

RETOS PARA ENTENDER LA RELEVANCIA DEL DEPÓSITO DE GADOLINIO TRAS SU ADMINISTRACIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA

CHALLENGES IN UNDERSTANDING THE RELEVANCE OF GADOLINIUM DEPOSITION FOLLOWING ITS ADMINISTRATION IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Laura Frontera Valero¹; Alice Hodgert¹; David Castro Vidal¹; Marina Bellido Padilla¹; Javier Pardo Maiza¹; María Manuela Centelles-Oria¹; Jose Luis Poveda Andrés¹; Luis Martí-Bonmatí¹

1. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Palabras clave:

Gadolinio;
Neurotoxicidad;
Retención;
Depósito.

Keywords:

Gadolinium;
Neurotoxicity;
Retention;
Deposition.

Resumen

El uso en resonancia magnética de medios de contraste basados en gadolinio es primordial para mejorar la capacidad diagnóstica general de esta prueba diagnóstica. Existen en el mercado distintos compuestos con diferentes características químicas, farmacocinéticas y de seguridad. Desde hace años se conoce que pueden no ser completamente inocuos. Su seguridad general ha preocupado por la toxicidad potencial de su depósito, dado que la fisiopatología de su retención es compleja y se asoció en las primeras descripciones a un síndrome fibrótico generalizado. Con los contrastes actuales en el mercado, se conoce que el gadolinio se retiene en el organismo en muy pequeñas proporciones, incluso en pacientes con función renal normal, observándose trazas atómicas de depósitos de gadolinio en áreas del SNC, como el núcleo dentado y el globo pálido, y en otros órganos, como el hueso y la piel. Ninguna de estas trazas se ha asociado a sintomatología clínica. Sin embargo, para prevenir los efectos a largo plazo derivados de su retención, se recomienda el uso de medios de contraste macrocíclicos de mayor estabilidad y la limitación de las exposiciones múltiples. En la actualidad y con estas medidas, las formulaciones comerciales y su posología son muy seguras para el paciente. En esta revisión se analizarán las peculiaridades del estudio de la retención de gadolinio, sus efectos clínicos y las medidas establecidas para hacer más seguro este medio de contraste de RM. La evidencia actual confirma que los microdepósitos de gadolinio en el cerebro y en otros tejidos son residuales y que se producen con todos los compuestos disponibles. Hasta la fecha, estos microdepósitos no se han vinculado con ninguna implicación clínica, evidenciando que los contrastes disponibles actualmente presentan un excelente perfil de seguridad.

Abstract

The use of gadolinium-based contrast agents in magnetic resonance imaging is essential for enhancing the overall diagnostic capability of this imaging modality. Various compounds are available on the market, each with distinct chemical, pharmacokinetic, and safety characteristics. It has been known for years that these agents may not be entirely harmless. Concerns have been raised about their overall safety due to the potential toxicity associated with their deposition, as the pathophysiology of their retention is complex and was initially linked to a generalized fibrotic syndrome. With the contrast agents currently on the market, it is known that gadolinium is retained in the body in very small amounts, even in patients with normal renal function. Atomic traces of gadolinium deposits have been observed in areas of the central nervous system (CNS), such as the dentate nucleus and globus pallidus, as well as in other organs, such as bone and skin. None of these traces have been associated with clinical symptoms. However, to prevent long-term effects from its retention, the use of more stable macrocyclic contrast agents and limiting multiple exposures are recommended. Currently, with these measures in place, commercial formulations and their dosages are considered to be very safe for patients. This review will discuss the nuances of gadolinium retention, its clinical effects, and the measures implemented to enhance the safety of this MRI contrast agent. Current evidence confirms that gadolinium microdeposits in the brain and other tissues are minimal and occur with all available compounds. To date, these microdeposits have not been linked to any clinical implications, indicating that the currently available contrast agents have an excellent safety profile.

Autor para la correspondencia

Laura Frontera Valero
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Avenida Fernando Abril Martorell, 106 · 46026 Valencia
Tlf.: +34 692 305 073 | E-Mail:frontera_lau@gva.es

INTRODUCCIÓN

Los medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) son un pilar fundamental para aumentar la calidad y precisión diagnóstica de numerosos estudios de resonancia magnética (RM). El uso diagnóstico de estos contrastes paramagnéticos basados en gadolinio (Gd) se aprobó en la práctica clínica durante la década de 1980 y han tenido, por lo general, un perfil de seguridad muy alto. En general, estos contrastes se distribuyen tras su inyección intravenosa por el compartimento intravascular durante un tiempo relacionado con la velocidad de administración y volumen de inyección. En esta primera fase puede evaluarse el sistema arterial y la perfusión tisular. Posteriormente el contraste atraviesa la pared de los capilares y se distribuye al compartimento intersticial extracelular, maximizando en general la detectabilidad de lesiones. Tras esta fase, la práctica totalidad del contraste vuelve al sistema de retorno venoso y se elimina por vía renal en un plazo de días. Aunque la mayoría de los contrastes comerciales se excretan por filtración glomerular, existen los contrastes de excreción parcial hepatobiliar, que utilizan la vía biliar en una proporción variable tras su incorporación también al interior del hepatocito. A estos últimos se les conoce como medios de contraste hepatobiliares (1, 2, 3, 4, 5, 6).

En general, todos los medios de contraste tienen un perfil de seguridad alto, aunque ya desde hace décadas se demostró la presencia residual de trazas de gadolinio en el cuerpo humano tras su administración en pacientes, incluso con una función renal adecuada, desafiando así las presunciones sobre su inocuidad. Además, hubo pacientes que presentaron cambios importantes de fibrosis en tejidos e incluso desarrollaron una entidad que se denominó fibrosis sistémica nefrogénica (1, 2).

Esta forma clínica yatrogénica propició extensos estudios, particularmente en lo que respecta a la retención y depósito de gadolinio en el cerebro y en otros tejidos corporales (1). Esas publicaciones hicieron que la Agencia Europea del Medicamento retirara diversos MCBG, manteniéndose en la actualidad solo los de estructura macrocíclica por su gran perfil de seguridad y los de eliminación hepatobiliar por su claro balance riesgo-beneficio (2). Desde este cambio se están publicando estudios que están demostrando la inocuidad de los contrastes aprobados en la actualidad, haciendo hincapié en las características químicas y farmacocinéticas que diferencian los diversos tipos de MCBG comercializados y que condicionan su interacción con el organismo.

El objetivo de esta revisión es evaluar mediante una revisión sistemática narrativa el conocimiento actual sobre los depósitos de gadolinio en diversos tejidos, principalmente el cerebro, resaltando los mecanismos de depósito, su localización preferente, y su detección por imagen. Asimismo, se revisarán los potenciales efectos neurológicos secundarios relevantes para evaluar su seguridad a corto y largo plazo.

REVISIÓN SISTEMÁTICA NARRATIVA

Se ha realizado una revisión de la literatura mediante búsquedas en bases de datos como PubMed y Embase, recogiendo los artículos publicados desde 01/01/2018 hasta agosto de 2024 con las palabras clave “depósito” “gadolinio” y “humanos”. Se han priorizado aquellas publicaciones con mayor nivel de evidencia científica y con fecha de publicación más reciente, y se han revisado sitios web de organismos reguladores como la *European Medical Agency* (EMA) y la *USA Food and Drug Administration* (FDA), y profesionales como la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).

CARACTERÍSTICAS DEL GADOLINIO COMO MEDIO DE CONTRASTE

El Gd es un metal pesado de tierras raras, que hoy en día constituye el agente de contraste empleado en la adquisición de imágenes de RM. Se trata de un material paramagnético, con siete electrones desapareados, que es la mayor cantidad de espines de electrones desapareados posible para un átomo (4, 7). Estos electrones modifican el comportamiento de los protones de agua próximos, lo que produce un acortamiento del tiempo de relajación T1 de los vóxeles de los tejidos en los que está presente el contraste, produciendo así un aumento de la señal (“contraste positivo”) en las secuencias potenciadas en T1 en RM (1, 4, 7).

Su principal utilidad es mejorar la sensibilidad y especificidad de esta modalidad de imagen para detectar y caracterizar lesiones y anomalías, alterando las propiedades intrínsecas de los tejidos. Entre sus indicaciones, destacan pues la detección y tipificación de las lesiones focales en los órganos parenquimatosos, la visualización del sistema vascular y sus anomalías, y el cálculo de parámetros de perfusión mediante análisis de la modificación de la señal en el tiempo (8).

En general, y si excluimos de este análisis a los medios de contraste de excreción parcial biliar, los contrastes empleados en RM son compuestos de distribución extracelular inespecífica. Se administran por vía intravenosa, distribuyéndose rápidamente por el espacio intravascular e intersticial extracelular. Finalmente, estos MCBG se excretan por la vía renal (3), aunque ahora sabemos que el hueso y otros tejidos pueden actuar como un reservorio de pequeñas trazas de gadolinio, lo que contribuye a una fase secundaria y muy retardada de su eliminación (2, 9).

Los iones de Gd en su forma libre son altamente tóxicos, por lo que deben administrarse conjugados a un quelante. Este ligando orgánico previene la liberación de Gd in vivo y su interferencia con los canales de calcio de los tejidos. De esta manera, se consigue reducir su toxicidad y biotransformación, evitando los efectos secundarios derivados

del ion de Gd libre (1, 2, 10, 11). Dependiendo de la estructura del quelante, los MCBG disponibles actualmente en el mercado en España se clasifican en agentes lineales (DTPA) o macrocíclicos (DOTA) (Fig. 1).

tato), la unión del ion metálico es directa y se produce en cierta medida la liberación del Gd^{3+} libre; mientras que en los MCBG macrocíclicos (como el gadobutrol, gadoteridol y gadoterato) debe producirse una catalización

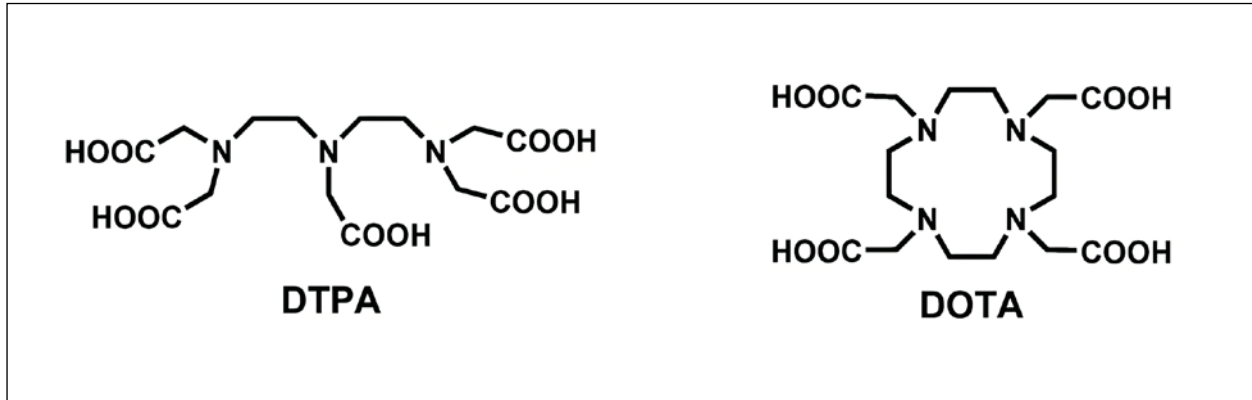


Figura 1. Estructura química de los ligandos utilizados como quelantes. Estructura lineal y estructura macrocíclica.

Por otro lado, según la carga, se dividen en iónicos o no-iónicos (Tabla 1). Estas características son importantes ya que definen el perfil de seguridad de cada MCBG, dado que los complejos de cadena abierta se disocian más rápidamente que los macrocíclicos por un mecanismo conocido como transmetalación, siendo catalizados en un entorno ácido junto con iones metálicos endógenos (Zn^{2+} o Ca^{2+}) y ligandos (fosfato o carbonato) (12). Posteriormente, se puede quedar unido a estos ligandos, a proteínas o carbohidratos, o formar compuestos inorgánicos insolubles (Fig. 2) (13). En el caso de los contrastes lineales (como la gadodiamida y gadopente-

ácida que disocia el Gd^{3+} antes de que el ion metálico competidor pueda unirse, estabilizando la molécula (14). Esta menor estabilidad cinética de los complejos lineales contribuye a una mayor retención tisular indeseada; sobre todo en situaciones en las que esté dificultada la eliminación del medio de contraste, como en la insuficiencia renal (10). Asimismo, los ligandos iónicos son más estables que los no iónicos, debido a que los primeros poseen grupos carboxilo y están cargados negativamente, lo que favorece una unión más fuerte al Gd^{3+} (8). Es por ello que el mayor perfil de seguridad está asociado a los MCBG que sean macrocíclicos e iónicos.

Tabla 1. Diferentes compuestos de medios de contraste basados en gadolinio según su estructura y carga

COMPUESTOS DE ALTA ESTABILIDAD		ESTABILIDAD INTERMEDIA	COMPUESTOS DE BAJA ESTABILIDAD
MACROCÍCLICOS IÓNICOS	MACROCÍCLICOS NO IÓNICOS	LINEALES IÓNICOS	LINEALES NO IÓNICOS
Gadoterato de meglumina (Dotarem®)	Gadobutrol (Gadovist®)	Gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®)	Gadodiamida (Omniscan®)
	Gadoteridol (ProHance®)	Gadobenato de dimeglumina (MultiHance®)	Gadoversetamida (OptiMark®)
		Gadoxetato de disodio (Primovist®)	
		Gadofosveset (Vasovist®)	

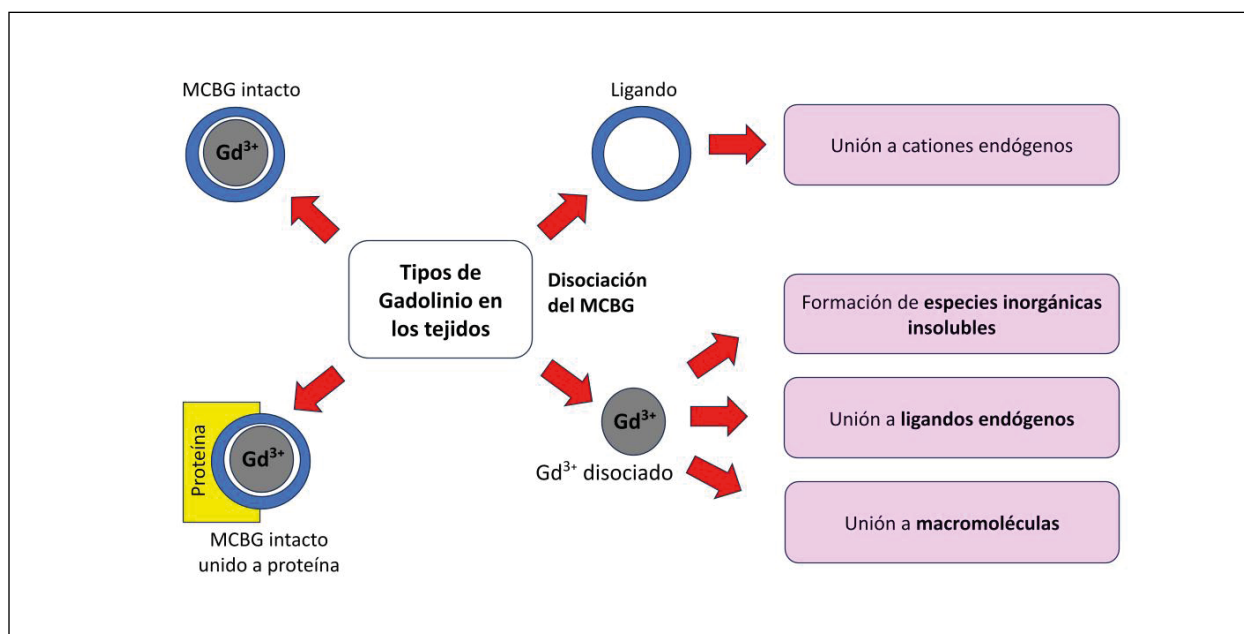


Figura 2. Disociación del MCBG y formación de diferentes compuestos con el Gd^{3+} libre.

DEPÓSITO Y RETENCIÓN DEL GADOLINIO EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A pesar de que en las publicaciones sobre el tema frecuentemente se emplean los términos “depósito” y “retención” de manera indistinta, es importante resaltar sus matices. El depósito de una sustancia, en nuestro caso del Gd en los tejidos, bien libre o formando compuestos, hace referencia a su acúmulo permanente sin que exista ninguna forma de eliminación del elemento. Por otro lado, la retención de Gd alude a la presencia del metal en el cuerpo durante un tiempo variable, pero siendo eliminado finalmente con el paso del tiempo (10).

Estudios recientes han mostrado que el Gd puede depositarse, incluso cuando se encuentra conjugado a un quelante, en varios tejidos corporales (4, 15), principalmente en el cerebro, hígado, riñones, hueso y piel. Entre los posibles mecanismos que podrían estar implicados en este proceso cabe destacar los siguientes (16, 17):

- **Desquelación:** aunque el Gd se administra como quelato con un ligando orgánico para prevenir su toxicidad, bajo ciertas condiciones como cambios en el pH o en presencia de iones metálicos competitivos, puede liberarse de su ligando. Este proceso de desquelación que da como resultado Gd en su forma libre, es localmente tóxico cuando se deposita.
- **Barrera hematoencefálica (BHE):** la BHE protege al cerebro de sustancias potencialmente dañinas circulantes por la sangre. Se ha observado que el Gd puede acumularse en el cerebro incluso con una BHE íntegra. Se sugiere que la entrada al sistema nervioso central (SNC)

ocurre a través de estructuras que no están bien protegidas por la BHE, como el plexo coroideo, o incluso por sistemas de transporte permeables al Gd (8, 15).

- **Sistema glinfático:** está involucrado en el movimiento de fluidos cerebroespinales a través de los espacios perivasculares de las arterias corticales penetrantes y vainas perineurales. Esta vía podría facilitar el transporte y la acumulación de Gd en el SNC.
- **Matriz extracelular:** un informe reciente de Do et al. (12) plantea la posibilidad de que la unión de MCBG macrocíclicos a proteínas del colágeno extracelular explique su depósito tisular.
- **Vía relacionada con el calcio (Ca^{2+}):** estudios con contrastes basados en manganeso han mostrado depósitos de este metal en ganglios basales del SNC, debido a que desplaza el Ca^{2+} de su unión a canales iónicos de la membrana celular. Este hecho abre la posibilidad de que la inhibición de enzimas calcio-dependientes producida por el Gd esté implicada en el depósito cerebral focal (18).

Una vez en el cerebro, el Gd puede permanecer debido a interacciones con proteínas locales o depositándose en áreas donde los flujos de lavado extracelulares sean más lentos. La primera notificación acerca del depósito cerebral de Gd fue reportada en 2014 por Kanda et al (19), y desde entonces ha habido un número creciente de publicaciones que han tratado de investigar en mayor profundidad estos hallazgos, incidiendo en los diferentes perfiles de seguridad de los MCBG a pesar de su depósito. Asimismo, a pesar de que casi todos los tipos de MCBG se depositan en una

pequeña cantidad en el SNC, los agentes lineales exhiben un mayor depósito comparado con los agentes macrocíclicos (2, 4, 8, 20) particularmente si se asocian a quelantes más débiles como la gadodiamida o el gadopentetato de dimeglumina (8, 21).

La retención de Gd se ha demostrado característicamente en estructuras concretas como el núcleo dentado y globo pálido, aunque también ocurre en otras áreas del cerebro como el putamen, el núcleo caudado, la sustancia blanca cerebral y la protuberancia (Fig. 3) (1, 5, 8). Los ganglios basales están asociados al control de la postura y de los movimientos voluntarios, lo que ha suscitado preocupaciones ante el posible compromiso de estas funciones por los depósitos de Gd, que podrían manifestarse con trastornos del movimiento extrapiramidales hipocinéticos, como en la enfermedad de Parkinson. En modelos animales sí que se han descrito efectos negativos como ataxia, mioclonías o cambios conductuales tras la administración continuada de MCBG (22). Sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado ningún caso de la aparición de estos síntomas en pacientes con depósitos de Gd confirmados en imágenes de RM (9, 23).

La presencia de Gd en estas localizaciones se ha confirmado mediante estudios histológicos, observándose con preparaciones de hematoxilina-eosina como depósitos esferoides perivasculariales de tinción oscura, aunque no estaban acompañados de ningún proceso fibrótico asociado ni de tejido conectivo adyacente (5,

24). En RM, el depósito de Gd se observa en las imágenes potenciadas en T1 obtenidas sin contraste en el momento de la adquisición como focos de hiperintensidad de señal, de predominio perivascular, en el núcleo dentado cerebeloso y globo pálido en relación con la protuberancia y tálamo, respectivamente (ratio dentado-protuberancia y pálido-tálamo). No obstante, hay que tener en cuenta que existen factores de confusión que aumentan la señal en las imágenes potenciadas en T1, como por ejemplo trastornos metabólicos, alimentación parenteral, encefalopatía hipóxico-isquémica o el depósito de otros metales distintos al Gd (22).

Existe una relación de señal y depósito que es dosis-dependiente, observándose un mayor depósito del metal y de señal en RM en los pacientes expuestos a una dosis acumulativa más alta de MCBG, como es el caso de pacientes con esclerosis múltiple (EM) o tumores cerebrales que requieren controles de RM con múltiples exposiciones al Gd (8). Pese a ello, investigaciones recientes ponen de manifiesto que este mayor acúmulo en pacientes con EM no está asociado a síntomas motores ni a empeoramiento de la función cognitiva global (25). Cabe destacar además que en esta correlación dosis-depósito no influyen factores predisponentes como la función renal disminuida ni las alteraciones existentes en la barrera hematoencefálica (26).

A pesar de la amplia evidencia de la retención de Gd en diferentes tejidos y pese a que se han administrado millones de dosis de MCBG anualmente,

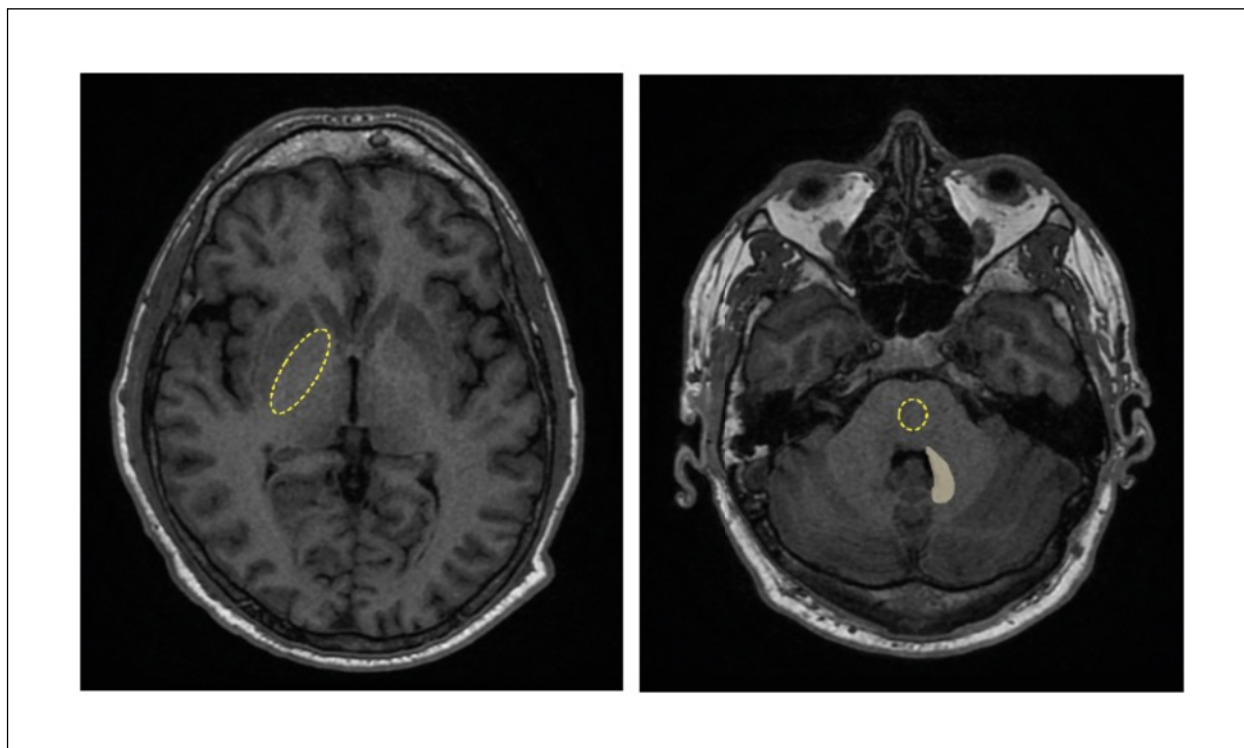


Figura 3. Localizaciones típicas, globo pálido, núcleo dentado y protuberancia, de las hiperintensidades en imágenes potenciadas en T1 de RM, indicativas del depósito de gadolinio

no se ha notificado que estos depósitos en el SNC estén asociados con síntomas clínicos específicos, a corto ni medio plazo (8, 27). Si bien es cierto que el desconocimiento de los potenciales efectos de estos hallazgos a más largo plazo promueve un continuo seguimiento e investigación, con el fin de evaluar definitivamente su seguridad y analizar una posible neurotoxicidad aún no descubierta (28). Asimismo, es aconsejable realizar un seguimiento más estrecho en pacientes que pueden tener un riesgo mayor, como los pacientes pediátricos, mujeres embarazadas y aquellos con patologías inflamatorias subyacentes (29).

GUÍAS Y RECOMENDACIONES EMITIDAS EN LA ACTUALIDAD

Hasta la fecha, la única complicación potencialmente mortal y bien establecida en relación con ciertos MCBG es la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN). Se trata de una entidad descubierta en 1997, publicándose en 2006 su asociación con la exposición de pacientes de riesgo a MCBG lineales. La FSN consiste en un trastorno fibrosante progresivo, que se desarrolla exclusivamente en el contexto de una insuficiencia renal grave aguda o crónica, alcanzando un riesgo máximo en pacientes con un filtrado glomerular $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Los pacientes afectados frecuentemente experimentan dolor, debilidad muscular y caquexia, provocando una discapacidad significativa, e incluso la muerte (30). La incidencia de la FSN ha disminuido drásticamente desde 2007 con la implementación de las nuevas normas de uso de los MCBG en poblaciones vulnerables y la mayor conciencia del riesgo de complicaciones. A pesar de la práctica desaparición de esta entidad, todavía se notifican casos esporádicos de pacientes con potencial desarrollo de una FSN (31).

Ante la alerta del depósito del Gd en el cerebro y otros tejidos, se han emitido varias recomendaciones basadas en guías de sociedades internacionales de radiología (9) y recomendaciones de agencias reguladoras, como la FDA (32) y la EMA (33):

- Deben usarse preferentemente los MCBG macrocíclicos. Estos productos presentan una mayor estabilidad química y menor propensión a liberar iones de gadolinio, lo que reduce la posible toxicidad.
- Debe minimizarse el número de exposiciones. Dado que la retención aumenta con el número de dosis de MCBG administrados, se recomienda limitar su uso a situaciones en las que el beneficio diagnóstico sea claro y justificable, especialmente en poblaciones más vulnerables como los niños o los pacientes que requieran múltiples controles evolutivos. Nunca debe excederse la dosis ajustada al peso del paciente recomendada en el prospecto.

- Debe evaluarse la función renal. Aunque la retención de gadolinio se documenta incluso en pacientes con una función renal normal, la cuantificación del filtrado glomerular sigue siendo necesaria antes de la administración de MCBG para minimizar el riesgo de FSN y otros posibles efectos adversos asociados a la insuficiencia renal.
- Educación y consentimiento informado. Debe informarse a los pacientes, familiares y médicos peticionarios sobre la posibilidad de depósito y retención de Gd, y discutir alternativas de diagnóstico sin uso de MCBG cuando sea posible. Además, debe proporcionarse una hoja de consentimiento que incluya información sobre esta retención del contraste.
- Reporte y seguimiento de los efectos adversos. Debe fomentarse la comunicación de cualquier efecto adverso potencialmente relacionado con MCBG a los sistemas de vigilancia post-comercialización para mejorar la comprensión de los riesgos asociados y adaptar las recomendaciones de uso en consecuencia. También deben revisarse periódicamente las publicaciones para adoptar nuevas medidas consensuadas si fuera necesario.

En base a estas recomendaciones, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) decidió en 2017 suspender la autorización del uso general de todos los medios de contraste lineales, manteniendo la indicación restringida del gadoxetato y gadobenate únicamente para la adquisición de imágenes de RM hepática, y del gadopentetato para su uso intraarticular. Estas medidas están siendo aplicadas actualmente en todos los países de la Unión Europea (22).

En definitiva, las organizaciones de salud y las sociedades radiológicas, ante la evidencia de la retención del metal tras múltiples administraciones, han tenido el reto de investigar y comprender estos descubrimientos para determinar posibles cambios en la práctica diaria. Persiguen el objetivo de equilibrar los beneficios diagnósticos de los MCBG con los riesgos potenciales relacionados con el depósito y/o retención de gadolinio, promoviendo y priorizando así la seguridad del paciente. Un ejemplo de protocolo a seguir ante una petición de una prueba de imagen de resonancia magnética con contraste de un paciente sería el siguiente:

- Evaluación Inicial del Paciente: ¿El paciente requiere una RM con contraste? ¿Hay alternativas de diagnóstico igual de rentables pero sin emplear MCBG?
- Revisión de la Historia Médica: Evaluar la función renal. Historial de exposiciones previas a MCBG.
- Consentimiento Informado. Informar sobre la recomendación del uso de MCBG y sus

potenciales riesgos asociados. Discutir la posibilidad de retención de gadolinio en el consentimiento informado.

- Administración del MCBG: Ajustar la dosis según peso y función renal. Minimizar el número de dosis repetidas.
- Monitorización Post-administración: Observar signos de reacciones adversas inmediatas y precoces. Reportar los efectos adversos a sistemas de farmacovigilancia.
- Revisión y Ajuste de Protocolos: Actualizar prácticas basadas en nuevas evidencias. Educación continua del personal sanitario sobre MCBG.

CONCLUSIÓN

Los medios de contraste basados en gadolinio son un pilar fundamental en el proceso de adquisición de imágenes de resonancia magnética en la actualidad. Su uso, cada vez creciente, ha sido en los últimos años el objeto de estudio en numerosas investigaciones, que han contribuido significativamente al entendimiento de su comportamiento y seguridad en el cuerpo humano.

La evidencia actual confirma la existencia de escasos depósitos de gadolinio en el cerebro y en otros tejidos corporales que se producen con todos los tipos de contraste disponibles. A pesar de las inquietudes sobre los posibles efectos crónicos de su depósito, hasta la fecha, no se dispone de ningún estudio que establezca un vínculo entre estos depósitos del metal con implicaciones clínicas de relevancia. Por ello, los radiólogos deben educar y tranquilizar al personal sanitario y pacientes, incidiendo en su excelente perfil de seguridad.

Desde que se notificaron hace 10 años los depósitos de gadolinio, se ha realizado un estrecho seguimiento de los mismos y se recalca la necesidad de seguir con esta vigilancia con el objetivo de finalmente concluir si el gadolinio se deposita de forma permanente, o si se elimina de manera gradual con el paso de los años, en cuyo caso se referirá a la retención del gadolinio.

Con este seguimiento a largo plazo también se esclarecerá la necesidad o no de definir una nueva entidad diagnóstica de *“enfermedad por depósito de gadolinio”*.

Gracias a la extensa experiencia del empleo de gadolinio y a la amplia comprensión farmacodinámica del mismo, se ha logrado adoptar una actitud proactiva, promoviendo el uso de protocolos que minimizan la toxicidad del metal. De esta manera, se consigue concluir que los beneficios diagnósticos del empleo de MCBG superan ampliamente cualquier riesgo potencial.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vymazal J, Rulseh AM. MRI contrast agents and retention in the brain: Review of contemporary knowledge and recommendations for the future. *Insights Imaging*. 2024; 15(1): 179.
2. Bendszus M, Laghi A, Munuera J, Tanenbaum LN, Taouli B, Thoeny HC. MRI gadolinium-based contrast media: Meeting radiological, clinical, and environmental needs. *J Magn Reson Imaging*. 2024; 60(5): 1774-1785.
3. Davies J, Siebenhandl-Wolff P, Tranquart F et al. Gadolinium: Pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. *Arch Toxicol*. 2022; 96: 403-429.
4. Starekova J, Pirasteh A, Reeder SB. Update on gadolinium-based contrast agent safety, from the <i>AJR</i> special series on contrast media. *AJR. Am J Roentgenol*. 2024; 223(3): e2330036.
5. Martí-Bonmatí L, Martí-Bonmatí E. Retention of gadolinium compounds used in magnetic resonance imaging: a critical review and the recommendations of regulatory agencies. *Radiologia*. 2017; 59(6): 469-477.
6. Neri E, Bali MA, Ba-Ssalamah A et al. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. *Eur Radiol*. 2016; 26(4): 921-931.
7. Guo BJ, Yang ZL, Zhang LJ. Gadolinium deposition in brain: Current scientific evidence and future perspectives. *Front Mol Neurosci*. 2018; 11: 335.
8. Iyad N, Ahmad MS, Alkhatib SG, Hjouj M. Gadolinium contrast agents: Challenges and opportunities of a multidisciplinary approach: Literature review. *Eur J Radiol Open*. 2023; 11: 100503.
9. Noda SM, Oztek MA, Stanescu AL, Maloney E, Shaw DWW, Iyer RS. Gadolinium retention: Should pediatric radiologists be concerned, and how to frame conversations with families. *Pediatr Radiol*. 2022; 52(2): 345-353.
10. Lenkinski RE. Gadolinium deposition and retention in the brain: Should we be concerned? *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019; 1(3): e190104.
11. Martí-Bonmatí L, Martí-Bonmatí E. Retention of gadolinium compounds used in magnetic resonance imaging: A critical review and the recommendations of regulatory agencies. *Radiol*. 2017;29110904.
12. Do QN, Lenkinski RE, Tircso G, Kovacs Z. How the chemical properties of GBCAs influence their safety profiles in vivo. *Molecules*. 2022; 27(1): 58.

13. Le Fur M, Caravan P. The biological fate of gadolinium-based MRI contrast agents: a call to action for bioinorganic chemists. *Metallomics*. 2019; 11(2): 240-254.
14. Rudnick MR, Wahba IM, Leonberg-Yoo AK, Miskulin D, Litt HI. Risks and options with gadolinium-based contrast agents in patients with CKD: a review. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77(4): 517-528.
15. Van der Molen AJ, Quattrocchi CC, Mallio CA, Dekkers IA. Ten years of gadolinium retention and deposition: ESMRMB-GREC looks backward and forward. *Eur Radiol*. 2024; 34: 600-611.
16. Choi JW, Moon WJ. Gadolinium deposition in the brain: Current updates. *Korean J Radiol*. 2019; 20(1): 134-147.
17. Rasschaert M, Weller RO, Schroeder JA, Brochhausen C, Idée JM. Retention of gadolinium in brain parenchyma: Pathways for speciation, access, and distribution: a critical review. *Invest Radiol*. 2020; 55(5): 273-284.
18. Jynge P, Skjold AM, Falkmer U et al. MnDPDP: Contrast agent for imaging and protection of viable tissue. *Contrast Media Mol Imaging*. 2020; 2020: 3262835.
19. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. 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; 270(3): 834-841.
20. Chen JW. Does brain gadolinium deposition have clinical consequence? Lessons from animal studies. *Radiology*. 2021; 301(2): 417-419.
21. Quattrocchi CC, Ramalho J, van der Molen AJ et al. Standardized assessment of the signal intensity increase on unenhanced T1-weighted images in the brain: the European Gadolinium Retention Evaluation Consortium(GREC) Task Force position statement. *Eur Radiol*. 2019; 29: 3959-3967.
22. Daldrop-Link HE, Theruvath AJ, Rashidi A et al. How to stop using gadolinium chelates for magnetic resonance imaging: Clinical-translational experiences with ferumoxytol. *Pediatr Radiol*. 2022; 52: 354-366.
23. Minaeva O, Hua N, Franz ES et al. Nonhomogeneous gadolinium retention in the cerebral cortex after intravenous administration of gadolinium-based contrast agent in rats and humans. *Radiology*. 2020; 294(2): 377-385.
24. Ray RZ, Eduard M, John HF et al. Histological features of gadolinium deposition in the brain: a case report. *Acta Neuropathol*. 2020; 140(2): 241-244.
25. Scaravilli A, Tranfa M, Pontillo G et al. MR imaging signs of gadolinium retention are not associated with long-term motor and cognitive outcomes in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023; 44(4): 396-402.
26. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities. *Radiology*. 2017; 285(2): 546-554.
27. Iacobellis F, Di Serafino M, Russo C et al. Safe and informed use of gadolinium-based contrast agent in body magnetic resonance imaging: Where we were and where we are. *J Clin Med*. 2024; 13(8): 2193.
28. Quattrocchi CC, van der Molen AJ. Gadolinium retention in the body and brain: Is it time for an international joint research effort? *Radiology*. 2017; 282(1): 12-16.
29. Costa AF, van der Pol CB, Maralani PJ et al. Gadolinium deposition in the brain: a systematic review of existing guidelines and policy statement issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can Assoc Radiol J*. 2018; 69(4): 373-382.
30. Lange S, Mędrzycka-Dąbrowska W, Zorena K et al. Nephrogenic systemic fibrosis as a complication after gadolinium-containing contrast agents: a rapid review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(6): 3000.
31. Davenport MS. Virtual elimination of nephrogenic systemic fibrosis: a medical success story with a small asterisk. *Radiology*. 2019; 292(2): 387-389.
32. U.S. Food and Drug Administration. La FDA advierte que los medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) se depositan en el cuerpo y exige una nueva clase de advertencias [Internet]. FDA; 2023.
33. European Medicines Agency. Gadolinium article 31 referral: EMA's final opinion confirms restrictions on the use of linear gadolinium agents in body scans [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-1-emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans_en.pdf

Si desea citar nuestro artículo:

Frontera Valero L, Hodgert A, Castro Vidal D, Bellido Padilla M, Pardo Maiza J, Centelles-Oria MM, Poveda Andrés JL, Martí-Bonmatí L. Retos para entender la relevancia del depósito de gadolinio tras su administración en resonancia magnética. *An RANM*. 2024;141(03): 266–273. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.rev07
