasplante hepático, durante el periodo peri-trasplante; y en aquellos pacientes que tienen el antecedente de haber padecido alguna patología que cursa con fenómenos pro inflamatorios. Entre estas patologías se encuentran la trombosis y las vasculitis, el antecedente de haber sufrido una cirugía mayor, haber padecido una infección sistémica, haber recibido quimioterapia nefrotóxica, ser un gran quemado, y la presencia de una insuficiencia cardiaca congestiva.

Reacciones adversas

En términos generales, los medios de contraste basados en gadolinio son extremadamente bien tolerados. Se considera, para la aplicación segura de estos medios de contraste, que las reacciones adversas no se asocian al uso de ningún

agente en particular. Los medios de contraste basados en gadolinio no inducen nefropatía mediada por medio de contraste, lo que sí ocurre con los medios de contraste yodados, lo que los transforma en medios de contraste sumamente seguros para su uso clínico. Desde la aparición en el mercado de los medios de contraste basados en gadolinio (en el año 1981), sólo se ha reportado un caso fatal, rigurosamente atribuido al uso de medios de contraste basados en gadolinio, lo que reafirma la idea de que estos medios de contraste son extremadamente seguros para su utilización clínica, siempre y cuando se seleccionen en forma adecuada los pacientes que serán expuestos a ellos.

Los efectos adversos a los medios de contraste basados en gadolinio, como se dijo antes, son extremadamente raros. Su frecuencia varía entre un 0,07% y un 2,4%, según algunos meta análisis extranjeros. Una serie reporta una incidencia de 171 casos en 100.000 administraciones. Lo destacable es que todas las series coinciden en que la posibilidad de presentar un evento adverso es hasta ocho veces mayor en pacientes que ya han tenido una reacción previa a los medios de contraste basados en gadolinio.

Los eventos adversos relacionados con la administración de medios de contraste basados en gadolinio se pueden agrupar en cuatro categorías: las reacciones leves no alérgicas, reacciones leves que asemejan alergia, reacciones moderadas que asemejan alergia y las reacciones anafilactoideas con riesgo vital.

1. Reacciones leves no alérgicas

- Náuseas y vómitos
- Cefalea, mareos
- Extravasaciones
- Reacciones locales en el sitio de inyección
 - Iónicos presentan mayor incidencia
- La mayoría (96% - 98%)
- No requieren tratamiento
- No clara asociación a hipersensibilidad a contrastes yodados
- Habitualmente son inmediatas tras la administración

Figura 21: Reacciones leves no alérgicas a los medios de contraste

Según la [Figura 21](#), las reacciones leves no alérgicas a los medios de contraste basados en gadolinio son las más frecuentes de las reacciones adversas a los medios de contraste. Entre un 96% y 98% del total de reacción adversas registradas corresponden a este tipo de acciones. Su espectro de síntomas va desde las reacciones locales en el sitio inyección, a las náuseas y vómitos, cefalea y mareos. Dentro de esta categoría también se incluyen las extravasaciones. Estas reacciones habitualmente se presentan casi inmediatamente tras la administración endovenosa, y no requieren de tratamiento. Algunas series han reportado que los pacientes que

presentan hipersensibilidad a los medios de contraste yodados tienen un riesgo aumentado de presentar reacciones leves no alérgicas asociadas a la administración de medio de contraste basados en gadolinio, sin embargo, esta asociación no es en lo absoluto categórica.

2. Reacciones leves que asemejan alergia

- Raras (0,004% a 0,7%)
- Eritema difuso
- Rash cutáneo
- Urticaria
- Disconfort mayor en el sitio de punción
 - Dolor, calor, adormecimiento, sensación de parestesias
- Habitualmente son inmediatas tras la administración
- Manejo con Difenhidramina y Betametasona EV

Figura 22: Reacciones leves que asemejan alergia

Según la [Figura 22](#), las reacciones adversas leves que asemejan alergia son muy poco frecuentes (entre un 0,004% y un 0,7%). Habitualmente se presentan en forma inmediata tras la administración endovenosa del medio de contraste. El espectro de estas reacciones va desde una gran incomodidad en el sitio de punción, hasta síntomas similares a la alergia, tales como eritema difuso, rash cutáneo y urticaria. Algunos autores recomiendan su manejo con difenhidramina 50 mg vía oral, y betametasona administrada por vía endovenosa.

3. Reacciones moderadas que asemejan alergia

- Muy raras (0,001% a 0,01%)
 - Tos y dificultad respiratoria leve
 - Broncoespasmo
 - Urticaria
 - Siempre son inmediatas tras la administración
 - Manejo con Difenhidramina EV, Broncodilatadores, O₂ por bigotera y adición de volumen EV.
 - Premedicación debe incluir Prednisona 30 mg VO (3 dosis, una cada 6 hrs.)
- 

Figura 23: Reacciones moderadas que asemejan alergia

Según la [Figura 23](#), las reacciones moderadas que asemejan alergia, son muy raras (0,001% a un 0,01% de frecuencia). Al igual que las reacciones anteriormente descritas, siempre se presentan en forma inmediata tras la administración endovenosa del medio de contraste. El espectro de síntomas presentes en este tipo de reacciones va desde la urticaria, tos y dificultad respiratoria leve, hasta el broncoespasmo. Siempre requerirán de atención médica, la que debe incluir la administración de antihistamínicos y broncodilatadores, así como oxigenoterapia y adición de volumen endovenoso. Los pacientes que presentan este tipo de reacción tienen un riesgo aumentado de presentar una reacción similar si vuelven a someterse a un examen de resonancia magnética, en el que se requiera administrar medio de contraste basado en gadolinio. Por esta razón, en algunas publicaciones, se recomienda usar una premedicación en base a prednisona.

4. Reacciones anafilactoídeas con riesgo vital

- Muy raras (0,0003% a 0,01%)
 - Serie británica: 5 en 687.000 dosis
 - Serie USA: 55 en 22 millones de dosis
- Dificultad respiratoria grave
- Broncoespasmo severo
- Distress respiratorio – Edema Pulmonar \Rightarrow VMI
- Angioedema
- Siempre son inmediatas tras la administración
- Manejo con Difenhidramina EV, Broncodilatadores, VMI, Épinefrina SC o EV, adición de volumen EV.
- Premedicación debe incluir Prednisona 30 mg VO (3 dosis, una cada 6 hrs.)

Figura 24: Reacciones anafilactoídeas con riesgo vital.

Según la [Figura 24](#), las reacciones anafilactoídeas con riesgo vital son extremadamente raras, ocurriendo con una frecuencia que varía entre un 0,0003% y un 0,01%. Una serie británica y una serie estadounidense, reportan una incidencia muy baja de este tipo de reacciones. Al igual que todos los otros tipos de reacciones, siempre se presentan en forma inmediata tras la administración de medio de contraste basado en gadolinio. Los síntomas presentados en esta reacción siempre se asocian a riesgo vital, ya que el principal compromiso es de tipo respiratorio. Estos síntomas van desde una grave dificultad respiratoria hasta broncoespasmo severo, y distress respiratorio que rápidamente deriva en edema pulmonar, que siempre requiere conectar al paciente a un ventilador mecánico. El manejo médico de estos pacientes siempre es de tipo intensivo. Los pacientes que previamente han sufrido reacciones moderadas que asemejan a alergias, y reacciones anafilactoídeas con riesgo vital, tienen un riesgo aumentado de sufrir este tipo de reacciones tras una nueva administración de medio de contraste basado en gadolinio. Por esta razón, es preferible evaluar otro método diagnóstico alternativo a la resonancia magnética para no exponer a estos pacientes a una situación con riesgo vital. Si esto no fuera posible, todos los pacientes deben premedicarse con prednisona administrada por vía oral.

Administración de Gd durante el embarazo y lactancia

Es una evidencia comprobada el hecho de que el gadolinio libre y los quelatos de gadolinio atraviesan la barrera placentaria. Existen algunos estudios limitados, que están basados en el seguimiento de pacientes, a las que se les administró accidentalmente medio de contraste basado en gadolinio cuando estaban embarazadas, sin tener conocimiento de este embarazo. También existe un reporte, debido a la administración accidental de medio de contraste basado en gadolinio, en

una mujer embarazada con un feto vivo de 20 semanas. En este caso se evidenció la presencia de gadolinio en la vejiga del feto, 11 minutos después de la administración endovenosa del medio de contraste a su madre, hecho que terminó por demostrar el paso de la molécula del medio de contraste basado en gadolinio a través de la barrera placentaria.

Se ha planteado un circuito de circulación del medio de contraste desde la placenta hacia la circulación fetal. Posteriormente el feto elimina el medio de contraste por excreción renal, pasando al líquido amniótico. La molécula de medio de contraste basado en gadolinio en el líquido amniótico es deglutida por el feto, absorbida por el intestino, y de este modo vuelve a la circulación fetal, repitiéndose el ciclo. Como se desconoce cómo es el clearance de gadolinio desde el líquido amniótico, y como es su mecanismo, algunos investigadores han planteado que este circuito podría aumentar el riesgo de transmetilación del quelato de gadolinio, lo que podría ocasionar una FNS fetal. Este cuadro clínico hasta el momento no ha sido reportado. Otros autores refutan la existencia de este circuito placentario de circulación del gadolinio, indicando que incluso en caso de administración accidental de medio de contraste basado en gadolinio, no existe riesgo de que ocurra una FNS fetal.

Otra evidencia reportada, que asocia al gadolinio y los quelatos de gadolinio con el embarazo, ha mostrado que éstos no tienen efecto teratogénico sobre el embrión. Existe un estudio de cohorte accidental, realizado en Estados Unidos, que no muestra mutagénesis ni teratogénesis atribuible a los medios de contraste basados en gadolinio durante el primer trimestre de embarazo. Siendo éste un tema delicado, la administración de medios de contraste basados en gadolinio no está regulada en ningún país.

Por todas estas razones, existen recomendaciones en relación a la administración de medios de contraste basados en gadolinio en pacientes embarazadas, las que se resumen en la [Figura 25](#). Durante el embarazo, el gadolinio no debe ser inyectado en forma rutinaria. De ser posible, los estudios de resonancia magnética que requieran la administración de medios de contraste basados en gadolinio deben dilatarse hasta después del nacimiento. Al realizar exámenes de resonancia magnética en embarazadas, éstos nunca deben realizarse durante el primer trimestre de embarazo y, si es necesario realizarlos, se deben intentar todas las técnicas que permitan elaborar un diagnóstico, evitando siempre la inyección de medio de contraste. El costo y beneficio de la realización de una resonancia magnética con administración de medios de contraste basados en gadolinio debe ser evaluado, solicitando el consentimiento informado a la paciente. En publicaciones que abordan esta problemática, se sugiere que esta información sea suministrada a la paciente por su médico tratante y un médico radiólogo. De administrarse el medio de contraste, con el consentimiento de la embarazada, la dosis a administrar debe ser la menor posible.

Recomendaciones Embarazo

- No inyectar rutinariamente el Gd
- Dilatar los estudios hasta después del nacimiento
- Realizar estudios y secuencias complementarias sin administrar Gd
- Evaluar costo/beneficio
 - Dosis no mayor a 0.2 ml/Kg.
- Consentimiento informado Radiólogo – Tratante - Paciente

Figura 25: Recomendaciones durante el embarazo

La administración de medios de contraste basados en gadolinio durante la lactancia no está contraindicada. La evidencia indica que el gadolinio, y los quelatos de gadolinio, son excretados por la leche. La excreción comienza cinco minutos después de la administración endovenosa de medio de contraste. 24 horas después de administrado el medio de contraste por vía endovenosa, la dosis excretada corresponde a un 0,04% de la dosis original.

Otra evidencia indica que un lactante que ingiere quelatos de gadolinio absorbe menos del 1% de la dosis máxima recomendada a lactantes.

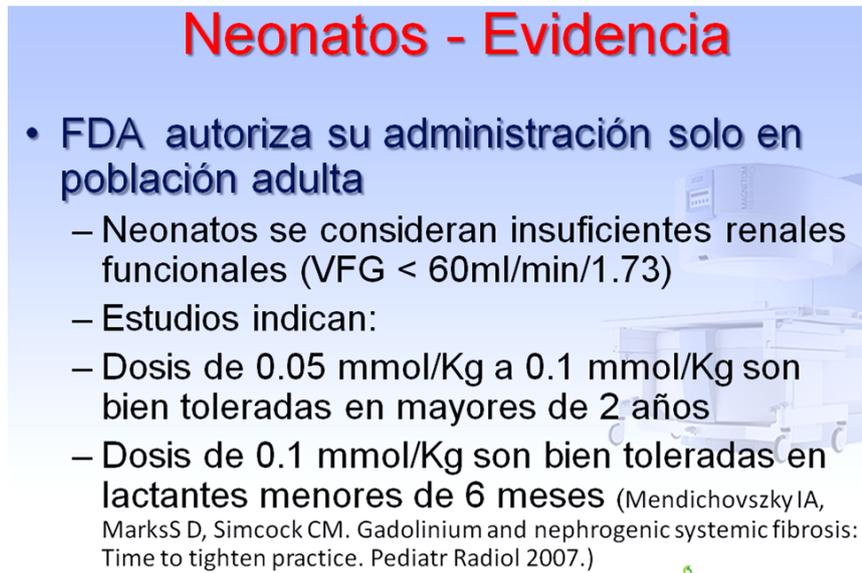
De acuerdo a las evidencias anteriormente descritas, no es necesario suspender la lactancia cuando la madre nodriza es sometida a exámenes de resonancia magnética que requieran la administración endovenosa de medios de contraste basados en gadolinio. Para tranquilidad de la madre, se puede sugerir que se guarde un margen de seguridad de entre 12 y 24 horas post administración de medio de contraste, en que la lactancia sea suspendida.

Administración de Gd en neonatos y menores de un año

Tanto la FDA como la ESUR, autorizan la administración de medios de contraste basados en gadolinio exclusivamente en población adulta.

Los neonatos son considerados insuficientes renales funcionales, con un índice de función renal igual a un ERC Etapa 3. Existen estudios de tolerancia a los medios de contraste basados en gadolinio en niños pequeños y neonatos. Todos estos

estudios se realizaron en casos en que tanto la realización de un examen de resonancia magnética, como la administración de medios de contraste, eran perentorias. En la [Figura 26](#), se pueden apreciar las dosis reportadas, y las condiciones de edad de los pacientes, sometidos a la administración endovenosa de medios de contraste basados en gadolinio.



Neonatos - Evidencia

- **FDA autoriza su administración solo en población adulta**
 - Neonatos se consideran insuficientes renales funcionales (VFG < 60ml/min/1.73)
 - Estudios indican:
 - Dosis de 0.05 mmol/Kg a 0.1 mmol/Kg son bien toleradas en mayores de 2 años
 - Dosis de 0.1 mmol/Kg son bien toleradas en lactantes menores de 6 meses (Mendichovszky IA, Marks S D, Simcock CM. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: Time to tighten practice. *Pediatr Radiol* 2007.)

Figura 26: Evidencia relacionada con la administración de gadolinio en neonatos

De acuerdo a la evidencia, es prudente evitar la administración de gadolinio en neonatos y niños pequeños. En muchos casos se ve que en estos pacientes la ecografía tiene un muy alto rendimiento. El uso de medios de contraste basados en gadolinio, en esta población, se debe hacer sólo tras la evaluación cuidadosa de cada caso, que no excluye que ésta sea autorizada por los padres, a través de un consentimiento informado gestionado por el médico tratante, quien previamente evaluó los costos y beneficios de realizar esta exploración. La dosis de medio de contraste debe ser la mínima posible (0,05 mmol/kg)