



**Universidad
Europea**

Grado en ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

**EFFECTOS ADVERSOS DE USO DEL GADOLINIO EN RESONANCIA
MAGNÉTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Presentado por Dña. Natalia Domínguez García

Director: Dr. José Javier González Cervantes

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 Historia | 1 |
| 1.2 Composición | 2 |
| 1.3 La Resonancia Magnética (RM) | 4 |
| 1.4 Tipos de MCBG | 4 |
| 1.4.1 Agentes iónicos | 5 |
| 1.4.2 Agentes no iónicos | 5 |
| 1.5 Uso y Seguridad | 5 |
| 1.6 Administración de MCBG en pediatría | 6 |
| 1.7 Administración de MCBG en el embarazo | 8 |
| 1.8 Efectos adversos del Gd | 9 |
| 1.8.1 Efectos fisiológicos | 9 |
| 1.8.2 Reacciones de tipo alérgico | 9 |
| 1.8.3 Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) | 10 |
| 1.8.4 Depósito de Gd en el cerebro | 11 |
| 2 HIPÓTESIS | 13 |
| 3 OBJETIVOS | 13 |
| 3.1 Objetivo General | 13 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 13 |
| 4 MATERIAL Y MÉTODOS | 14 |
| 4.1 Tipo de diseño | 15 |
| 4.2 Criterios de exclusión | 15 |
| 4.3 Criterios de inclusión | 15 |
| 5 RESULTADOS | 16 |
| 5.1 Revisiones Bibliográficas | 16 |
| 5.2 Estudios prospectivos | 18 |
| 5.3 Estudios retrospectivos | 19 |
| 5.4 Estudios de Cohorte | 19 |
| 5.5 Estudios estadísticos | 20 |
| 5.6 Estudios de casos y controles | 20 |
| 6 DISCUSIÓN | 21 |
| 7 CONCLUSIONES | 25 |
| 8 BIBLIOGRAFÍA | 26 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. MCBG aprobados por la FDA..... | 2 |
| Tabla 2. Marcas de agentes de contraste basados en gadolinio (MCBG) administradas en la población pediátrica general y en recién nacidos (RN) y lactantes <1 año, por respondedores de los Estados Unidos (EE. UU) y por respondedores de hospitales académicos para niños | 7 |
| Tabla 3. Inyección máxima recomendada de medios de contraste (MC) intravenosos (IV)..... | 7 |
| Tabla 4. Clasificación de las reacciones agudas de contraste según el tipo y la gravedad... | 9 |
| Tabla 5: Revisiones Bibliográficas..... | 15 |
| Tabla 6: Estudios prospectivos..... | 17 |
| Tabla 7: Estudios retrospectivos..... | 18 |
| Tabla 8: Estudios de Cohorte..... | 18 |
| Tabla 9: Estudios estadístico..... | 19 |
| Tabla 10: Estudios de casos y controles..... | 19 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Evaluación de la enfermedad cerebral usando QPM antes y después de la inyección del agente de contraste..... | 3 |
| Figura 2. Los dos andamios de ligando estándar utilizados en GBCA clínicamente aprobados. (DTPA y DOTA) | 4 |
| Figura 4. Imágenes ponderadas en T1 precontraste de una niña de 13 años. Una clara hiperintensidad del DN (flechas) es visible después de la 6ª de la RM anterior (b); solo se utilizó un MCBG macrocíclico..... | 12 |
| Figura 3. Diagrama de flujo..... | 14 |

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ACR:** Colegio Americano de Radiología
- ACOG:** Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología
- ASNR:** Sociedad Estadounidense de Neuro-radiología
- Ca²⁺:** Calcio
- COCASEP:** Comités de Calidad y Seguridad del Paciente
- DN:** Núcleos Dentados
- EE. UU:** Estados Unidos
- EMA:** Agencia Europea de Medicamentos
- ESUR:** Sociedad Europea de Radiología Urológica
- FDA:** Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
- FG:** Filtración Glomerular
- FR:** Función renal
- FSN:** Fibrosis Sistémica Nefrogénica
- FWM:** Sustancia Blanca Frontal
- GASF:** Fibrosis Sistémica Asociada al Gadolinio
- Gd:** Gadolinio
- Gd³⁺:** Ion de Gadolinio
- GP:** Globo Pálido
- HTA:** Hipertensión Arterial
- IA:** Intraarterial
- IBCM:** Medios de Contraste Intravenosos a Base de Yodo
- IFGe:** Tasa de Filtración Glomerular
- IM:** Intramuscular
- IR:** Insuficiencia Renal
- IV:** Inyecciones Intravenosas
- MCBG:** Medios de Contraste Basados en Gadolinio
- MC:** Medio de contraste
- MDI:** Inhalador de Dosis Medida
- MRI:** Imágenes por Resonancia Magnética
- PRAC:** Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia
- PRE:** Mejora de la Relajación Paramagnética
- RM:** Resonancia Magnética
- RN:** Recién Nacido
- SERAM:** Sociedad Española de Radiología Medica
- SI:** Intensidad de Señal
- SPR:** Calidad y Seguridad de la Sociedad de Radiología Pediátrica
- T:** Tálamo
- TC:** Tomografía Computarizada

RESUMEN

Introducción:

Desde la introducción del Gadolinio (Gd) al mercado han aparecido diversos problemas que han llevado al ámbito de la radiología a preguntarse si es recomendable la administración de Medios de Contraste Basados en Gadolinio (MCBG), con el tiempo se solucionaban los efectos adversos que iban apareciendo y a su vez se descubrían otros nuevos, dichos efectos son las reacciones del tipo alérgico, la Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) y los depósitos de Gd en el cerebro. El objetivo de esta revisión fue investigar los efectos adversos existentes, las soluciones a dichos efectos adversos y los diferentes tipos de MCBG que aumentan las probabilidades de padecerlos.

Material y métodos:

Se llevaron a cabo búsquedas en las siguientes bases de datos: Academic Search Ultimate, Cinahl, MEDLINE Complete, CINAHL, E-Journals. Se seleccionaron los ensayos y revisiones que estudian el tema, con los criterios de inclusión: desde 2017-2022, solo los artículos con textos completos y publicaciones académicas. Se seleccionaron artículos en inglés o alemán. Para finalizar se incluyeron 35 artículos.

Resultados:

Se han analizado 16 artículos donde los autores coinciden en un aumento significativo de reacciones adversas mediante la administración de MCBG lineales, en dichos artículos se proponen medidas preventivas como una disminución del uso de MCBG lineales y reducir la dosis administrada en cada RM.

Conclusiones:

Los MCBG macrocíclicos se consideran más estables que los MCBG lineales, de ahí, se establece que son más seguros a la hora de realizar la RM con MCBG. La FSN está vinculada con la administración de MCBG, sobre todo en pacientes con una función renal (FR) comprometida. Sin embargo, existen pocos casos en la población pediátrica, a pesar de ello, diferentes asociaciones recomiendan pautas a seguir en la administración de MCBG para evitar el potencial riesgo de sufrir FSN tanto en niños como en adultos. Existe un riesgo de padecer depósitos de Gd en el cerebro, hasta la fecha no se ha demostrado ninguna consecuencia relacionada a esta patología. Sin embargo, se ha determinado que el uso de agentes lineales aumenta las probabilidades de padecerlo.

PALABRAS CLAVE

Resonancia magnética, gadolinio, pediatría, efectos adversos, fibrosis sistémica nefrogénica.

ABSTRACT

Introduction:

Since the introduction of Gadolinium (Gd) to the market, several problems have appeared that have led the field of radiology to wonder if the administration of Gadolinium-Based Contrast Media (GBCA) is recommended, over time the adverse effects that were appearing and in turn new ones were discovered, these effects are allergic-type reactions, Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) and Gd deposits in the brain. The objective of this review was to investigate the existing adverse effects, the solutions to these adverse effects and the different types of GBCA that increase the chances of suffering from them.

Material and methods:

The following databases were searched: Academic Search Ultimate, Cinahl, MEDLINE Complete, CINAHL, E-Journals. The essays and reviews that study the topic were selected, with the inclusion criteria: from 2017-2022, only articles with full texts and academic publications. Articles in English or German were selected. Finally, 35 articles were included.

Results:

16 articles have been analyzed where the authors agree on a significant increase in adverse reactions through the administration of linear GBCA, in these articles preventive measures are proposed such as a decrease in the use of linear GBCA and reducing the dose administered in each RM.

Conclusions:

Macrocyclic GBCAs are considered more stable than linear GBCAs, hence it is established that they are safer when performing MRI with GBCAs. NSF is associated with the administration of GBCA, especially in patients with compromised renal function (RF). However, there are few cases in the pediatric population, despite this, different associations recommend guidelines to follow in the administration of GBCA to avoid the potential risk of suffering NSF both in children and adults. There is a risk of developing Gd deposits in the brain, to date no consequence related to this pathology has been demonstrated. However, it has been determined that the use of linear agents increases the chances of suffering from it.

KEY WORDS

Magnetic resonance imaging, Gadolinium, pediatrics, adverse effects, nephrogenic systemic fibrosis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Historia

Según Rozenfeld y Podberesky ⁽¹⁾ el Gd es un metal pesado descubierto por Jean Charles de Marignac en 1880, el nombre del metal fue dado en honor al químico Johan Gadolin. Según W. Semmler ⁽²⁾ Johan Gadolin fue un investigador y químico finlandés que aisló el óxido de Itrio, de un mineral denominado Iterbit y considerado como un “metal de tierras raras” encontrado por Carl Axel Arrhenius a finales del siglo XIX, posteriormente aparecieron otros metales que también recibieron la denominación de “metales de tierras raras”

Mas adelante los MCBG fueron introducidos por primera vez en 1982 en la reunión anual de la Sociedad Radiológica de Norte America (RSNA). En 1988, el ácido gadopentético se convirtió en el primer MCBG producido, comercialmente, aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). ⁽¹⁾ Un año después, en 1989, por lo que nos dice Bonnemain ⁽³⁾ se comercializo el DOTA-Gd y posteriormente se desarrollaron otros productos similares.

De hecho, durante los primeros 15 años siguientes de su introducción, la RM con contraste se consideró más segura que la tomografía computarizada (TC) para obtener imágenes de niños con insuficiencia renal (IR) debido al riesgo percibido de nefropatía inducida por contraste de yodo. Sin embargo, en 2006 se informó una asociación entre MCBG y la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN). ⁽⁴⁾ Muchas agencias internacionales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Sociedad Europea de Radiología Urológica (ESUR), el Colegio Americano de Radiología (ACR) y la FDA han publicado alertas, precauciones y recomendaciones sobre el uso de MCBG. ⁽⁵⁾ La investigación adicional sobre la asociación de la exposición al Gd y el desarrollo de FSN reveló que casi todos los casos de FSN ocurrieron después de la administración de MCBG lineales en pacientes con IR. Esto condujo a una serie de guías prácticas que limitan el uso de Gb en pacientes con IR, así como a un cambio general hacia el uso de agentes macrocíclicos. Aun así, los MCBG continuaron usándose en pacientes con FR normal sin preocuparse por los efectos adversos. ⁽⁴⁾ Sin embargo en 2014 según nos cuenta Gray et al ⁽⁶⁾ aparecieron cambios de señal en el cerebro correspondientes a depósitos de Gd que se confirmaron con estudios posteriores. Un fenómeno que ocurre en pacientes con una FR normal. A la luz de estos informes, el comité de Calidad y Seguridad de la Sociedad de Radiología Pediátrica (SPR) buscó evaluar el estado actual del uso de MCBG entre los miembros de la sociedad en un esfuerzo por compartir las mejores prácticas y revelar oportunidades potenciales para una mayor investigación. ⁽⁵⁾

La EMA fue más allá al restringir el uso de ciertos MCBG y concluyó que "actualmente no hay evidencia de que la deposición de Gd en el cerebro haya causado algún daño a los pacientes".⁽⁶⁾ La FDA se encargó de restringir el uso de MCBG peligrosos y aprobó unos pocos como se muestra en la (Tabla 1). Todos los MCBG clínicamente aprobados son neutrales o tienen carga negativa y una biodistribución casi idéntica. Los MCBG son generalmente agentes de fluidos extracelulares y se equilibran rápidamente en el espacio extracelular.⁽⁸⁾

Tabla 1: MCBG aprobados por FDA

| Marca | Nombre genérico |
|------------|------------------------------|
| Ablavar | Gadofosveset trisodio |
| Dotarem | Gadoterato de meglumina |
| Eovist | Gadoxetato disodio |
| Gdavist | Gadobutrol |
| Magnevist | Gadopentetato de dimeglumina |
| MultiHance | Gadobenato de dimeglumina |
| Omniscan | Gadodiamida |
| OptiMARK | Inyección de gadoversetamida |
| ProHance | Gadoteridol |

Obtenido de "U.S. Food and Drug Administration" elaborada por "U.S. Food and Drug Administration"⁽⁷⁾

En 2018, se estimó que, desde la aprobación en 1988, se habían administrado más de 460 millones de dosis de Gd en todo el mundo.⁽⁶⁾ Según un estudio prospectivo, transversal, multicéntrico, observacional en pacientes sometidos a RM con contraste realizado por Jakobsen et al⁽⁹⁾ se confirmó que los MCBG se utilizan adecuadamente en Europa para una amplia gama de indicaciones y su buen perfil de seguridad

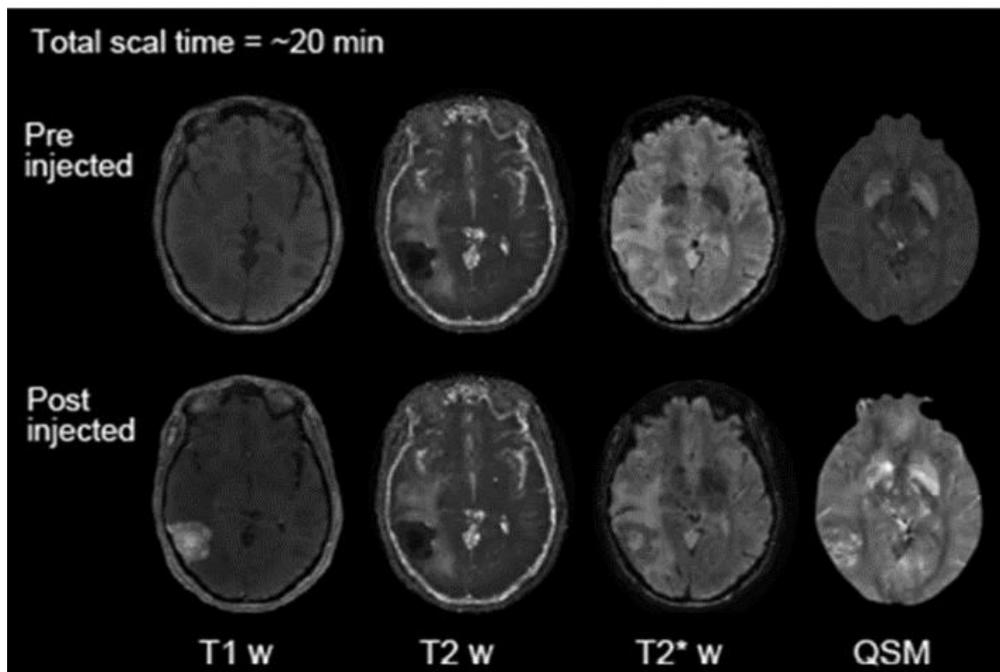
1.2 Composición

Los MCBG se usan ampliamente en la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) para mejorar la diferenciación y caracterización del tejido patológico.⁽¹⁰⁾ Es un elemento con el número atómico 64, perteneciente a un grupo de átomos llamados lantánidos o metales de tierras raras.⁽¹¹⁾ En la naturaleza, los lantánidos no existen en forma pura, sino que se encuentran en minerales de fosfato o carbonato, como samarskita, monacita y bastnaesita. La extracción de estos minerales se realiza principalmente en China, aunque también existen reservas en grandes cantidades en Brasil, Vietnam, Rusia e India, con reservas más pequeñas en los Estados Unidos (EE. UU), Australia, Groenlandia y Tanzania.⁽¹¹⁾

El Gd se trata de un metal pesado altamente paramagnético con siete electrones desapareados, lo que reduce los tiempos de relajación T1 y T2 de los protones cercanos y proporciona la mejora de la señal en la que confían los radiólogos en las imágenes de RM.⁽¹⁾ A

este efecto se le denomina mejora de la relajación paramagnética (PRE) que según Venu et al ⁽¹²⁾ se produce por la presencia de un electrón desapareado provocando una relajación del espín nuclear más rápida, produciendo una mejora en las tasas de relajación del espín nuclear longitudinal, y transversal, esto contribuye a la relajación del agua debido a sus altos momentos magnéticos y cortos tiempos de relajación electrónica. Las relajaciones del agua son un factor determinante para evaluar la eficacia de los MCBG de RM. A menudo, los sistemas paramagnéticos con mayor relajación dan como resultado imágenes con mejor contraste. ⁽¹²⁾ Como se indica en la (Figura 1). La eficacia, conocida como relajación, de un MCBG se mide por su capacidad para transmitir las propiedades paramagnéticas al protón de agua y, por lo tanto, acortar el tiempo de relajación longitudinal (T1) de los protones, lo que a su vez proporciona información anatómica impresionante. ⁽¹⁴⁾

Figura 1: Evaluación de la enfermedad cerebral usando QPM antes y después de la inyección del agente de contraste (AC)



Obtenido de "Quantitative parameter mapping of contrast agent concentration and relaxivity and brain tumor extracellular pH" y elaborado por "Matsumoto. Y et al." ⁽¹³⁾

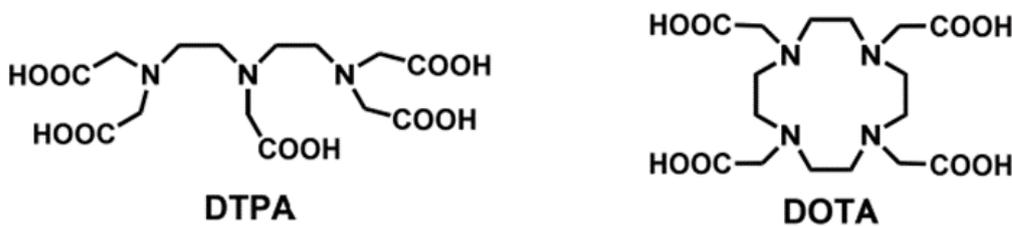
Sin embargo, el Gd también es intrínsecamente tóxico y debe unirse a un agente quelante *in vivo*, lo que limita la disociación del Gd y permite el paso seguro anticipado y la eventual excreción. El Gd tiene un radio iónico similar al del ion de calcio (Ca²⁺) y, por lo tanto, compite en los procesos celulares dependientes del canal de Ca²⁺. ⁽¹⁾

El Gd está encerrado en un ligando para formar un complejo que se espera que permanezca quelado en el cuerpo y se excrete intacto. Todos los ligandos utilizados como componentes de MCBG aprobados se basan en dos quelantes de tipo poliaminocarboxilato octadentado: macrocíclico y lineal. ⁽⁸⁾ Como se indica en la (Figura 2). El ligando/quelato

específico determina el grado de mejora, la carga química, la biodistribución (extracelular, específica de tejido y en sangre), la farmacocinética y la toxicidad. ⁽¹⁾

Al ingresar al cuerpo, los MCBG están expuestos a iones metálicos endógenos, proteínas y aniones biológicamente disponibles, como fosfatos y carbonatos, todos los cuales tienen el potencial de ayudar en la disociación del complejo de Gd. Para minimizar la disociación, los complejos de Gd deben ser cinéticamente inertes bajo esta condición. En humanos sanos, los MCBG tienen una vida media de eliminación de ~90 min. ⁽⁸⁾

Figura 2: Los dos andamios de ligando estándar utilizados en MCBG clínicamente aprobados. (DTPA y DOTA)



Obtenido de "How the Chemical Properties of GBCAs Influence Their Safety Profiles In Vivo" y elaborado por "Do" ⁽⁸⁾

1.3 La Resonancia Magnética (RM)

La RM es una modalidad de imagen polivalente que es en gran medida segura, dada la ausencia de radiación ionizante. ⁽¹⁵⁾ La adquisición de imágenes en RM se basa en someter tejidos biológicos a fuertes campos magnéticos estáticos y variables en el tiempo y explotar las diferencias en la desviación de los protones de hidrógeno del tejido para generar contraste de imagen. ⁽¹⁵⁾

1.4 Tipos de MCBG

Según la estructura y la relajación T1, los MCBG se dividen en tres categorías: relajación estándar lineal, relajación estándar alta lineal y relajación estándar macrocíclica. Los tres factores que se tienen en cuenta al elegirlo para uso clínico incluyen la eficacia (principalmente determinada por la relajación T1), seguridad (depende de la estabilidad del quelato de Gd) y costo. La estabilidad de la unión entre el ion de gadolinio (Gd⁺³) y su quelato determina su seguridad. La estabilidad cinética y, hasta cierto punto, la estabilidad termodinámica, reflejan la velocidad de disociación del Gd. ⁽¹⁶⁾

En general existen tres grupos diferentes de MCBG:

1.4.1. Agentes iónicos:

Levan carga neta y en general poseen mayor osmolaridad, que conlleva, en teoría, un riesgo mayor de dolor o lesión con extravasación, aunque esto rara vez es clínicamente relevante debido a la típicamente pequeña cantidad inyectada en niños. ⁽¹⁾

- Lineal: El Gd³⁺ está unido a un extremo del quelante
- Macrocíclico: Los enlaces múltiples mantienen el Gd³⁺ dentro de un anillo, lo que reduce la probabilidad de disociación con el cuerpo. ⁽¹⁶⁾

La diferencia en cuanto a la estructura de los diferentes tipos de quelante la podemos ver en la (Figura 2) donde el DTPA es lineal y el DOTA es macrocíclico.

1.4.2. Agentes no iónicos:

No disponen de carga neta y en general poseen una osmolalidad más baja a excepción de gadobutrol, que no es iónico, pero al administrarse en una concentración dos veces superior posee una osmolaridad relativamente más alta ⁽¹⁾

Generalmente, los agentes macrocíclicos son más estables que los agentes lineales y los agentes iónicos son más estables que los agentes no iónicos. Se considera que la estabilidad es más alta con agentes iónicos macrocíclicos seguidos de no iónicos macrocíclicos y más baja con iónicos lineales seguidos de no iónicos lineales. ⁽¹⁶⁾

Según nos cuenta Unruh ⁽¹¹⁾ et al los MCBG también se clasifican según su capacidad para aumentar el contraste de la señal, ser estables *in vivo* y mostrar una excreción completa del cuerpo sin tener una retención prolongada. En esta revisión se nombra un estudio donde se evaluó el gadoteridol (MCBG lineal) y se concluyó que su administración intravenosa (IV) da paso a una excreción por filtración glomerular (FG) en los riñones, disponiendo de una efectividad del 94% en 24h.

1.5 Uso y Seguridad

A ningún paciente se le debe administrar agentes de contraste (AC) de RM recetados sin las órdenes de un médico debidamente autorizado. El personal de RM calificado para inyecciones IV puede establecer y atender las líneas de acceso periférico si ha recibido la capacitación requerida específica y ha demostrado y documentado la competencia adecuada en esta área. El personal de RM calificado para inyecciones IV puede administrar MCBG de RM aprobados por la FDA a través de vías IV periféricas como un bolo o una inyección lenta o continua según las indicaciones de un médico del sitio debidamente autorizado.

Prácticas relacionadas con la administración de estos agentes y recomendaciones con respecto al uso de MCBG, reacciones adversas, FSN y el Gd retenido o residual debe seguir el Comité de Drogas y Medios de Contraste de la ACR. ⁽¹⁷⁾

Cada centro o departamento de imágenes debe tener políticas, protocolos y procedimientos escritos con respecto a la administración de medios de contraste (MC) IV. El personal familiarizado con los factores de riesgo de eventos adversos, las contraindicaciones para la administración de MC, la preparación para el examen y las estrategias de premedicación deben realizar una historia clínica adecuada y una evaluación previa al procedimiento. El médico debe revisar la historia clínica y los resultados de laboratorio relevantes antes de la inyección del MC. Todas las instalaciones de imágenes deben tener políticas y procedimientos para identificar a las pacientes embarazadas antes de las imágenes. Antes de la administración del Gd, un radiólogo debidamente capacitado debe evaluar los posibles riesgos para el feto y los beneficios del procedimiento y analizarlos con el paciente y el médico que lo remitió. ⁽¹⁷⁾

1.6 Administración de MCBG en pediatría

Los MCBG se utilizan en aproximadamente el 40 % del número total de exámenes de RM realizados anualmente en niños en los EE. UU ⁽⁴⁾

Ocho MCBG están aprobados por la FDA para su uso en pacientes de dos a 18 años, pero solo tres están aprobados para su uso en niños menores de dos años: gadobutrol, gadoterato de meglumina y gadoxetato disódico. La dosis recomendada para los MCBG es de 0,1 mmol/kg, con la excepción de gadoxetato, que está aprobado para su administración a una dosis de 0,025 mmol/kg. ⁽¹⁾

Los MCBG macrocíclicos son muy estables, se ha observado que dan como resultado una menor retención de Gd que los agentes lineales y, por lo tanto, se prefieren a los agentes lineales. Una excepción es el agente hepatobiliar lineal gadoxetato disódico, que se prefiere para evaluar la patología. ⁽¹⁸⁾ En una encuesta realizada por Blumfield et al ⁽⁵⁾ se especificó es un agente iónico lineal de riesgo medio. En la encuesta realizada se determinó que es el MCBG más utilizado a la hora de realizar imágenes hepatobiliares, aprovechando el hecho de que el 50% se excreta a través del sistema biliar. Los resultados de las encuestas se encuentran en la (Tabla 2). Sin embargo, el gadoteridol y la gadodiamida solo están aprobados para su uso en niños de dos años o más. ⁽¹⁸⁾

Tabla 2: Marcas de MCBG administradas en la población pediátrica general y en recién nacidos y lactantes <1 año, por respondedores de los EE. UU y por respondedores de hospitales académicos para niños.

| Marca | Nombre genérico | GBCA usado | | GBCA usado <1 año | | GBCA usado en los Estados Unidos | | GBCA usados en niños hospitalizados | |
|------------|------------------------------|------------|-------|-------------------|-------|----------------------------------|--------|-------------------------------------|-------|
| | | (n=163) | | (n=158) | | (n=133) | | (n=84) | |
| Eovist | Gadoxetato disodio | 99 | 60,7% | 28 | 17,7% | 93 | 69,9% | 61 | 72,6% |
| Ablavar | Gadofosveset trisodio | 74 | 45,4% | 34 | 21,5% | 70 | 52,6% | 55 | 65,5% |
| Gadovist | Gadobutrol | 63 | 37,7% | 59 | 37,3% | 53 | 39,9% | 31 | 36,9% |
| Magnevist | Gadopentetato de dimeglumina | 56 | 34,4% | 32 | 20,3% | 39 | 29,35% | 25 | 29,8% |
| Multihance | Gadobenato de dimeglumina | 54 | 33,1% | 41 | 26,0% | 47 | 35,3% | 31 | 36,9% |
| Dotarem | Gadoterato de meglumina | 53 | 35,5% | 45 | 28,5% | 42 | 31,6% | 31 | 36,9% |
| Prohance | Gadoteridol | 12 | 7,4% | 7 | 4,4% | 11 | 8,3% | 10 | 11,9% |
| Omniscan | Gadodiamida | 10 | 6,1% | 6 | 3,8% | 3 | 2,3% | 2 | 2,4% |
| Optimark | Gadoversetamida | 3 | 1,8% | 2 | 1,3% | 1 | 0,8% | 1 | 1,2% |

Obtenido de “Survey of gadolinium-based contrast agent utilization among the members of the Society for Pediatric Radiology: a Quality and Safety Committee report” y elaborada por “Blumfield et al”⁽⁵⁾

En una encuesta nombrada por Maloney et al ⁽¹⁹⁾ se especificaron las dosis que inyectaban los radiólogos pediátricos concluyendo que los exámenes de TC y RM en niños suelen oscilar entre 1,0 y 2,0 ml/s, dependiendo del tamaño y peso del paciente y también del calibre del catéter por el que se va a inyectar el contraste. Las dosis que corresponden a cada catéter las encontramos en la (Tabla 3)

Tabla 3: Inyección máxima recomendada de MC IV

| Tasa maxima de inyeccion(mL/s) | Tamaño de cateter (calibre) |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 5.0 | 16-18 |
| 4.0 | 20 |
| 2.5 | 22 |
| 1.0 | 24 |

Obtenido de “Practical administration of intravenous contrast media in children: screening, prophylaxis, administration and treatment of adverse reactions” elaborado por “Maloney et al” ⁽¹⁹⁾

No en todos los estudios de IMR se usan MCBG, según Gale et al ⁽²⁰⁾ podemos encontrar algunos de los estudios donde se requieren:

- Angiografía por RM y venografía
- RM cardíaca
- RM hepato-biliar
- RM del sistema nervioso central (SNC)

El Comité de Calidad y Seguridad al Paciente (COCASEP) sugiere las siguientes medidas para reducir la exposición innecesaria de los niños al Gd. Estas recomendaciones son las opiniones de consenso de los miembros del comité basadas en los resultados de la encuesta que muestran patrones de práctica y cómo estos patrones se comparan con las pautas de la ACR.

- Siempre que sea posible, los estudios pediátricos deben ser protocolizados por radiólogos pediátricos con el conocimiento necesario de las indicaciones y los riesgos potenciales del uso de Gd en niños.
- Para muchas indicaciones clínicas, junto con los estudios realizados con anestesia, se deben revisar las imágenes previas al contraste mientras el paciente está la RM para evaluar la necesidad de Gd.
- Si hay preguntas o inquietudes sobre el protocolo, el radiólogo debe comunicarse directamente con los médicos que solicitan el tratamiento para aclarar la necesidad de Gd, en lugar de cumplir estrictamente con las solicitudes de administración de contraste.
- En niños que han recibido múltiples administraciones de Gd para exámenes de RM de seguimiento, el radiólogo debe evaluar el valor agregado del contraste y explorar la factibilidad de un estudio sin contraste.
- Los agentes macrocíclicos generalmente presentan perfiles de seguridad superiores a los de los agentes lineales y son los preferidos. Si el costo o la disponibilidad impiden su uso, entonces se prefieren los agentes iónicos lineales a los no iónicos lineales.
- Tenga mucho cuidado con los recién nacidos (RN) y los lactantes, ya que aún no se han dilucidado los efectos a largo plazo del depósito de Gd en los tejidos. ⁽⁵⁾

1.7 Administración de MCBG en el embarazo

El Gd se considera un fármaco de categoría C en el embarazo, en 2018, el ACR recomienda que, en mujeres embarazadas, “los MCBG solo deben usarse si su uso se considera crítico y los beneficios potenciales justifican el potencial desconocido riesgo para el feto”. Aunque no hay estudios bien controlados en humanos sobre los efectos de MCBG en el feto. ⁽⁸⁾

En una revisión realizada por Rozenfeld y Podberesky ⁽¹⁾ se especifica que los MCBG son capaces de atravesar la placenta y aparecer en la vejiga urinaria fetal a los 11 min de administrárselos a la madre, y la concentración máxima de Gd en el líquido amniótico a las 19-21 h después de la administración materna. También el ACR y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomiendan que la lactancia “no se interrumpa después de la administración de Gd” porque “un porcentaje muy pequeño de MCBG que se excreta en la leche materna es absorbido por el intestino del bebé”

1. 8 Efectos adversos del Gd

1.8.1 Efectos fisiológicos

De acuerdo con el parámetro de práctica conjunto del ACR y la SPR para el uso de MC IV, el radiólogo u otro médico que supervise la inyección de material de contraste debe tener conocimientos en el reconocimiento y tratamiento de eventos adversos relacionados con la administración de MC, incluidas las reacciones alérgicas agudas. Las reacciones fisiológicas al contraste, que son distintas de las reacciones alérgicas al contraste, pueden ocurrir después de la exposición al contraste IV o intraarterial (IA) o intracavitario (p. ej., dentro del tracto gastrointestinal o genitourinario). ⁽²¹⁾ Son parcialmente predecibles, dependientes de la dosis y relacionadas con las propiedades químicas y osmóticas del MCBG. Los síntomas de las reacciones tóxicas agudas incluyen eritema, sabor metálico en la boca, náuseas, vómitos, fiebre migratoria, sudoración, reacciones vasovagales, hipertensión arterial (HTA) y edema pulmonar agudo. ⁽²²⁾ Como bien se nos indica en la (Tabla 4)

Tabla 4: Clasificación de las reacciones agudas de contraste según el tipo y la gravedad.

| Gravedad | Fisiológico | Alérgico |
|----------|---|--|
| Leve | Nauseas limitadas/vómitos limitados Sofocos/calor/escalofríos transitorios Dolor de cabeza Mareo Ansiedad Gusto alterado HTA leve Reacción vasovagal que se resuelve espontáneamente | Urticaria limitada/prurito Edema cutáneo Picazón/picazón de garganta limitada Congestión nasal/ rinorrea/conjuntivitis Estornudos |
| Moderado | Nauseas/Vómitos prolongados Urgencia Hipertensiva Dolor torácico aislado Reacción vasovagal que requiere tratamiento y responde al tratamiento | Urticaria difusa/prurito Eritema difuso con signos vitales estables Edema facial sin disnea Opresión en la garganta o ronquera sin disnea Sibilancias/broncoespasmo sin o con leve hipoxia |
| Severo | Reacción vasovagal resistente al tratamiento Arritmia Convulsiones/ataques Emergencia Hipertensiva Edema pulmonar | Edema difuso/edema facial con disnea Eritema difuso con hipotensión Edema laríngeo con estridor y/o hipoxia Sibilancias/broncoespasmo con hipoxia significativa Shock anafiláctico (hipotensión y taquicardia) Edema pulmonar |

Obtenido de "Safety of gadoterate meglumine in children younger than 2 years of age" y elaborado por "Farmakis et al" ⁽²³⁾

1.8.2. Reacciones de tipo alérgico

La incidencia de reacciones alérgicas de moderadas a graves a Medios de Contraste Intravenosos a Base de Yodo (IBCM) y MCBG IV en pacientes pediátricos es muy baja, del orden de 0,04 a 0,10 % y 0,02 a 0,03 %. ⁽¹⁹⁾ Es más, en un estudio retrospectivo transversal realizado por Hojreh et al ⁽²⁴⁾ donde se incluyeron 2109 pacientes con contraste en RM, se informaron tan solo 17 eventos de efectos adversos agudos. Por lo que se determinó en un estudio realizado por Farmakis et al ⁽²³⁾ que la incidencia en niños es menor que en los adultos.

Las manifestaciones de la reacción pueden variar de leves a graves. La gran mayoría de las reacciones de tipo alérgico son dermatológicas, incluidas la urticaria y el prurito. Las reacciones anafilactoides son clínicamente indistinguibles de la verdadera anafilaxia. Las reacciones anafilactoides menores incluyen náuseas y vómitos, urticaria y prurito. Las reacciones moderadas también incluyen edema facial, edema laríngeo y broncoespasmo. Las reacciones anafilactoides graves se caracterizan por hipotensión, edema pulmonar, paro respiratorio o cardíaco y convulsiones. Las reacciones anafilactoides graves potencialmente mortales a los MC IV son muy raras, especialmente en niños. Cabe destacar que muchos síntomas de las reacciones fisiológicas son indistinguibles de las reacciones de tipo alérgico, incluidas las náuseas y los vómitos y, en casos extremos poco frecuentes, las convulsiones, el edema pulmonar y el paro cardiopulmonar. ⁽¹⁹⁾ (Tabla 4).

1.8.3. Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN)

La FSN es una enfermedad fibrosante rara que afecta principalmente a la piel y al tejido subcutáneo y puede afectar a otros órganos. La FSN está asociada con la exposición IV a MCBG y es más común en personas con compromiso renal grave. ⁽¹⁹⁾ Si bien la descripción inicial se basó en hallazgos dermatológicos, ahora se sabe que la FSN también afecta a otros sistemas.

Las manifestaciones musculoesqueléticas incluyen debilidad muscular, dolor óseo y afectación articular que causa contracturas y potencialmente progresa a la inmovilidad. El hígado, pulmones, pleura, la esclerótica, la duramadre, el esófago y el corazón también pueden verse afectados, y la fibrosis de los órganos internos podría contribuir a la mortalidad ⁽¹⁸⁾, la fisiopatología de la FSN no se comprende por completo y carece de cura. La presencia de Gd parecía conducir a la fibrosis en el contexto de la disfunción renal, por lo que se ha propuesto cambiar el nombre de FSN a "fibrosis sistémica asociada al gadolinio" (GASF) para reflejar mejor la patogenia de la enfermedad, siendo el término "nefrógeno". ⁽²⁵⁾

FSN se vinculó definitivamente con la administración de algunos MCBG en pacientes con IR. (1, 26-16-20-25) Noda et al ⁽¹⁸⁾ citó en su revisión el descubrimiento de FSN causado por Gd en un grupo de adultos entre 1997 y 2007.

Esta condición fibrosante incurable de la piel, a menudo acompañada de dolor crónico, generalmente surge dentro de las 2 a 10 semanas de la administración de contraste, y se observa con mayor frecuencia en pacientes con IR más grave en el momento de la exposición. Se descubrió que la FSN estaba directamente relacionado con la estabilidad de MCBG. ⁽²⁶⁾

Los MCBG se eliminan principalmente a través de la filtración renal y su tiempo de permanencia se prolonga significativamente en casos de IR. Por ejemplo, se demostró que la vida media de aclaramiento del ácido gadobénico se extiende desde dos horas en pacientes con FR normal, mientras que en pacientes con FG de 31-60 ml/min/1,73 m² se extiende hasta 6,1 ± 3,0 h, y en pacientes con filtración glomerular (FG) de menos o igual 30 ml/min/1,73 m² se extiende a 9,5 ± 3,1 h. Se han observado semividas de eliminación de más de 30 h en casos de

IR grave. ⁽²⁰⁾ Muchos autores enfatizaron que el mayor riesgo obtenido de FSN existe en pacientes con una Tasa de filtración glomerular (IFGe) $<15 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$. ⁽²⁷⁾

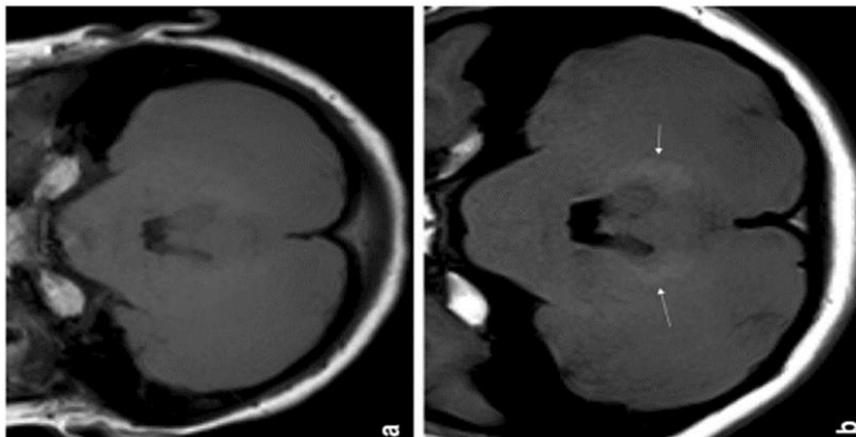
En cuanto a la incidencia de FSN entre la población pediátrica hay pocos casos informados. Esta afirmación la podemos comprobar en una revisión realizada por Rozenfeld y Podberesky ⁽¹⁾ donde identificaron 23 niños con FSN entre 1997 y 2012, ninguno de los cuales tenía menos de seis años, todos tenían IR y seis de los cuales no tenían antecedentes de exposición a MCBG. También, en un estudio realizado por Young et al ⁽²⁶⁾ se identificaron para el análisis un total de 1265 exploraciones realizadas en una cohorte de 698 pacientes pediátricos. Se realizaron con contraste 572 exploraciones, de las cuales el 9% se realizaron cuando se consideró que el paciente tenía IR. Después de un seguimiento durante un tiempo medio de $6,2 \pm 2,4$ años (rango, 1-10 años), no se han diagnosticado casos de FSN después de 52 RM con Gd realizadas en 32 pacientes pediátricos con IR.

Los MCBG exhiben un perfil de eliminación similar en todas las edades, y el peso corporal es el principal determinante de la vida media de eliminación en pacientes de dos años o más que es cuando la función renal todavía está madurando, y los bebés podrían tener un mayor riesgo de toxicidad asociada con MCBG. ⁽²⁰⁾ A pesar de ello en un estudio realizado por Bedoya citado por Maloney et al ⁽¹⁹⁾ se identificó a RN (0 a 30 días de edad) que recibieron la administración de MCBG (n=81) y ninguno mostro evidencias de padecer nefropatía inducida por Gd.

1.8.4. Depósito de Gd en el cerebro

Respecto a las consecuencias a largo plazo de las deposiciones cerebrales de Gd, no se ha descubierto el mecanismo responsable de la acumulación de Gd en el núcleo dentado (DN) y el globo pálido (GP) ni la forma del Gd depositado. ⁽²⁸⁾ La retención de Gd en el cerebro del niño, particularmente en el DN y el GP, puede tener el potencial de afectar negativamente la coordinación motora y el desarrollo del cerebelo, pero no se han probado los efectos tóxicos clínicos del Gd.

Figura 4: Imágenes ponderadas en T1 precontraste de una niña de 13 años afectada por un germinoma supraselar tratada con quimioterapia y radioterapia. Primera RM al inicio (11 años). Una clara hiperintensidad del DN (flechas) es visible después de la 6ª de la RM anterior (b); solo se utilizó un MCBG macrocíclico



Obtenida de "Is MRI imaging in pediatric age totally safe? A critical reprise" y elaborado por "Stanescu et al" ⁽²⁹⁾

2 HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta que la RM con contraste es imprescindible para el diagnóstico de muchas patologías, y la información dada en el marco teórico se llega a la hipótesis siguiente: En la población pediátrica los efectos adversos son menos frecuentes mediante el uso de MC macrocíclicos, dado que son más estable que los lineales.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Estudiar los efectos adversos causados por el Gd a nivel pediátrico.

3.2 Objetivos Específicos

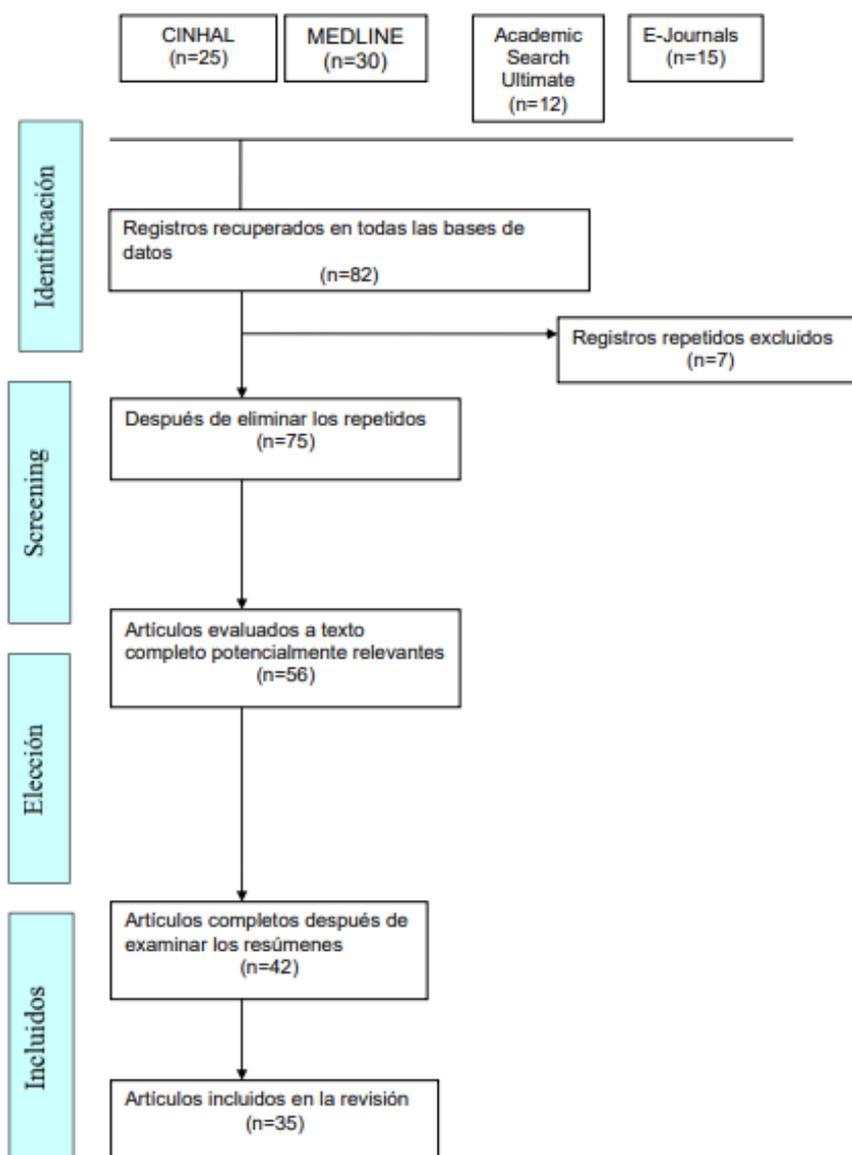
Establecer una diferencia entre la incidencia mediante el uso de MCBG macrocíclicos y lineales
Profundizar en las prevenciones establecidas para evitar las reacciones adversas producidas por MCBG.

Valorar la importancia de las reacciones adversas que aparecen mediante la administración de Gd.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Con la finalidad de responder a la hipótesis de si los agentes macrocíclicos generan menos reacciones adversas que los lineales y cumplir los objetivos establecidos, se ha realizado una revisión bibliográfica. He realizado diversas búsquedas en plataformas científicas como las de Academic Search Ultimate, Cinahl, MEDLINE Complete, CINAH y E-Journals para asegurarme de que la información era estudiada y comprobado por expertos del tema.

Figura 5: Diagrama de flujo



Elaboración propia

Los términos clave utilizados han sido “Gadolinium”; “adverse effects”; “History”; “Johan Gadolin”; “pediatric”; “contrast”; “Nuclear magnetic resonance”; “Radiology”; “Future”; “Retention”; “Children”. El idioma principal en el que me he centrado para la búsqueda de artículos del Trabajo de Fin de Grado ha sido el inglés. Posteriormente he comprobado a través de “Scimago Journal & Country Rank” la calidad y el impacto de las revistas seleccionadas.

Finalmente se usaron 35 artículos científicos relevantes al trabajo de los cuales 10 son revisiones bibliográficas, un estudio prospectivo, dos estudios retrospectivos, un estudio de cohorte de, un estudio estadístico y un estudio de casos y controles. El operador Booleano usado ha sido AND

4. 1 Tipo de diseño

Se trata de una revisión bibliográfica narrativa centrada en pacientes pediátricos a los que se les administra MCBG

4. 2 Criterios de exclusión

- El idioma de elección ha sido el inglés, excluyendo cualquier otro idioma menos el alemán
- En la recopilación se excluyó a pacientes con enfermedades respiratorias y cardíacas
- Se excluyeron a pacientes con reacciones adversas provocadas por sedación.

4. 3 Criterios de inclusión

- En el tipo de población se han incluido a toda la población tanto adulta como pediátrica, sin embargo, la mayoría de los artículos se centran en la población pediátrica
- Se incluyeron artículos de texto completo y solo publicaciones académicas
- En cuanto a la cronología, se incluyeron artículos publicados entre 2017-2022, para proporcionar más información en cuanto a todas las reacciones adversas.

5 RESULTADOS

5.1 Revisiones Bibliográficas

Tabla 5: Revisiones Bibliográficas

| Artículo | Autor | Año | Tipo de estudio | Población diana | Resultado |
|---|--|------|------------------------|--|--|
| Allergic-like contrast media reaction management in children | Jonathan R. Dillman ; Andrew T. Trout ; Matthew S. Davenport | 2018 | Revisión bibliográfica | Pediatría (De todas las edades) | En la población pediátrica, las reacciones de tipo alérgico son extrañas, después de 15.706 IV de MCBG lineales, se documentaron 8 reacciones de tipo alérgico. También después de 32.365 IV de MCBG (donde más de 12.000 eran macrocíclicos) aparecieron tan solo 12 reacciones en pacientes pediátricos con una tasa de reacción global de 0.6 reacciones por 1000 IV. Con base a la literatura, no parece haber una predilección por un tipo específico de reacción de tipo alérgico para determinadas clases de MC |
| Gadolinium-based contrast agents in children | Michael N. Rozenfeld; Daniel J. Podberesky | 2018 | Revisión bibliográfica | Pediatría (Todas las edades) | FSN es muy rara en niños. Se realizó una revisión de varias bases de datos y se identificaron 23 niños con FSN ente 1997 y 2012, ninguno menor de 6 años, todos con IR y 6 de ellos no tenían antecedentes de exposición a MCBG. La EMA recomienda que la dosis de Gd se reduzca en niños menores de un año y que se evite administrar MCBG en los siete días siguientes. También recomienda que los MCBG de alto riesgo no se administren en niños con riñones inmaduros. En cuanto a la retención de MCBG se ha determinado que no depende del grupo administrado, es decir tanto la gadodiamida (un Gd lineal) y el gadoteridol (un Gd macrocíclico), depositaron Gd en personas con FR normal |
| Antiallergic premedication for hypersensitive patients before radiographic examinations with administration of intravascular contrast | Rašiová. M; Koščo. M; Petruš. J; Mišliková. S; Gibarti. C; Studenčan. M | 2021 | Revisión bibliográfica | Sin especificar | Si un paciente presenta antecedentes de hipersensibilidad al MCBG se recomienda el cambio de estudio o de MCBG para su realización. También existe la opción de premedicación, donde en cada centro tienen su propio protocolo. |
| Practical administration of intravenous contrast media in children: screening, prophylaxis, administration and treatment of adverse reactions | Ezekiel Maloney :Ramesh S. Iyer : Grace S. Phillips : Shina Menon & John J. Lee : Michael J. Callahan | 2018 | Revisión bibliográfica | Pediatría con riesgo de reacciones de tipo alérgico, disfunción tiroidea, nefropatía inducida por contraste y fibrosis sistémica nefrogénica | La premedicación en el caso de reacciones de tipo alérgico presenta riesgos adicionales en los niños, en estudios recientes se valoró que la probabilidad de padecer una reacción de tipo alérgico es muy baja, por lo tanto, los autores favorecen un enfoque más conservador al recomendar la premedicación para niños. En el caso de la prevención de FSN la ACR recomienda pautas preventivas similares para niños que, para adultos, Suponiendo que se administre MCBG macrocíclicos |

| | | | | | |
|---|--|------|------------------------|-----------------|--|
| | | | | | del grupo II y en una dosis adecuada. Aun se debe prestar atención al riesgo potencial de padecer FSN, pero es un riesgo mínimo. |
| Nephrogenic Systemic Fibrosis as a Complication after Gadolinium-Containing Contrast Agents: A Rapid Review | Sandra Lange; Wioletta Medrzycka-Dabrowska; Katarzyna Zorena; Sebastian DZaborowski; Daniel Slezak; Anna Malecka-Dubiela; Przemyslaw Rutkowski | 2021 | Revisión bibliográfica | Sin especificar | Se aceptaron ocho artículos para la revisión sistemática de 88 artículos, donde la mayoría de los pacientes estaban en diálisis, no se especifica un rango de edad concreto. Los MCBG usados en su mayoría eran quelatos de Gd lineal. Muchos autores enfatizaron que el mayor riesgo de padecer FSN está en pacientes con un IFGe <15 ml/min/1.73m ² . Se determina que el uso de MCBG del Grupo II en pacientes con enfermedad renal en estadios cuatro y cinco es inferior al 0.07%. El riesgo de padecer FSN es casi tan pequeño como el de desarrollar una reacción de tipo alérgico. |
| Gadolinium retention: should pediatric radiologists be concerned, and how to frame conversations with families | Sakura M. Noda; Murat Alp Oztek; A. Luana Stanescu; Ezekiel Maloney; Dennis W. W. Shaw; Ramesh S. Iyer | 2022 | Revisión bibliográfica | Pediatría | Los MCBG macrocíclicos son más estables que los lineales, se ha observado que dan como resultado una menor retención en el cerebro. Una excepción es el agente hepatobiliar lineal gadoxetato disódico, que es el AC de elección para evaluar la patología hepatobiliar. |
| Use and Safety of Gadolinium Based Contrast Agents in Pediatric MR Imaging | Stephanie Holowka; Manohar Shroff; Govind B. Chavhan | 2019 | Revisión bibliográfica | Pediatría | Se percibió que la probabilidad de padecer FSN dependía de la dosis administrada, la presencia de IR en el paciente y el tipo de Gd, principalmente los MCBG lineales aumentaban la probabilidad de padecerlo, por lo tanto, se establecieron medidas de prevención, hoy en día la incidencia de FSN se ha reducido a cero. En cuanto al depósito de Gd en el cerebro, se observa en pacientes con FR normal, sin embargo, al igual que la FSN la probabilidad de padecerlo aumenta con la dosis de Gb y con un mayor número de administraciones. También el depósito se observa mayoritariamente en la administración de MCBG lineales por su menor estabilidad. En este estudio el nivel de evidencia es bajo dado que el estudio se basó en síntomas informados subjetivamente por los pacientes y el muestreo fue pequeño |
| The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity - A | Cyprian Olchowy; Kamil Cebulski; Mateusz Łasecki; Radosław Chaber; Anna Olchowy; Krzysztof Kałwak; Urszula Zaleska-Dorobisz | 2017 | Revisión Sistemática | Sin especificar | Se analizaron imágenes de RM de 1247 pacientes con una mayor SI en imágenes de RM ponderadas en T1 sin contraste, así como muestras de tejido de 27 pacientes. La SI se correlacionó positivamente con la exposición a MCBG y fue mayor después de las administraciones en serie de AC no iónicos lineales que cíclicos. Se |

| | | | | | |
|---|---|------|------------------------|-----------------|--|
| systematic review | | | | | detectó Gd en todos los exámenes de tejido. |
| Vascular CT and MRI: a practical guide to imaging protocols | D. J. Murphy; A. Aghayev; M. L. Steigner | 2018 | Revisión bibliográfica | Sin especificar | El actual MCBG de riesgo más favorable en términos de FSN y el depósito cerebral es el agente iónico macrocíclico gadoterato de meglumina, por lo contrario, los agentes iónico lineales gadobenato de dimeglumina y gadovest trisódico disponen de un riesgo intermedio de padecer FSN en pacientes susceptibles y un riesgo más alto en padecer depósitos en el cerebro. |
| Gadolinium retention — 5 years later... | Jonathan R. Dillman; Matthew S. Davenport | 2020 | Revisión bibliográfica | Sin especificar | Estudios posteriores han confirmado la presencia de Gd elemental de los MCBG retenidos en el SNC y han demostrado una mayor propensión a la retención para los AC lineales que para los macrocíclicos. Investigaciones recientes han demostrado cierto grado de retención en todos los grupos de MCBG usados actualmente. |

Elaboración propia

5. 2 Estudios prospectivos

Tabla 6: Estudios prospectivos

| Artículo | Autor | Año | Tipo de estudio | Población diana | Resultados |
|--|--|------|---------------------|---|--|
| Safety of gadoterate meglumine in children younger than 2 years of age | Shannon G. Farmakis; Anna K. Hardy; Shamsheldeen Y. Mahmoud; Scott A. Wilson-Flewelling ;Ting Y. Tao | 2020 | Estudio prospectivo | Pediatría Rango de edad: <2 años (mediana de edad: 12.1 meses) | Se completaron 150 exámenes en 150 pacientes, 34 eventos adversos, se informaron en 23 pacientes en general, 22 pacientes que habían recibido sedación/anestesia, experimentaron eventos adversos menores dentro de las 24 h, la mayoría fisiológicos. 14 pacientes informaron emesis, ocho informaron sofocos/calores transitorios, siete informaron náuseas, uno informó alteración del gusto y uno informó mareos. Ningún paciente experimentó anafilaxia. Dos pacientes informaron reacciones de tipo alérgico, que consistieron en sibilancias o estornudos. Ningún paciente experimento eventos adversos relacionados directamente con el gadoterato de meglumina. (MCBG macrocíclico) |

Elaboración propia

5.3 Estudios retrospectivos

Tabla 7: Estudios retrospectivos

| Artículo | Autor | Año | Tipo de estudio | Población diana | Resultados |
|--|--|------|------------------------------------|-----------------|--|
| Subsequent MRI of pediatric patients after an adverse reaction to Gadolinium-based contrast agents | Azadeh HojrehID; Andreas Peyrl, Aleksandra Bundalo; Zsolt Szepfalusi | 2020 | Estudio retrospectivo, transversal | Pediatría | Se incluyeron 8156 RM con contraste en 2109 pacientes. Se informaron 19 eventos adversos agudos (19/8156; 0,23 %) en 17 pacientes (17/2109; 0,81 %). A pesar de un régimen de premedicación en 14 pacientes, tres pacientes (3/14; 21,4 %) informaron una reacción de avance. Ninguno de los 12 pacientes que se sometieron a pruebas de punción cutánea o pruebas de provocación IV mostró reacciones alérgicas |
| Is MRI imaging in pediatric age totally safe? A critical appraisal | Sergio Salerno, Claudio Granata; Marco Trapenese; Vittorio Cannata; Davide Curione; Maria Camill; Rossi Espagnet; Andrea Magistrelli; Paolo Tomà | 2018 | Revisión retrospectiva | Pediatría | Solo se han descrito 23 casos pediátricos de FSN y todos los pacientes tenían seis años o más. 17 de estos niños tenían exposición documentada a MCBG. Los macrocíclicos parecen estar menos relacionados con este fenómeno. Los AC con alto riesgo de FSN (lineal) están contraindicados en RN y deben usarse con precaución en niños menores de un año |

Elaboración propia

5.4 Estudios de Cohorte

Tabla 8: Estudios de Cohorte

| Artículo | Autor | Año | Tipo de estudio | Población diana | Resultados |
|--|---|------|--------------------|--|---|
| Half-dose versus full-dose macrocyclic gadolinium at 3-T magnetic resonance imaging in paediatric bone and soft-tissue disease | Giovanna Stefania Colafati; Enrica Rossi; Chiara Carducci; Simone Piga; Ioan Paul Voicu; Angela Mastronuzzi; Paolo Tomà | 2018 | Estudio de Cohorte | Pediatría Rango de edad: 2,7 meses a 17,5 años, mediana de edad de 8,7 años | Inscribimos prospectivamente a 45 niños. Se administraron dos medias dosis consecutivas de gadoterato de meglumina (MCBG macrocíclico). La relación señal/ruido y la relación contraste/ruido no variaron significativamente entre los dos grupos. El análisis cualitativo arrojó una excelente calidad de imagen en ambos conjuntos de datos de imágenes posteriores al contraste. |

Elaboración propia

5. 5 Estudios estadísticos

Tabla 9: Estudios estadístico

| Artículo | Autor | Año | Tipo de estudio | Población diana | Resultados |
|---|---|------|---------------------|---|---|
| Brain tissue gadolinium retention in pediatric patients after contrast-enhanced magnetic resonance exams: pathological confirmation | A. Luana Stanescu; Dennis W. Shaw; Nozomu Murata; Kiyoko Murata; Joe C. Rutledge; Ezekiel Maloney; Kenneth R. Maravilla | 2020 | Estudio estadístico | Pediatría Rango de edad: entre uno y 13 años | Se analizaron muestras de autopsias cerebrales de 10 pacientes pediátricos que se sometieron al menos a un examen de RM con contraste para detectar Gd elemental mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo. La exposición de los pacientes osciló entre una y 20 dosis de MCBG, incluidos agentes iónicos lineales y macrocíclicos. Aquellos que recibieron solo agentes macrocíclicos mostraron niveles más bajos de retención de Gd, por lo general, se encontró Gd en todos los niños. |

Elaboración propia

5. 6 Estudios de casos y controles

Tabla 10: Estudios de casos y controles

| Artículo | Autor | Año | Tipo de estudio | Población diana | Resultados |
|---|---|------|-------------------|--|---|
| Does Gadoterate Meglumine Cause Gadolinium Retention in the Brain of Children? A Case–Control Study | Elif Dilara Topcuoglu, MD; Osman Melih Topcuoglu, MD, Aslihan Semiz Oysu, MD; Yasar Bukte, MD | 2019 | Casos y controles | Pediatría Rrango de edad: 5-17 años; media, 13,7 3,4 años | 45 niños para el grupo de estudio y 45 niños sanos para el grupo de control. Todos los pacientes del grupo de estudio recibieron gadoterato de meglumina (MCBG macrocíclico) por vía IV (0,1 mmol/kg). Se detectó un aumento significativo del T1 SI que refleja la retención de gadolinio en el cerebro en niños con al menos tres administraciones de gadoterato de meglumina en esta serie |

Elaboración propia

6 DISCUSIÓN

La mayor parte de los autores encuentran que los MCBG macrocíclicos generan menos cantidad de efectos adversos que los lineales, a excepción de las reacciones fisiológicas, donde, no se sabe si existe una diferencia en cuanto al uso de Gd macrocíclico o lineal, las reacciones fisiológicas son inevitables y muy leves, por lo tanto, solo se lleva a cabo el tratamiento que suele ser de apoyo. ⁽²¹⁾

Los efectos alérgicos a los MCBG se asocian con la ionicidad, la unión a proteínas y la estructura macrocíclica. La tasa más baja de eventos adversos inmediatos se observa con el gadodiamida (lineal no iónico). ⁽¹⁾ Sin embargo según Farmakis et al ⁽²³⁾ en su estudio para evaluar la seguridad del gadoterato de meglumina (macrocíclico iónico), concluyó en que ningún efecto adverso es directamente atribuible al uso de dicho MCBG. Young LK et al ⁽²⁷⁾ nos muestra una tabla realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y el ACR, donde se han dividido los MC disponibles en el mercado público de acuerdo con el riesgo de padecer FSN, se puede observar que los que presentan un mayor riesgo son no iónicos lineales a excepción del gadopentetato dimeglumina que es un AC iónico lineal, y los de menor riesgo son los no iónicos macrocíclicos a excepción del gadoterato meglumina que, en cuyo caso, es iónico pero sigue siendo un agente macrocíclico. También se informaron casos de FSN después de la aplicación de gadoversetamida (AC lineal no iónico) en los EE. UU debido al alto riesgo de desarrollo de FSN después de la exposición a este AC ⁽²⁷⁾

Maloney et al ⁽¹⁹⁾ aporta un metaanálisis de 23 casos de FSN informados en niños, en los cuales, la mayoría se informaron después del uso de MCBG lineales, y solo cinco casos se informaron después del uso de agentes macrocíclicos. Sin embargo, la FSN pediátrica relacionada con la retención de Gd parece ser muy rara. ⁽¹⁸⁾

En cuanto al depósito de Gd en el cerebro, se cree que los MCBG lineales confieren un mayor riesgo de depósito cerebral, y la EMA ahora desaconseja su uso. ⁽³⁰⁾ En investigaciones recientes donde se utilizan métodos de química analítica para evaluar tejidos de personas expuestas a una variedad de quelatos de Gd, han confirmado que todos los MCBG utilizados actualmente presentan cierto grado de retención a largo plazo, incluso en personas con FR normal. ⁽³¹⁾

En un estudio realizado por Stanescu et al ⁽³²⁾ en 2020 se confirmó el depósito de Gd como patología en una serie exploratoria relativamente grande de pediátricos fallecidos expuestos a una variedad de MCBG, incluidos los lineales y macrocíclicos. También un estudio realizado por Topcuoglu et al ⁽³³⁾ de casos y controles demostró que al menos tres administraciones de MCBG macrocíclicas podrían causar un aumento significativo de SI en los DN, la protuberancia, el GP, el tálamo (T) y la sustancia blanca frontal (FWM). La retención de

Gd parece ser menor, pero sigue presente, con agentes macrocíclicos, y aumenta con el número de exposiciones repetidas, es decir, exámenes de RM con contraste. ⁽¹⁸⁾

En un niño en crecimiento, durante el desarrollo del cerebro, el tiempo de relajación T1 se acorta gradualmente tanto para la materia blanca como para la materia gris a lo largo de la maduración cerebral. El acortamiento del tiempo de relajación T1 continúa hasta la edad de ~14 años. ⁽³⁰⁾ Este fenómeno de maduración cerebral podría alterar las mediciones y sobrestimar el T1 SI, lo que podría interpretarse erróneamente como retención de Gd. ⁽³³⁾ Sin embargo, en un estudio realizado por Colafati et al ⁽³⁴⁾ se determinó una relación positiva entre la dosis del MCBG y la retención de Gd.

En cuanto a las medidas preventivas para cada reacción adversa mencionada anteriormente encontramos que se establecieron ciertas medidas:

En las reacciones de tipo alérgico se evaluó la posibilidad de administrar premedicación, sin embargo, según Hojreh et al ⁽²⁴⁾ existen otros métodos a parte de la premedicación que pueden anticipar posibles efectos adversos a los MCBG, un estudio de alergia acelerada puede ayudar a distinguir las reacciones adversas no alérgicas de las reacciones alérgicas en pacientes pediátricos con reportes de reacciones adversas asociadas al Gd. En una revisión realizada por Maloney et al ⁽¹⁹⁾ concuerdan en el riesgo que conlleva el uso de la premedicación a través de corticoesteroides de corta duración. Por lo tanto, se generaron medidas para su uso en cuanto a posibles alergias. Rozenfeld et al ⁽¹⁾ comenta que, a pesar del uso de la medicación para evitar un bajo porcentaje de reacciones alérgicas en niños, el 33% de ellos tienen reacciones de ruptura.

Para evitar reacciones de tipo alérgico en la población pediátrica por la administración de MCBG tanto Maloney et al ⁽¹⁹⁾ como Dillman et al ⁽²¹⁾ explican que sería conveniente acudir a otro producto diferente.

En cuanto a la FSN, la ACR recomienda pautas preventivas similares para niños que para adultos. Suponiendo que se administre un MCBG macrocíclico (gadobenato de dimeglumina, gadobutrol, ácido de gadoterato y gadoteridol) y una dosis adecuada (incluidas, cuando sea absolutamente necesario, dosis múltiples de MCBG en un período de tiempo relativamente corto), se permite cualquier nivel de FR y, por lo tanto, su cribado ahora es opcional para estos MC. ⁽¹⁹⁾ Actualmente, el Comité de Seguridad de los Medios de Contraste de la ESUR recomienda administrar la menor cantidad requerida de agentes macrocíclicos, mantener al menos un descanso semanal entre inyecciones y planificar una sesión de diálisis adicional en pacientes en diálisis. Los pacientes con IR deben ser monitoreados cuidadosamente, ya que son propensos a las reacciones adversas conocidas y desconocidas del Gd. ⁽²⁸⁾ Los lactantes, especialmente los RN prematuros, tienden a tener riñones inmaduros con una potencial IFGe

<30 ml/min/1,73 m². Por lo tanto, en los RN prematuros y los bebés, se debe adoptar un enfoque cauteloso con el análisis de riesgo-beneficio y evitar el Gd si es posible. Algunos han recomendado el uso de la dosis más baja posible y agentes macrocíclicos en neonatos. ⁽¹⁶⁾

La FSN ha sido prácticamente erradicada en los últimos años desde la implementación de medidas restrictivas y las nuevas directrices para el uso de MCBG, aumentando la confianza en la seguridad del uso en niños con FR preservada. ⁽³⁴⁾ A pesar de esto la FSN no es una entidad del pasado, y la FDA continúa recibiendo informes sobre nuevos casos cada año a través del panel público del sistema de informes adversos de la FDA. Se informaron 32 casos cada uno en 2019 y 2020. ⁽²⁷⁾

En relación con el depósito de Gd en el cerebro finalmente se llegaron a soluciones respecto al uso de MCBG, en 2016, el ACR y la Sociedad Estadounidense de Neuro-radiología (ASNR) publicaron una declaración de posición sobre su uso, en la que se afirma que “aunque no se conocen consecuencias clínicas adversas asociadas con el depósito de Gd en el cerebro, se justifica la investigación” y que “se debe prestar especial atención a los pacientes pediátricos y de otro tipo que pueden recibir muchos estudios de RM mejorada con MCBG a lo largo de sus vidas”⁽¹⁸⁾ además, el CHMP de la EMA concluyó en julio de 2017 que los productos lineales IV deberían suspenderse, mientras que los agentes macrocíclicos podrían seguir usándose en sus indicaciones actuales, pero “en las dosis más bajas para mejorar las imágenes lo suficiente”. ⁽³⁴⁾ es decir, seguir un ALARA (tan bajo como sea razonablemente factible) ⁽³¹⁾ La FDA ahora requiere que todos los pacientes y familias reciban folletos con guías de medicación antes de someterse a exámenes de RM. ⁽¹⁸⁾

El 13 de marzo de 2017, la Sociedad Española de Radiología Medica (SERAM) solo pudo hacer una serie de comentarios y recomendaciones generales, centradas en la seguridad del paciente y basadas en los hechos disponibles, y que básicamente son:

- Los contrastes con Gd son unos fármacos fundamentales en la práctica clínica actual, usados en más de 100 millones de pacientes en todo el mundo durante los últimos 25 años. Su tasa de efectos secundarios es muy baja.
- Su uso no es aconsejable en pacientes con IR severa (IFGe inferior a 30) estando contraindicado en estos casos la utilización de gadoversetamida, gadodiamida, gadopentato de dimeglumina.
- La utilización de dicho producto debe estar siempre indicado y controlado por el radiólogo responsable del proceso de imagen. El radiólogo debe valorar en cada caso la necesidad de su uso.
- La detección de depósitos de Gd en estructuras del SNC supone una situación de incertidumbre. La nota publicada por el Comité Europeo para

la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) obliga a ser cautos en la administración de las moléculas referidas en dicho escrito y recomienda que no se usen MCBG con molécula lineal.

- Con la información disponible y la actual baja incidencia de las anomalías expuestas, no parece necesario modificar las recomendaciones actuales referidas a la información que se debe trasladar a los pacientes, ni incluir procedimientos de consentimiento informado de forma sistemática que hagan referencia a los depósitos de Gd. Sin embargo, estas recomendaciones podrían variarse en cuanto se disponga de más información.

La SERAM no puede, por ahora, hacer unas recomendaciones absolutas al tratarse de una situación nueva y con información escasa. Se ha creado un comité de expertos que evaluará, con el mayor rigor posible, la situación y trasladará a los socios de la SERAM las conclusiones a las que llegue. ⁽³⁵⁾

7 CONCLUSIONES

1. Los MCBG macrocíclicos se consideran más estables que los lineales, por lo tanto, más seguros a la hora de realizar la RM.
2. Las reacciones de tipo alérgica por MCBG son poco comunes, frente a dichas reacciones se han establecido métodos de actuación específicos.
3. La FSN está vinculada con la administración de MCBG, sobre todo en pacientes con una FR comprometida. Sin embargo, existen pocos casos en la población pediátrica, a pesar de ello, diferentes asociaciones recomiendan pautas a seguir en la administración de MCBG para evitar el potencial riesgo de sufrir FSN tanto en niños como en adultos.
4. Existe un riesgo de padecer depósitos de Gd en el cerebro, hasta la fecha no se ha demostrado ninguna consecuencia relacionada a esta patología, pero es bastante reciente por lo que aún está en investigación. Sin embargo, se ha determinado que el uso de agentes lineales aumenta las probabilidades de padecerlo.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Rozenfeld MN, Podberesky DJ. *Gadolinium-based contrast agents in children*. *Pediatric radiology*. 2018 48(9): 1188–96.
2. Semmler W. [*Johan Gadolin - namesake for the element gadolinium*]. *Der Radiologe*. 2017 Jun; 57(6): 470–2.
3. Bonnemain B. *History of Contrast Media: Celebrating the Centenary of the Use of Lipiodol® in Radiology*. *Erciyes Medical Journal / Erciyes Tip Dergisi*. 2021 Nov; 43(6): 626–30.
4. Blumfield E, Swenson DW, Iyer RS, Stanescu AL. *Gadolinium-based contrast agents - review of recent literature on magnetic resonance imaging signal intensity changes and tissue deposits, with emphasis on pediatric patients*. *Pediatric radiology*. 2019 Apr;49(4):448–57.
5. Blumfield E, Moore MM, Drake MK, Goodman TR, Lewis KN, Meyer LT, et al. *Survey of gadolinium-based contrast agent utilization among the members of the Society for Pediatric Radiology: a Quality and Safety Committee report*. *Pediatric radiology*. 2017; 47(6): 665–73.
6. Gray DP, Sidaway-Lee K, Harding A, Evans PH. *Beyond relational continuity*. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2021 Sep; 71(711): 444.
7. U.S. Food and Drug Administration. FDA, 2015. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-evalua-el-riesgo-de-depositos-de-medios-de-contraste-basados-en-gadolinio-para-resonancias>
8. Do QN, Lenkinski RE, Tircso G, Kovacs Z. *How the Chemical Properties of GBCAs Influence Their Safety Profiles In Vivo*. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2021 Dec; 27(1)
9. Jakobsen JÅ, Quattrocchi CC, Müller FHH, Outteryck O, Alcázar A, Reith W, et al. *Patterns of use, effectiveness and safety of gadolinium contrast agents: a European prospective cross-sectional multicentre observational study*. *BMC Medical Imaging*. 2021 Dec; 21(1).
10. Tear LR, Carrera C, Gianolio E, Aime S. *Towards an Improved Design of MRI Contrast Agents: Synthesis and Relaxometric Characterisation of Gd-HPDO3A Analogues*. *Chemistry - A European Journal*. 2020 May 12; 26(27): 6056–63.
11. Unruh C, Van Bavel N, Anikovskiy M, Prenner EJ. *Benefits and Detriments of Gadolinium from Medical Advances to Health and Ecological Risks*. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020 Dec 7; 25(23)
12. Venu AC, Nasser Din R, Rudszuck T, Picchetti P, Chakraborty P, Powell AK, et al. *NMR Relaxivities of Paramagnetic Lanthanide-Containing Polyoxometalates*. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2021 Dec 10; 26(24)
13. Matsumoto Y, Harada M, Kanazawa Y, Taniguchi Y, Ono M, Bito Y. *Quantitative parameter mapping of contrast agent concentration and relaxivity and brain tumor extracellular pH*. *Scientific Reports*. 2022 Feb 9; 12(1): 1–9.

14. Ba-Salem AO, Ullah N, Shaikh MN, Faiz M, Ul-Haq Z. *Gd-Complexes of New Arylpiperazinyl Conjugates of DTPA-Bis(amides): Synthesis, Characterization and Magnetic Relaxation Properties*. *Molecules*. 2015 May; 20(5): 7807–19.
15. Chandra T, Chavhan GB, Sze RW, Swenson D, Holowka S, Fricke S, et al. *Practical considerations for establishing and maintaining a magnetic resonance imaging safety program in a pediatric practice*. *Pediatric radiology*. 2019 Apr; 49(4): 458–68.
16. Holowka S, Shroff M, Chavhan GB. *Use and Safety of Gadolinium Based Contrast Agents in Pediatric MR Imaging*. *Indian journal of pediatrics*. 2019 Oct; 86(10): 961–6.
17. American College of Radiology. *Acr.org*. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Radiology-Safety/MR-Safety/Manual-on-MR-Safety.pdf>
18. 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*. *Pediatric radiology*. 2022 Feb; 52(2): 345–53.
19. Maloney E, Iyer RS, Phillips GS, Menon S, Lee JJ, Callahan MJ. *Practical administration of intravenous contrast media in children: screening, prophylaxis, administration and treatment of adverse reactions*. *Pediatric radiology*. 2019 Apr; 49(4): 433–47
20. Gale EM, Caravan P, Rao AG, McDonald RJ, Winfeld M, Fleck RJ, et al. *Gadolinium-based contrast agents in pediatric magnetic resonance imaging*. *Pediatric radiology*. 2017 May; 47(5): 507–21.
21. Dillman JR, Trout AT, Davenport MS. *Allergic-like contrast media reaction management in children*. *Pediatric radiology*. 2018 Nov; 48(12): 1688–94
22. M. R, M. K, J. P, S. M, C. G, M. S. *Antiallergic premedication for hypersensitive patients before radiographic examinations with administration of intravascular contrast*. *Cardiology Letters*. 2021 Jul; 30(3): 185–91.
23. Farmakis SG, Hardy AK, Mahmoud SY, Wilson-Flewelling SA, Tao TY. *Safety of gadoterate meglumine in children younger than 2 years of age*. *Pediatric radiology*. 2020 May; 50(6): 855–62.
24. Hojreh A, Peyrl A, Bundalo A, Szepfalusi Z. *Subsequent MRI of pediatric patients after an adverse reaction to Gadolinium-based contrast agents*. *PLoS ONE*. 2020 Apr 3; 15(4): 1–11.
25. Lattanzio SM. *Toxicity associated with gadolinium-based contrast-enhanced examinations*. *AIMS Biophysics*. 2021 Apr ; 8(2) :198–220.
26. Young LK, Matthew SZ, Houston JG. *Absence of potential gadolinium toxicity symptoms following 22,897 gadoteric acid (Dotarem®) examinations, including 3,209 performed on renally insufficient individuals*. *European radiology*. 2019 Apr ; 29(4): 1922–30.
27. Lange S, Mędrzycka-Dąbrowska W, Zorena K, Dąbrowski S, Ślęzak D, Malecka-Dubiela A, et al. *Nephrogenic Systemic Fibrosis as a Complication after Gadolinium-Containing Contrast Agents: A Rapid Review*. *International journal of environmental research and public health*. 2021 Mar 15; 18(6).

28. Olchowy C, Cebulski K, Łasecki M, Chaber R, Olchowy A, Kałwak K, et al. *The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity - A systematic review*. PloS one. 2017 Feb 10; 12(2): e0171704.
29. Salerno S, Granata C, Trapense M, Cannata V, Curione D, Rossi Espagnet MC, et al. *Is MRI imaging in pediatric age totally safe? A critical appraisal*. La Radiologia médica. 2018 Sep; 123(9): 695–702.
30. Murphy DJ, Aghayev A, Steigner ML. *Vascular CT and MRI: a practical guide to imaging protocols*. Insights into Imaging. 2018 Apr ; 9(2): 215–36
31. Dillman JR, Davenport MS. *Gadolinium retention - 5 years later....* Pediatric radiology. 2020 Feb; 50(2): 166–7.
32. Stanescu AL, Shaw DW, Murata N, Murata K, Rutledge JC, Maloney E, et al. *Brain tissue gadolinium retention in pediatric patients after contrast-enhanced magnetic resonance exams: pathological confirmation*. Pediatric radiology. 2020 Mar; 50(3): 388–96.
33. Topcuoglu ED, Topcuoglu OM, Semiz Oysu A, Bukte Y. *Does Gadoterate Meglumine Cause Gadolinium Retention in the Brain of Children? A Case-Control Study*. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2020 May; 51(5): 1471–7
34. Colafati GS, Rossi E, Carducci C, Piga S, Voicu IP, Mastronuzzi A, et al. *Half-dose versus full-dose macrocyclic gadolinium at 3-T magnetic resonance imaging in paediatric bone and soft-tissue disease*. Pediatric radiology. 2018 Nov; 48(12): 1724–35.
35. *Posicionamiento de la SERAM respecto a las novedades publicadas sobre seguridad en contrastes con gadolinio*. SERAM. 2017. Available from: <https://seram.es/posicionamiento-de-la-seram-respecto-a-las-novedades-publicadas-sobre-seguridad-en-contrastes-con-gadolinio/>