

Mención especial

Ttrabajo libre EVALUACION DE MEDIOS DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIO UTILIZADOS EN DIAGNÓSTICO POR IMAGENES POR RESONANCIA MAGNETICA (IRM)

*Dres. Patricia Aprea, Sabrina Aletti, Verónica Lopez Cepero, Cecilia Zanek,
Romina Parera, Lucila Gelmi, Carlos Chiale*

INTRODUCCIÓN El diagnóstico por Imágenes por Resonancia Magnética (IRM-RMI) es una modalidad no invasiva que permite obtener imágenes tridimensionales de alta resolución de estructuras internas del organismo, resultando adecuada para el estudio morfológico, musculoesquelético, sistema cardiovascular e imágenes oncológicas dado que ofrece información sobre anatomía, función y metabolismo celular. La combinación de esta modalidad diagnóstica con medios de contraste permite mejorar su calidad y exactitud. La obtención de imágenes por IRM se basa en las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos, especialmente del hidrógeno. La combinación de los movimientos de rotación y precesión (movimiento circular en torno a un punto a una frecuencia determinada) de los protones genera un campo magnético. Cuando los protones son sometidos a un campo magnético intenso externo, sus momentos magnéticos se orientan en la dirección del campo aplicado. La aplicación de pulsos de radiofrecuencia ajustados a la misma radiofrecuencia de la precesión altera el alineamiento de los protones en ese campo magnético desde un eje longitudinal a un eje perpendicular. Luego del pulso de radiofrecuencia, los protones vuelven a su estado original. Esta recuperación tanto a nivel longitudinal como transversal se denomina relajación. El tiempo que demora el tejido en recuperar su campo magnético longitudinal original se denomina T1 (spin lattice relaxation), mientras que el tiempo para recuperar el campo transversal se denomina T2 (spin-spin relaxation). Los medios de contraste más utilizados en IRM son los que contienen iones metálicos de transición del grupo de los lantánidos tales como el manganeso, hierro y gadolinio. Estos iones metálicos tienen un momento magnético alto y pueden disminuir los tiempos de relajación longitudinal / T1) y transversal (T2). El gadolinio es uno de los iones con mayor efecto sobre el tiempo de relajación T1 debido a que posee 7 electrones desapareados. El gadolinio libre es un metal altamente tóxico in vivo debido a que se distribuye en hueso e hígado produciendo rápidamente necrosis hepática. Es por ello que los medios de contraste a base de gadolinio se encuentran formados por quelatos, que modifican su distribución en el organismo permitiendo garantizar su seguridad evitando la toxicidad del gadolinio y manteniendo el efecto potenciador del medio de contraste.

Entre las reacciones adversas de ocurrencia normal asociadas a la administración de compuestos de gadolinio se encuentran descritas náuseas, vómitos, dolor de cabeza, debilidad y parestesias. Si bien las reacciones de tipo anafiláctica son infrecuentes en la población normal, la incidencia aumenta en pacientes con asma o alergia. A diferencia de los medios utilizados en métodos radiográficos, los quelatos de gadolinio no tienen efecto tóxico en riñón. No obstante ello, el compuesto gadodiamida resultó ser el primer medio de contraste a base de gadolinio asociado al desarrollo de Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN), que determinó que las Autoridades Reguladoras de Medicamentos establecieran la obligatoriedad de introducir modificaciones en los textos de los prospectos de todos estos productos con inclusión de precauciones, contraindicaciones y advertencias específicas en relación a la administración de estos compuestos en pacientes con insuficiencia renal y/ o en niños.

El riesgo de FSN en pacientes con insuficiencia renal no es el mismo para todos los medios de contraste a base de gadolinio debido a que diferentes propiedades fisicoquímicas afectan sus estabilidades y por lo tanto la liberación de iones gadolinio libre.

OBJETIVO: Evaluar los agentes de contraste a base de gadolinio autorizados por la ANMAT disponibles en la Argentina, con énfasis en los aspectos asociados con la seguridad de estos medicamentos, incluyendo la información sobre advertencias, contraindicaciones y efectos adversos contenida en los prospectos. A partir de ello considerar por un lado la necesidad de actualizar la reglamentación vigente relacionada con la información de seguridad que debe ser incorporada en forma obligatoria en los prospectos o manuales de uso de estos productos en función de la clasificación de riesgos propuesta por la European Medicines Agency, y por otro la adopción de otras medidas regulatorias conducentes a garantizar la seguridad de los mismos.

MATERIALES Y MÉTODOS: La evaluación se realizó sobre todos los medios de contraste a base de gadolinio, autorizados por ANMAT y comercializados en la República Argentina (Total 6). Los mismos fueron muestreados directamente de los depósitos de sus elaboradores o importadores. Los productos fueron codificados para su evaluación y presentación de los resultados en forma alfanumérica considerando para su codificación el ingrediente activo farmacéutico, seguido de guión y a continuación número romano: Gd-DTPA-I. Las características de los mismos fueron identificadas de acuerdo a datos de registros de ANMAT, especificaciones de farmacopea de Estados Unidos (USP) y clasificación de riesgo propuesta por la European Medicines Agency (EMA).

1-Fiscalización del control de calidad: A fin de verificar la adecuación de los ensayos utilizados para la liberación de lotes por los laboratorios productores nacionales e importadores, se indicó a los mismos efectuar la totalidad de los ensayos en presencia de profesionales de la ANMAT sobre las muestras obtenidas. Asimismo se evaluó la capacidad analítica para controlar, considerando ensayos realizados en laboratorio propio o contratado y complejidad de los mismos, las especificaciones utilizadas (propias o de farmacopeas reconocidas), métodos analíticos y criterios de aceptación (propios o de farmacopeas reconocidas, éstos últimos en completos o incompletos, actualizados o sin actualizar a versión vigente) y estándares o materiales de referencia utilizados.

2- Evaluación de la información relacionada con contraindicaciones, precauciones y advertencias contenida en los rótulos/ prospectos de los productos: La información contenida en rótulos y prospectos de las muestras obtenidas fue comparada con: a- la autorizada originalmente para el producto y b- con lo establecido en la Disposición ANMAT 5555/07, que reglamenta la actualización de prospectos/ manuales de uso de productos derivados de gadolinio mediante la incorporación en forma resaltada de información específica sobre contraindicaciones, advertencias y precauciones. La información relevada fue clasificada como: Conforme (C) (en caso de cumplir todos los requerimientos establecidos) Conforme con observaciones (CCO) (cuando su redacción pudiera resultar confusa o formalmente diferente a la

establecida) o No conforme (NC) (ausencia de información o información incompleta con desvíos significativos a lo establecido por Disposición 5555/07).

3- Relevamiento de reportes por desvíos de calidad o efectos adversos: se revisaron los registros de reportes para el periodo 2008-2011 mantenidos por el laboratorio importador o productor clasificándolos de acuerdo a su gravedad en leves, moderados o serios.

RESULTADOS

Los medios de contraste disponibles en la República Argentina incluyeron 4 ingredientes farmacéuticos activos (I.F.A.s): gadopentetato de dimeglumina [**Gd-DTPA**] (3 productos), Gadoterato de meglumina -[**Gd-DOTA**] (1 producto), Gadodiamida [**Gd-DTPA-BMA**] (1 producto) y Gadoversetamida [**Gd-DTPA-BMEA**] (1 producto). Los productos fueron agrupados en función de su IFA para verificar su cumplimiento con las especificaciones, métodos analíticos y estándares/ materiales de referencia utilizados para su control.

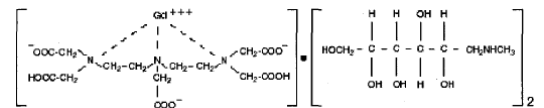
Las características de los productos, Categoría de riesgo establecido por el Comité de Medicamentos de uso Humano de la EMA y su codificación se presentan a continuación.

CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIO AUTORIZADOS POR ANMAT

GADOPENTETATO DE DIMEGLUMINA- [Gd-DTPA]

Medio de contraste paramagnético de estructura lineal y de tipo iónico, Peso Molecular 938.

Se trata de un quelato de gadolinio formado por la sal di-N-metilglucamínica del ácido gadopentético (Gd-DTPA; gadopentetato), complejo de gadolinio del ácido pentético (dietilentriaminopentaacético = DTPA) (designación química; 1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol dihydrogen [N,N-bis[2-



[bis(carboxymethyl)amino]ethyl] glycinato (5-)]gadolate(2-)(2:1))

Fórmula empírica: (C₁₄H₂₀GdN₃O₁₀ • 2C₇H₁₇NO₅)

La inyección de gadopentetato de dimeglumina es una solución estéril de gadopentetato dimegluminico en agua para inyección. Debe contener no menos de 90.0 % y no más de 110.0% de la cantidad declarada de gadopentetato de dimeglumina

Categoría de riesgo: Riesgo Alto

Total productos autorizados por ANMAT: 3 (tres). **Códigos utilizados:**

Gd-DTPA -I. Gadopentetato de dimeglumina, inyectable 469 mg/ml- Origen de elaboración: Nacional

Gd-DTPA -II. Gadopentetato de dimeglumina, inyectable 469 mg/ml- Origen de elaboración: Nacional

Gd-DTPA -III. Gadopentetato de dimeglumina, inyectable 469 mg/ml- Origen de elaboración: Alemania

GADOTERATO DE MEGLUMINA-[Gd-DOTA]

Medio de contraste paramagnético macrocíclico de tipo iónico. Se trata de un quelato formado por la complejación del ión gadolinio (Gd³⁺) con el DOTA (ácido 1,4,7,10 - tetrazocyclodecano N, N', N'', N'''- tetraacético).

Fórmula empírica: C₁₆H₂₅N₄O₈Gd, H₂O

La inyección de gadoterato de meglumina es una solución de Gadoterato de Meglumina Gd-DOTA (del Ácido Gadotérico)

Categoría de riesgo: Riesgo Bajo.

Total productos autorizados por ANMAT:1 **Código utilizado:** Gd-DOTA IV.

Gadoterato de meglumina, inyectable 376,9 mg/ ml. Origen de elaboración: Francia

GADODIAMIDA.- [Gd-DTPA-BMA]

Medio de contraste paramagnético formado por el quelante dietilentriamina-pentaacetato-bismethylamide y el ión paramagnético gadolinio según la designación química [5,8-bis(carboxymethyl)11-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-3-oxo-2,5,8,11-tetraazatridecan-13-oato (3-)-N⁵, N⁸, N¹¹, O³, O⁵, O⁸, O¹¹, O¹³] gadolinium hydrate.

Fórmula empírica: C₁₆H₂₈GdN₅O₉•xH₂O

La inyección de gadodiamida es una solución estéril de gadodiamida en agua para inyección. Debe contener no menos del 90.0% y no más del 11.0% del valor declarado de gadodiamida.

Puede contener pequeñas cantidades de Meglumina y Acido Pentetico como estabilizantes.

Categoría de riesgo:Riesgo Alto

Total productos autorizados por ANMAT: 1. **Código utilizado:** Código Gd-DTPA-BMA -V Gadodiamida, inyectable, 287 mg/ml Origen de elaboración: Irlanda

GADOVERSETAMIDA [Gd-DTPA-BMEA]

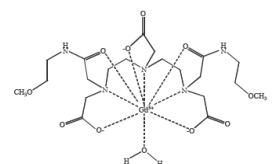
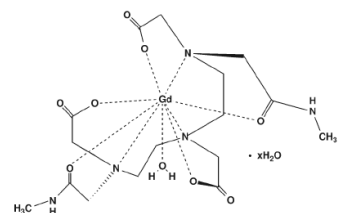
Agente paramagnético complejo formado por el quelante versetamida y el ión paramagnético gadolinio, según: la designación química [8,11-bis(carboxymethyl)-14-[2-[(2methoxyethyl)amino]-2-oxoethyl]-6-oxo-2-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oato(3-)] gadolinium

Categoría de riesgo: Riesgo Alto

Total productos autorizados por ANMAT: 1. **Código utilizado:** Código Gd-DTPA-BMEA -VI Gadoversetamida, inyectable, 330.9 mg/ml Origen de elaboración: Estados Unidos

1-Fiscalización del control de calidad

Evaluación de productos a base de Gadopentetato de dimeglumina



De acuerdo a lo relevado,(Tabla 1) los productos Gd-DTPA-I y Gd-DTPA-III, cumplen con especificaciones establecidas

TABLA I MONOGRAFÍA USP- ESPECIFICACIÓN-MÉTODOS ANALÍTICOS- Gd-DTPA			Gd-DTPA -I	Gd-DTPA -II	Gd-DTPA -III
Aspecto	Visual	Sol Limp., transp sin opalescencia	S i/ C	Si/C	Si/C
pH	electroquímico	6.5-8.0	Si/C	Si/C	+Estricto7.0-7.9/C
Identificación	Abs. UV	Espectro exhibe	Si/C	No realiza	Si/C
Presencia de Meglumina	TLC	Rf se corresponde con Sc. de Ref	Si/C	No realiza	Si/C
Presencia de gadopentato	TLC	Rf se corresponde con Sc. de Ref	Si/C	No realiza	Si/C
Metales pesados	Fisicoquímico	< 0.002%	Si/C	Si/C	Si/C
Contenido de Gadolinio	Fisicoquímico	Entre 15.1 y 18.4% de 469 de GdDTPA	Si/C	Si/C	Entre 74.6-82.4 mg/ml/ C
Contenido de ácido pentetético	Absorción Atómica	Entre 0.027-0.04 %	Si/C	Si/C	Entre 200-400 ug/ml/C
Contenido de meglumina	Rotación angular-	Entre 37.4-45.8%	Si/C	Si/C	Entre 186-206mg/ml/C
Gadopentetato de dimeglumina	HPLC	469+/-10%	Si/C	Si/C	+Estricto 469+/-5%
Endotoxinas	Filtración por	<25 USP EU/ml	Si/C	Si/C	<0.5/C
Control de esterilidad	Filtración por	Cumple	Si/C	Si/C	Si/C
Control de volumen extraíble	Volumétrico	No inferior al declarado en rotulo	Si/C	Si/C	Si/C
-----	-----	-----	*	-----	**
<p>*Densidad: Método picnometrico- Especificación:1.21+/-0.22 g/ml/ Cumple</p> <p>**Productos de degradación: Gadolinio libre 3+ -Método TLC: máx 0.1%; Desconocidos individuales ref. Acido gadopentetico: máx 0.2%, Desconocidos individuales ref. meglumina: max 0.1%. Suma máx: 0.5%. Productos de descomposición: suma de productos de degradación del DTPA por HPLC: máx: 0.3%. Productos de degradación Total: Suma de degradados DTPA+Degradados por TLC: máx 0.8% / Cumple</p> <p>Impurezas particuladas/ cumple</p>					

en Farmacopea USP, teniendo inclusive el producto Gd-DTPA-III especificaciones más estrictas como por ejemplo la Valoración de gadopentetato de dimeglumina, pH e introduce la determinación de productos de descomposición y degradación. Por su parte el producto Gd-DTPA-I agrega la determinación de densidad. Respecto al producto Gd-DTPA-II, se constato que si bien eran realizados los ensayos de contenido de gadolinio, contenido de acido pentetetico,

contenido de meglumina y valoración de gadopentetato de dimeglumina no eran realizados los ensayos de identificación. Todos los ensayos realizados para los tres productos se encontraron dentro de especificaciones. Las metodologías utilizadas fueron de USP incorporando en algunos casos metodologías propias desarrolladas por el elaborador. Todos los ensayos fueron realizados en laboratorio propio excepto aquellos que por su complejidad (ej. Determinación de contenido de acido pentetetico por Absorción atómica) se requirió utilizar un laboratorio tercerista. Se pudo constatar además la utilización en todos los casos del material de referencia: Gadopentetate Monomeglumine USP Reference Standard-Lote RS2332. Para el Gd-DTPA-III un Meglumine Working Estándar for assay y Edtetic Acid working Estándar for Assay fueron utilizados, también.

Evaluación de productos a base de Gadodiamida

MONOGRAFÍA USP- ESPECIFICACIÓN-MÉTODOS ANALÍTICOS- Gadodiamida.

1-Identificación gadodiamida por Absorción al UV/ el tiempo de retención de la muestra debe corresponderse con el testigo, 2-Valoración de gadodiamida por HPLC / contiene no menos del 90%-ni más del 110%, de la cantidad declarada, 3-Impurezas orgánicas: Compuesto relacionado A de Gadodiamida/ no más de 2%, Compuesto relacionado con gadodiamida B/ no más de 2%, Otra impureza individual/ no más del 2%, 4-Osmolaridad y Osmolalidad/ 650-1000 mOsmol/kg, pH/ 5.5-7.7, 5-Endotoxinas bacterianas / no más de 0,029 Unidades USP EB/mg de gadodiamida, 6-Ensayo de esterilidad/ cumple.

El producto Gd-DTPA-BMA-V cumple con especificaciones establecidas en Farmacopea USP, teniendo inclusive el producto especificaciones más estrictas por ejemplo para Valoración de gadodiamida (95.0-105.0%) y pH (6.0-7.0) .No obstante ello debe actualizar la batería de ensayos a los actualmente vigentes en cuanto a que USP hoy indica realizar Determinación de impurezas orgánicas por HPLC en lugar de la determinación de Sustancias Relacionadas por HPLC como continua realizándose para el producto según: GdNaDTPA-MMA < de 1.5%, GdNa2DTP <1.5%, : Todos los ensayos realizados para el producto se encontraron dentro de especificaciones. Las metodologías utilizadas fueron de USP incorporando en algunos casos metodologías propias desarrolladas por el elaborador. Todos los ensayos fueron realizados en laboratorio propio. Se pudo constatar además la utilización de materiales de referencia: Referencia Gadodiamida (WS0410.022), Estándares de referencia de sustancias relacionadas GdNaDTPA-MMA y GdNa2DTPA

Evaluación de productos a base de Gadoversetamida

MONOGRAFÍA USP- ESPECIFICACIÓN-MÉTODOS ANALÍTICOS- Gadoversetamida.

1-Identificación y Valoración de gadoversetamida por HPLC / contiene no menos del 95.0%-ni más del 105.0%, de la cantidad declarada, 2-Compuestos relacionados por HPLC/no más del 1.0% (P/P) del compuesto A relacionado a gadoversetamida, 3-Relajación por RMN/ entre 4.0 y 5.0seg⁻¹mM⁻¹, 4-pH: entre 5.5-7, 5-Endotoxinas bacterianas / no más de 5 Unidades USP EB/ml de gadoversetamida, 6-Ensayo de esterilidad/ cumple., 7. Material particulado/ cumple.

El producto Gd-DTPA-BMEA VI cumple con algunas de las especificaciones establecidas en Farmacopea USP, incorporado determinaciones extras tales como densidad/ entre 1.154 y 1.162, Identificación de gadolinio y valoración de versetamida de calcio/ entre 45-55 mM..No obstante ello debe actualizar la batería de ensayos a los actualmente vigentes en cuanto a que USP indica realizar Compuestos relacionados por HPLC e incorporar el ensayo de relajación por RMN. Todos los ensayos realizados para el producto se encontraron dentro de especificaciones. Las metodologías utilizadas fueron de USP incorporando en algunos casos metodologías propias desarrolladas por el elaborador. Todos los ensayos fueron realizados en laboratorio propio. Se pudo constatar además la utilización de materiales de referencia: Standard USP Gadoversetamide

Evaluación de productos a base de Gadoterato de meglumina

ESPECIFICACIÓN-MÉTODOS ANALÍTICOS- Gd-DOTA IV- Especificaciones y metodologías propias del elaborador. 1- Aspecto: liquido incoloro a marillento sin partículas en suspensión / cumple, 2- pH/ 6.5 a 8.0, 3- Densidad/ 1.165 a 1.183, 4- Volumen de llenado/ 15.0- 16.5, 5- 5-Identificación de acido gadoterico (DOTA-GD) por TLC/ se observa una mancha de igual Rf que el estándar, 6- Determinación espectrofotométrica de color de la solución: A450nm/ menor a 0.040 y A500: menor a 0.020, 7- Gadolinio libre: max. 0.005% P/V, 8- Valoración de DOTA libre/ 0.005-0.050 % m/V, 9- Valoracion DOTA-Gd/ 26.53-29.33, 10- Esterilidad/ cumple, 11 Test de pirógenos/cumple, 12. Hermeticidad/ cumple
Todos los ensayos fueron realizados en laboratorio propio excepto el de pirógenos, encontrándose todos ellos dentro de especificaciones. Se pudo constato la utilización de patrón de referencia secundario DOTAREM

2- EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN RELACIONADA CON CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS CONTENIDAS EN LOS RÓTULOS/ PROSPECTOS DE LOS PRODUCTOS

Tabla 2 Información de rótulos y prospectos			Productos						
			Gd-DTPA -I	Gd-DTPA -II	Gd-DTPA -III	Gd- DOTA IV	Gd- DTPA- BMA -V	Gd- DTPA- BMEA - VI	
Información conforme a lo autorizado			C	C	C	C	C	C	
Información conforme a Disp. ANMAT 5555/07 (Ver cuadro I)	Texto resaltado		NC*	C**	NC***	NC	NC	NC	
	1.Advertencias		1.a.	C	C	C	C	NC	C
	2. Precauciones		2.a	C	NC	C	C	NC	C
			2.b.	C	NC	C	C	NC	C
			2.c.	C	C	C	C	NC	C
			2.d.	C	NC	C	C	NC	C
			2.e	C	C	C	C	NC	C
			2.f	C	NC	C	C	NC	C
			2.g.	C	NC	C	C	NC	C
			2.h.	C	NC	C	C	NC	C
3. Contraindicaciones		3.a.	C	NC	C	C	NC	NC	
		3.b.	C	NC	C	C	NC	C	
Conformidad global			CCO	NC	CCO	CCO	NC	CCO	

C: Conforme; **NC:** No conforme; **CCO:** conforme con observaciones
 * y *** Texto en itálica en lugar de resaltado; **Texto resaltado con falta de información en precauciones y contraindicaciones.

Como puede observarse en la Tabla 2, los prospectos de todos los productos resultaron conformes con la información autorizada al momento de su registro. En cuanto a la actualización de información relacionada con advertencias, precauciones y contraindicaciones establecidas por disposición ANMAT 5555/07 (Cuadro 1) en consonancia con lo actuado a nivel internacional sobre medios de contraste a base de gadolinio y su potencial riesgo de desarrollar Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN), solo el prospecto de 1 (un) producto resulto No conforme por incumplimiento con el 100% de lo establecido en la reglamentación vigente. De los restantes, 3 (tres) solo incumplieron lo indicado en cuanto al resaltado de los textos (a pesar que dos de ellos sí lo hacían utilizando es estilo de fuente cursiva), 1 (uno) si bien cumplió con el resaltado de los textos, no incluyo toda la información relacionada con precauciones y ninguna con contraindicaciones por ultimo 1 (un) producto solo obvió incluir una advertencia y no resaltar los textos incorporados

Cuadro I- Información conforme a Disposición ANMAT 555/07- Texto obligatorios a incluir en prospecto en forma resaltada.

1-ADVERTENCIAS

1.a Existe alto riesgo de padecer 'Fibrosis Sistémica Nefrogénica' (FSN) después de la administración de medios de contraste para resonancia magnética nuclear a base de gadolinio (MC-RMN-Gd) en pacientes con insuficiencia renal severa (IRS) aguda o crónica (filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m2) y en pacientes con insuficiencia renal aguda de cualquier grado de severidad debido a síndrome hepato/renal o en período perioperatorio para transplante de hígado. La FSN es una enfermedad debilitante y, en algunos casos, puede ser fatal; generalmente afecta la piel, los músculos y algunos órganos internos.

2-PRECAUCIONES

- 2.a Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (filtración glomerular 30-59 ml/min/1,73 m2) por riesgo desconocido de desarrollo de FSN.
- 2.b. En recién nacidos e infantes hasta 1 año de edad sólo utilizar después de cuidadosa consideración debido a la inmadurez de la función renal.
- 2.c. Importante: previo a la administración del MC-RMN-Gd el médico debe evaluar la función renal del paciente, ya sea a través de su historia clínica y/o por pruebas de laboratorio.
- 2.d. Evitar el uso de compuestos derivados del gadolinio a menos que la información diagnóstica sea esencial y no disponible con una imagen de resonancia magnética sin permitirse un plazo suficiente para la eliminación del gadolinio antes de cualquier readministración.
- 2.e. El tiempo transcurrido entre la administración del MC-RMN-Gd y el diagnóstico de la FSN es variable pudiendo ir de días a meses.
- 2.f. Las dosis repetidas o dosis mayores que las recomendadas son factores que pueden aumentar el riesgo para la FSN.
- 2.g. Para los pacientes en hemodiálisis, los profesionales pueden considerar realizar inmediatamente la hemodiálisis luego de la administración del MC-RMN-Gd para aumentar su eliminación. Desde la primera a la tercera sesión de hemodiálisis, las tasas de eliminación promedio reportadas fueron 78%, 96%, y 99%. No obstante se desconoce si la hemodiálisis previene la aparición de la FSN.
- 2.h. Se desconoce el riesgo para desarrollar FSN en pacientes con insuficiencia renal leve, a moderada o función renal normal.

3-CONTRAINDICACIONES

- 3.a No usar contrastes con gadolinio o derivados tales como gadodiamida u otros quelatos diferentes de gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal severa y en aquellos que han recibido o van a recibir un transplante hepático.
- 3.b. Contraindicado el uso de agentes de contraste con gadodiamida en pacientes con IRS(tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m2) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a transplante hepático. En neonatos y en niños de hasta un año de edad administrar tras cuidadosa valoración, debido a la inmadurez de su función renal. Administrar otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodiamida en pacientes con IRS (tasa de filtración glomerular < 30 ml/mín/1,73 m2) sólo después de cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual

3- RELEVAMIENTO DE REPORTES POR DESVÍOS DE CALIDAD O EVENTOS ADVERSOS

En la Tabla 3 se presentan los reportes de eventos adversos y desvíos de calidad (total 29/ 100%) registrados por los laboratorios titulares de los certificados.

Solo dos laboratorios exhibieron registros de desvíos de calidad (48.3%) uno considerado mayor, relacionado con el producto (Gd-DTPA -I) cuya causa raíz fue investigada, concluyéndose en falla por bajo rendimiento del revisado óptico, implementándose dos acciones correctivas como consecuencia del mismo. Los otros desvíos estuvieron asociados a los productos Gd-DTPA-I= 12, Gd-DTPA -III=1, y fueron considerados menores.

En cuanto a registros de eventos adversos reportados (51.7%), sólo fueron encontrados registros en dos laboratorios (Productos: Gd-DTPA -II y Gd-DTPA -III). Todos ellos, tanto los severos (27.6%) como los leves (24.1%) fueron los descriptos en la bibliografía y en los respectivos prospectos, no detectándose evento alguno vinculado a desarrollo de FSN.

CONCLUSIONES: Los medios de contraste derivados de gadolinio representan una herramienta importante en el diagnóstico por imágenes no solo por su capacidad para proveer alto nivel de contraste sino también por la información sobre anatomía, función y metabolismo celular que permite obtener. Si bien el perfil de seguridad de los compuestos de gadolinio ha sido considerado muy bueno, la asociación entre la administración de estos productos y el riesgo de desarrollar Fibrosis Sistémica Nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal ha determinado la necesidad de implementar medidas tendientes a disminuir los riesgos de ocurrencia de este desorden. La ANMAT desde el año 2007 ha reglamentado la inclusión en rótulos y prospectos, de advertencias, contraindicaciones y precauciones relacionadas con esta problemática y desde el año 2009 ha establecido un programa específico con el objetivo de verificar en forma sistemática las medidas de control implementadas por los elaboradores e importadores, destinadas a garantizar la seguridad de estos productos. Los resultados obtenidos nos permiten concluir un adecuado grado de cumplimiento con la reglamentación vigente. No obstante ello, algunos de los desvíos observados constituyen una oportunidad para actualizar y reforzar las recomendaciones de uso, e información de contraindicaciones y precauciones en distintos grupos de pacientes en asociación con la clasificación de los medios a base de gadolinio en función de su riesgo alto, moderado o bajo. Asimismo se considera oportuno establecer las monografías de estos compuestos en Farmacopea Argentina, a fin de lograr una mejor adhesión por parte de los laboratorios y efectuar un recordatorio a los profesionales de la salud sobre la importancia de notificar todas las sospechas de eventos adversos a través del Sistema de Farmacovigilancia de la ANMAT.

TABLA 3-REGISTROS DE REPORTES DE EFECTOS/EVENTOS ADVERSOS Y/O DESVÍOS DE CALIDAD PERIODO 2008-2011			
Número de eventos/ Desvíos de calidad notificados			Tipo de evento/ desvió notificado (Producto involucrado)
Total Eventos adversos (EA) y Desvíos de Calidad (DC) Período 2008-2011 29 (100%)	Total EA 15 (51.7%)	Total EA severos 8 (27.6%)	Celulitis química por extravasación de gadolinio 1 (una) (Gd-DTPA -III)
			Reacción cutánea generalizada 1 (una) (Gd-DTPA -III)
			Angioedema generalizada 3 (tres)Gd-DTPA -III)
			Rash cutáneo serio 1 (una) (Gd-DTPA -III)
		Reacción alérgica severa 2 (dos) (Gd-DTPA -II)	
		Total EA leves 7 (24.1%)	Rash cutáneo no serio 1 (una) (Gd-DTPA -III)
			Nauseas y vómitos 5 (cinco) (Gd-DTPA -II)
			Nauseas 1 (una) (Gd-DTPA -II)
	Total DC 14 (48.3%)	Total DC mayores 1 (3.5%)	Bajo rendimiento del revisado óptico 1(una) (Gd-DTPA -I)

REFERENCIAS

1. Questions and answers on the review of gadolinium-containing contrast agents- EMEA/727399/2009 Rev. EMEA/H/A-31/1097-Jul 2010
2. Disposición ANMAT 5555/07. Actualización de prospectos y manual de uso de productos que contengan derivados del gadolinio. Información sobre contraindicaciones, advertencias y precauciones
3. Public Assessment Report. Increased risk of nephrogenic fibrosing dermopathy/ nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing MRI contrast agents
4. Contrast media. Safety issues and ESUR guidelines. Thomsen HA ed. Heidelberg Springer Verlag: 2006
5. Biochemical Safety Profiles of Gadolinium-Based Extracellular Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis. ERsoy H, Rybicki FJJ. Man. Reson. Imaging 2007 Nov.; 26 (5): 1190-7
6. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Associated with Exposure to Gadolinium-Containing Contrast Agents — St. Louis, Missouri, 2002–2006 MMWR- Morbidity and Mortality Weekly Report- Center for Disease Control-CDC- February 23, 2007 / Vol. 56 / No. 7
7. USP Monographs: Gadodiamide, Gadoversetamide, Gadopentetate Dimeglumine inyección-
8. A review of gadolinium based contrast agents in magnetic resonance imaging. Robert M Singer-CEwebsitesource