

DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA DE APARICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS INMEDIATOS EN EL USO DE MEDIO DE CONTRASTE INTRAVENOSO, GADOTERATO DE MEGLUMINA Y GADOBUTROL, EN UNA CLÍNICA PRIVADA DE LA REGIÓN METROPOLITANA

Alex Cárdenas^{a*}

Jorge Cornejo^a

^aEstudiante de Tecnología Médica, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 22 de abril, 2020. Aceptado en versión corregida el 21 de julio, 2020.

RESUMEN

Introducción: La resonancia magnética, como método diagnóstico, utiliza Gadolinio como medio de contraste, para mejorar la caracterización de los distintos tejidos, además de entregar información fisiológica de estructuras estudiadas mediante el uso de exploraciones dinámicas. Éstos son clasificados en lineales y macrocíclicos. Los últimos son más seguros por su estructura química, sin embargo, no están excluidos de generar reacciones adversas de carácter inmediato, las que pueden generar una suspensión temporal o definitiva del procedimiento, llegando a perder información vital para el paciente. **Objetivo:** Comprobar que el medio de contraste Gadobutrol presenta una mayor frecuencia de aparición de efectos adversos inmediatos en comparación al uso de Gadoterato de Meglumina de forma intravenosa. **Metodología:** Estudio retrospectivo exploratorio entre agosto de 2019 y octubre de 2019, en una clínica privada de la Región Metropolitana con sede Vitacura y La Dehesa. Se analizaron encuestas realizadas a los pacientes y al Tecnólogo Médico a cargo, de manera voluntaria, una vez finalizado el examen. Estas contenían información respecto a síntomas y signos del paciente como náuseas, vómitos o disnea, y datos técnicos del examen como el contraste escogido y el método de inyección, entre otras. **Resultado:** De un total de 128 pacientes que se realizaron exámenes de resonancia magnética con medio de contraste, se registraron 7 reacciones adversas inmediatas. Gadobutrol estuvo presente en 6 de éstas. **Discusión:** Gadobutrol presentó una mayor frecuencia de aparición de efectos adversos inmediatos. La náusea fue la manifestación más común. Existió interrupción temporal del examen, sin pérdida de información. **Conclusión:** Se debe considerar una mayor muestra para demostrar de mejor manera la seguridad del macrocíclico.

Palabras clave: Imagen por resonancia magnética, Gadolinio, Medios de contrastes, Efectos colaterales y Reacciones adversas.

INTRODUCCIÓN

Los exámenes de Resonancia Magnética (RM) entregan información valiosa al estudiar diversas patologías, sobre todo con el uso de Gadolinio (Gd3+) como medio de contraste intravenoso para el realce de distintas patologías^{1,2}. A pesar del beneficio buscado, el contraste causa diversos efectos una vez administrado. Se ha estudiado muy bien la reacción al Gd3+ en pacientes con insuficiencia renal, como por ejemplo, en la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)³. En pacientes sin alteraciones renales se pueden presentar reacciones adversas como náuseas, cefaleas, urticaria y mareos, entre otras más severas⁴.

El Medio de Contraste Basado en Gadolinio (MCBG) en estudios de RM, es usado para evaluar la captación de contraste de una lesión a tiempo real^{5,6} para lo cual se usan secuencias específicas de la RM, con tiempos de Eco corto, como Spin Eco T1 o Eco gradientes^{2,7}.

Al presentarse una reacción inmediata al contraste como las náuseas, se genera una incomodidad para al paciente, llegando incluso a la suspensión el examen de forma temporal o permanente, perdiéndose así valiosa información sobre la patología. Para estos casos, el paciente será

reagendado y deberá realizarse el estudio con MCBG nuevamente⁴.

Al respecto, la Administración de Alimentos y Medicamentos en USA (FDA), realizó un comunicado, en el cual afirma que el Gd3+ intravenoso presenta una permanencia en el cuerpo humano, incluido el cerebro, durante meses y hasta años. Con este comunicado se sabe que el Gd3+ intravenoso lineal es el que genera una mayor permanencia en el cuerpo humano, a diferencia de los macrocíclicos⁸. La investigación surgió a partir de la exposición recurrente de Gd3+ en pacientes, debido a las reacciones adversas que presentaban y con la duda de cual medio de contraste se puede utilizar para disminuir estos eventos y así disminuir su depósito en el organismo⁹.

En esta investigación se planteó como objetivo general determinar la frecuencia de aparición de efectos inmediatos en pacientes que se realicen exámenes de RM con medio de contraste Gadobutrol y Gadoterato de Meglumina¹⁰, ambos macrocíclicos. Como objetivos específicos se buscó determinar la frecuencia de aparición de efectos adversos inmediatos con el uso de Gadobutrol y Gadoterato de Meglumina, comparar entre si estas frecuencias, establecer cuál es el efecto adverso más frecuente

*Correspondencia: jcornejot@udd.cl
2020, Revista Confluencia, 2(1), 70-73



post inyección, e identificar cuál es la variable de estudio más común en aparición de efecto adverso inmediato.

La hipótesis es que el medio de contraste intravenoso Gadobutrol presenta una mayor frecuencia de aparición de efectos inmediatos que el uso de contraste Gadoterato de Meglumina. Para determinar los resultados se utilizaron datos retrospectivos de encuestas realizadas por el Tecnólogo Médico a cargo del examen de RM en el que se haya utilizado MCBG.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, cuantitativo, transversal y descriptivo. Se analizaron datos de encuestas de 128 pacientes y del Tecnólogo Médico, utilizando una muestra por conveniencia. Se incluyeron todas las encuestas de estudios de RM de distintos protocolos, y se excluyeron pacientes pediátricos, embarazadas o en lactancia y pacientes con filtración glomerular bajo 30 ml/min. Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Del Desarrollo.

La encuesta del paciente incluyó variables sobre el estado general post inyección del contraste, además de la aparición de signos como vómito, urticaria, náuseas o mareos. La encuesta del Tecnólogo Médico incluyó variables como del examen realizado, método de inyección (manual o automática), velocidad de flujo (en caso de inyección automática) y observaciones con relación al paciente. Se analizaron variables con test de independencia Chi Cuadrado con un 5% de significancia.

RESULTADO

Se recopilaron las encuestas de los pacientes y Tecnólogos Médicos pertenecientes a una clínica privada en la Región Metropolitana, con sedes en las Comunas de Vitacura y La Dehesa, en el período comprendido entre el 26 de agosto y el 2 de octubre de 2019, con un total de 128 pacientes, 65 pacientes masculinos y 63 femeninos. Entre todos ellos, se registraron 7 reacciones adversas inmediatas.

Del total de pacientes que sufrieron reacciones adversas, un 85,7% ocurrió con Gadobutrol y un 14,3% con Gadoterato de Meglumina. De las reacciones adversas presentadas se obtuvo que un 62,5 % corresponde a náuseas manifestadas. Un 12,5 % corresponde a vómito, urticaria y disnea. No hubo manifestación de mareo.

En la Figura 1 se indica la relación entre horas de ayuno y manifestación de reacción adversa inmediata según contraste. Se puede observar que, con más de 6 horas de ayuno, un paciente manifestó reacción con Gadoterato de Meglumina, v/s 3 pacientes que manifestaron reacción con Gadobutrol. Con menos de 6 horas de ayuno, solo con Gadobutrol hubo reacción adversa en 3 pacientes.

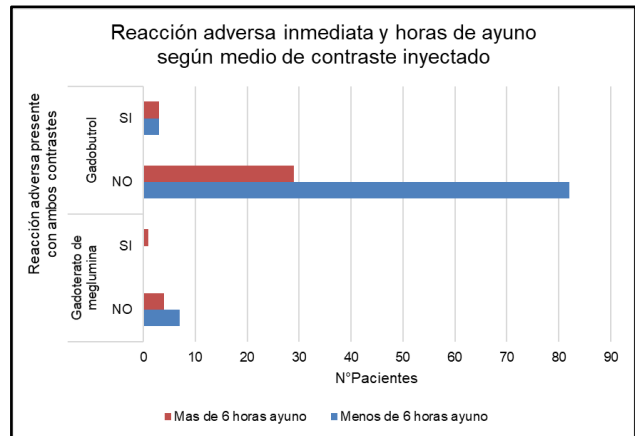


Figura 1: Distribución de medios de contraste versus reacción adversa y horas de ayuno

En la Figura 2 se indica la relación entre caudal de inyección y manifestación de reacción adversa inmediata según contraste. Con un caudal menor a 2 ml/seg, se presentaron 4 reacciones adversas inmediatas con Gadobutrol. Con un caudal mayor a 2 ml/seg, hubo 2 reacciones adversas con cada medio de contraste. Es importante mencionar que existió una reacción adversa inmediata con inyección manual usando Gadobutrol.

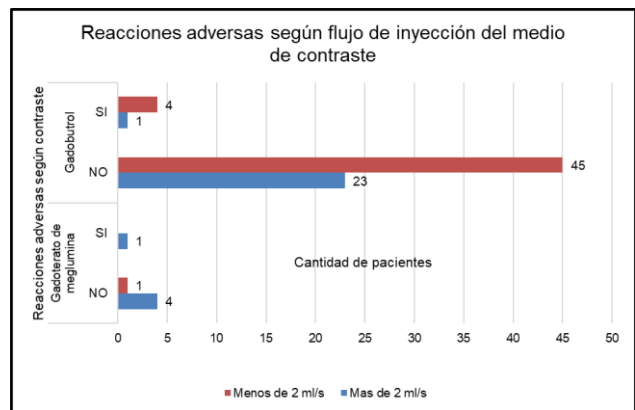


Figura 2: Distribución de reacciones adversas inmediatas con Gadobutrol y Gadoterato de Meglumina según caudal de inyección

En la Figura 3 se muestran los efectos a largo plazo. En un período de 5 semanas, las manifestaciones con Gadobutrol tuvieron una frecuencia de 4 reacciones adversas en la segunda semana y 2 reacciones en la tercera semana.

En la Figura 4 se observa cómo, en un período de 5 semanas, las manifestaciones con Gadoterato de Meglumina tuvieron una frecuencia de 1 reacción adversa en la tercera semana.

Según la prueba de independencia Chi Cuadrado, para los siguientes casos: reacciones adversas por contraste, caudal por contraste y ayuno por contraste, donde en h1 se establece que no existe una



independencia entre cada variable mencionada y h_0 que, si existe una independencia entre las variables, se obtiene el siguiente resultado:

- Las reacciones adversas registradas con ambos medios de contraste, con 6 manifestaciones con Gadobutrol y 1 con Gadoterato de Meglumina, determinó con un P value de 0,646, que no es estadísticamente significativo con un 5% de significancia.
- El caudal según medio de contraste en reacciones adversas manifestadas con Gadobutrol, con un P value de 0,5254 y Gadoterato de Meglumina, con un P value de 0,333 para ambos, no es estadísticamente significativo con un 5% de significancia.
- El ayuno según medio de contraste en reacciones adversas manifestadas con Gadobutrol con un P value de 0,2071 y Gadoterato de Meglumina con un P value de 0,2165, para ambos no es estadísticamente significativo con un 5% de significancia.

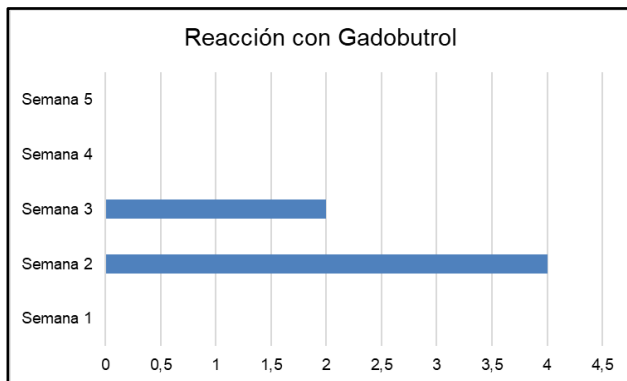


Figura 3: Distribución de la frecuencia de aparición de efectos adversos inmediatos con Gadobutrol

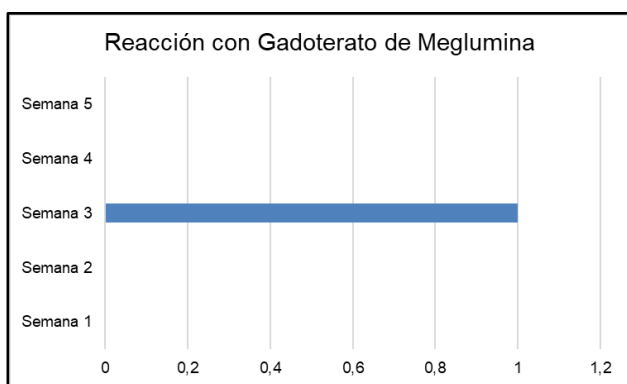


Figura 4: Frecuencia de aparición de efectos adversos inmediatos con Gadoterato de Meglumina

DISCUSIÓN

El mayor uso del medio de contraste Gadobutrol frente al Gadoterato de Meglumina, podría deberse a que el Gadobutrol posee una mayor relajatividad, lo que disminuye el tiempo de relajación, permitiendo que exista un mayor contraste en las estructuras en

secuencias potenciadas en T1, mejorando la calidad de la imagen.

El método de inyección a elección depende del tipo examen. En algunos de ellos no es necesario que la inyección sea a un caudal determinado, ya que no se busca ver el comportamiento del contraste en el órgano (como si lo es en las adquisiciones dinámicas), sino que se busca que haya una comparación entre una máscara (T1 sin contraste) y una fase contrastada. En algunos casos el Tecnólogo Médico es quien decide si se realiza inyección manual o automática en exámenes donde no es necesaria una adquisición dinámica.

Entre las reacciones adversas, se registró que Gadobutrol, en comparación al Gadoterato de Meglumina, manifestó más reacciones adversas. Las propias características de cada medio de contraste, Gadobutrol con 1 mmol/ml no iónico y Gadoterato de Meglumina con 0,5 mmol/ml iónico, pueden causar estas reacciones.

La mayor concentración del Gadobutrol puede ser la causa de una mayor frecuencia de aparición de reacciones adversas inmediatas, también su estado de no iónico, que lo hace inestable cuando debe formar enlaces químicos, podría ser un causante primario o secundario de reacción. Esto puede ser motivo de investigación si el estado iónico o no iónico de un medio de contraste puede generar una reacción frente al sistema inmunológico de un paciente.

Se debe dar énfasis al porcentaje total de reacciones adversas con cada medio de contraste por separado. A pesar de que hubo pocas reacciones, un 5,1% del total de pacientes para Gadobutrol y 8,3% del total de pacientes para Gadoterato de Meglumina las presentaron. Con Gadobutrol, se extrae que habrá una aparición del 5% de reacciones adversas, mientras más contraste se utilice. En el caso de Gadoterato de Meglumina, habrá una aparición del 8% de reacciones adversas mientras más contraste se utilice.

La náusea fue la manifestación más frecuente⁴, con un 62,5% de pacientes que se vio afectado. A la totalidad de ellos se les inyectó Gadobutrol. Esta manifestación es una reacción leve y puede estar dada por las horas de ayuno previo al examen. Se demostró que hubo la misma cantidad de reacciones en pacientes con ayuno bajo 6 horas y con ayuno sobre las 6 horas con Gadobutrol. Esto indica que el ayuno puede que no sea un factor que desencadene la reacción, sino más bien, puede ser un factor secundario.

Cuando se comparó la cantidad de reacciones con el método de inyección, la mayor parte de las reacciones ocurrió cuando se administró el medio de contraste con inyectora automática con caudales cercanos a 2 ml/seg utilizando Gadobutrol. La concentración (1 mmol/ml), puede que haya aumentado la probabilidad de que se genere la



reacción adversa o su estado no iónico, que podría ser un factor directo que desencadene la reacción. Para estos casos en particular, los fabricantes del medio de contraste recomiendan el uso de caudal mínimo permitido, y que a la vez permita hacer de manera correcta una secuencia dinámica, para que disminuya la posibilidad de apariciones de reacciones adversas que pueden resultar en la interrupción temporal o definitiva del examen. Otra opción para reducir la aparición de reacciones es el uso de Gadoterato de Meglumina.

Existió una reacción con inyección manual con Gadobutrol. Aunque se indique que el caudal debe ser administrado a menos de 2 ml/s, el profesional que realice la inyección no puede determinar la velocidad exacta de inyección que se encuentra aplicando.

En el estudio no se tuvo el registro total de reacciones adversas en la institución durante el período de recolección. El equipo de trabajo compuesto por el Tecnólogo Médico a cargo y el auxiliar, no mantenían un registro activo de todos los pacientes a los que se les inyectó el medio de contraste, por diversos motivos (o se encontraban realizando una labor con mayor prioridad).

Existieron situaciones que influyeron en la recolección de datos. Entre ellas, por ejemplo, la atención urgente al paciente con reacción generaba un descuido al momento de registrar el evento. Además, en una gran cantidad de exámenes durante las semanas de recolección de datos no se utilizaron medios de contraste.

Con los datos de la prueba de independencia Chi Cuadrado, se rechaza H_1 y se acepta H_0 donde se establece que no existe una relación entre las variables (caudal, ayuno y medio de contraste usado), con la aparición de la reacción adversa inmediata. Esto se debió, principalmente, al tamaño de la muestra, además del subregistro de reacciones adversas inmediatas que se presentaron.

A lo largo de la investigación surgieron más variables que pueden haber determinado un aumento en la frecuencia de aparición de los efectos adversos. Entre ellas se identificaron: a) el calibre de la bránula que se utilizó al momento de administrar el contraste con inyección automática; b) la temperatura de almacenaje del medio de contraste; c) sitio de inyección; d) la cantidad de exámenes que se realizó el paciente antes de la RM; y e) volumen de suero fisiológico inyectado en el caso de la inyección automática.

Finalmente, es importante mencionar que la mayoría de las reacciones adversas ocurrieron en el Resonador 3 Teslas, por lo que queda abierto a investigaciones futuras, si es que el campo magnético del resonador influyó en la aparición de efectos adversos inmediatos post administración del contraste.

CONCLUSIÓN

Esta investigación no ha permitido demostrar estadísticamente que el Gadobutrol presenta una mayor frecuencia de aparición de efectos adversos inmediatos en comparación con el Gadoterato de Meglumina. Para futuras investigaciones se propone homologar el número de muestras de ambos tipos de contraste.

Agradecimientos

Para esta investigación agradecemos la participación del equipo médico del servicio de Resonancia Magnética de Clínica Alemana Vitacura y La Dehesa. A los Tecnólogos Médicos y Auxiliares del Servicio, quienes dedicaron parte de su tiempo en la recopilación de información mediante la realización de encuestas a los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Costa J, Soria J. Resonancia Magnética enfocada a Técnicos Superiores en Imagen para el Diagnóstico. Barcelona, España: Elsevier; 2015.
- Martí-Bonmatí L, Martí-Bonmatí E. Retention of gadolinium compounds used in magnetic resonance imaging: a critical review and the recommendations of regulatory agencies. *Radiology*. 2017;59(6):469-77.
- Martín López A. Medios de contraste basados en gadolinio. (Tesis de grado). Madrid: Universidad Complutense; 2018.
- Varela C, Prieto J. Fibrosis sistémica nefrogénica: la pandemia que no fue. *Rev. Med. Chile*. 2014;142:1565-74.
- Canga A, Kislikova M, Martínez-Gálvez M, Arias M, Fraga-Rivas P. Función renal, fibrosis sistémica nefrogénica y otras reacciones adversas asociadas a los medios de contraste basados en el Gadolinio. *Revista Nefrología*. 2014;34(4):428-38.
- Escribano F, Sentís M, Oliva J, Tortajada L, Villajos M, Martín A, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of the breast: Comparison of Gadobutrol vs. Gd-DTPA. *Radiology*. 2018;60(1):85-9.
- Carrasco S, Calles Blanco C, Marcin J, Fernández C, Lafuente J. Contrastes basados en Gadolinio utilizados en resonancia magnética. *Radiología*. 2014;56:21-8.
- Guzmán-De-Villoria J, Fernández-García P, Mateos-Pérez J, Desco M. Studying cerebral perfusion using magnetic susceptibility techniques: Technique and applications. *Radiological*. 2012;54(3):208-20.
- Maravilla KR, San-Juan D, Kim SJ, Elizondo-Riojas G, Fink JR, Escobar W, et al. Comparison of gadoterate meglumine and Gadobutrol in the MRI diagnosis of primary brain tumors: A double-blind randomized controlled intraindividual crossover study (the REMIND study). *Am J Neuroradiology*. 2017;38(9):1681-8.
- Valenzuela R, Arévalo O, Tavera A, Riascos R, Bonfante E, Patel R. Imágenes del depósito de Gadolinio en el sistema nervioso central. *Rev Chile Radiología*. 2017;23(2):59-65

