

**ALERTA DE SEGURIDAD 02-18**

**16 de Mayo de 2018**

**NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PARA AGENTES DE CONTRASTE  
BASADOS EN GADOLINIO**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud sobre nueva información de seguridad para los agentes de contraste que contienen gadolinio en su formulación.

El gadolinio es un metal que está presente en varios principios activos de medicamentos que se utilizan como agentes de contraste intravenosos para imágenes médicas por la técnica de resonancia magnética, tanto en adultos como en niños, para facilitar la visualización de lesiones o áreas con interrupción de la barrera hematoencefálica y/o vascularidad anormal.

El CNFV ha venido analizando el riesgo de acumulación de gadolinio en el cerebro y otros órganos tras la utilización de agentes de contraste que contienen dicho metal pesado. Esto con base en las revisiones conducidas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) desde los años 2015 y 2016, respectivamente.

Las revisiones fueron iniciadas debido a publicaciones médicas recientes donde se demostró que hay depósitos de gadolinio que permanecen en el cerebro de algunos pacientes que se someten a resonancias magnéticas repetidas sin conocerse si los depósitos son nocivos o cuáles son sus efectos a largo plazo.

La FDA y la EMA llegaron a conclusiones similares en cuanto a los siguientes aspectos:

1) Hay dos tipos de agentes de contraste basados en gadolinio de acuerdo con su estructura química: lineales y macrocíclicos. Los lineales son más propensos a disociarse en gadolinio libre, que es cuando el gadolinio se separa de la molécula a la cual está unido, por lo que muestran un mayor depósito corporal y por más tiempo que los macrocíclicos.

2) Dentro de los agentes lineales se encuentran los principios activos: gadofosveset trisodio, gadoxetato disodio, gadopentetato de dimeglumina, gadobenato de dimeglumina, gadodiamida y gadoversetamida. Dentro de los agentes macrocíclicos se encuentran los principios activos: gadoterato de meglumina, gadobutrol y gadoteridol.



MINISTERIO DE SALUD  
REPÚBLICA DE COSTA RICA

## DIRECCIÓN DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA



3) Los agentes de contraste basados en gadolinio se depositan en el cerebro y otros órganos como huesos y piel por meses y hasta por años, lo cual se ha evidenciado por medio de espectrometría de masas con incremento de la intensidad de la señal en el tejido cerebral.

4) No hay evidencia de que el depósito cerebral de gadolinio cause efectos neurológicos negativos, como por ejemplo trastornos cognitivos o del movimiento, en personas con función renal normal.

5) El único evento adverso conocido y descrito en la literatura que está relacionado con la retención de gadolinio es una condición poco común llamada Fibrosis Sistémica Nefrogénica, la cual ocurre en un subgrupo de pacientes con deficiencia renal preexistente. Esta es una enfermedad dolorosa de la piel caracterizada por engrosamiento de la piel y puede afectar las articulaciones ocasionando una limitación significativa del movimiento en semanas o meses.

La FDA, en su comunicado del 19 de diciembre del 2017, anunció que va a requerir medidas para todos los agentes de contraste basados en gadolinio: la actualización de varias secciones del etiquetado y la implementación de una *Guía de Medicamento* que deben leer los pacientes que recibirán estos medicamentos donde se les explica los riesgos asociados incluido el de retención de gadolinio. <sup>1</sup>

Por otra parte, el 23 de noviembre del 2017, la EMA publicó que se suspenderán en la Unión Europea los agentes lineales intravenosos gadodiamida, gadoversetamida y ácido gadopentético en tanto que se mantendrán disponibles los 2 agentes lineales intravenosos ácido gadoxético y ácido gadobénico porque se utilizan en imagenología para lesiones hepáticas pobremente vascularizadas cuyo estudio no es adecuado con otros agentes. Además, se mantendrán las formulaciones intraarticulares del agente lineal ácido gadopentético ya que la dosis de gadolinio requerida para el escaneo es muy baja. Todos los agentes macrocíclicos permanecerán disponibles y el etiquetado de todos los agentes será actualizado. <sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm461876.htm>

<sup>2</sup> EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans Recommendations conclude EMA's scientific review of gadolinium deposition in brain and other tissues. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/gadolinium\\_contrast\\_agents\\_31/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500240575.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf)



MINISTERIO DE SALUD  
REPÚBLICA DE COSTA RICA

## DIRECCIÓN DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

### CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA



Ante esta nueva información de seguridad, el CNFV verificó en su base de datos que desde el 2013 a la fecha solamente se han recibido 4 reportes de sospecha de reacción adversa al gadobutrol (3 en el 2016 y 1 en el 2017). Todos los reportes describieron como único evento “náuseas” y fueron clasificados como leves y probables, siendo una reacción adversa referenciada en la literatura. También se solicitaron los reportes de ventas de los últimos 5 años de los agentes de contraste basados en gadolinio que se encuentran registrados en el Ministerio de Salud y el pasado 2 de mayo se realizó una reunión con médicos representantes de la Asociación Costarricense de Radiología e Imágenes Médicas.

El CNFV acordó actualizar la monografía de los agentes de contraste registrados en el país que contienen gadolinio e implementar un folleto educativo sobre los principales riesgos de este tipo de medicamentos para los profesionales de la salud que los prescriben, despachan y aplican así como para los pacientes.

Además, se recomienda a los **profesionales de la salud:**

- Tener presente la nueva información de seguridad para los agentes de contraste basados en gadolinio.
- Considerar las características de retención de cada agente al momento de escoger cuál agente de contraste basado en gadolinio utilizar en pacientes con mayor riesgo de retención de gadolinio, es decir, en aquellos que requieren dosis múltiples a lo largo de su vida, embarazadas, niños y personas con condiciones inflamatorias.
- Minimizar, cuando sea posible, la realización de imágenes médicas por resonancia magnética con agentes de contraste basados en gadolinio repetidas particularmente en aquellos casos donde existe poco tiempo entre un estudio y el siguiente.
- Informar a los pacientes sobre los principales riesgos asociados a los agentes de contraste basados en gadolinio con base en el folleto educativo que se les proporcionará y atender las consultas que estos tengan.
- Notificar cualquier sospecha de reacción adversa a los agentes de contraste basados en gadolinio al CNFV.

Así mismo se recomienda a los **pacientes:**

- Leer o solicitar al profesional de la salud que les explique el folleto educativo sobre los principales riesgos asociados a los agentes de contraste basados en gadolinio que se les proporcionará.



MINISTERIO DE SALUD  
REPÚBLICA DE COSTA RICA

## DIRECCIÓN DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

### CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA



- Reportar al profesional de la salud si está embarazada o sospecha que pueda estarlo o está planeando estarlo, la fecha de su última resonancia magnética, si ha tenido estudios de ese tipo repetidos y si tiene problemas de los riñones.
- Comunicar al profesional de la salud cualquier reacción adversa que presenten con los agentes de contraste basados en gadolinio u otros medicamentos.

Los agentes de contraste que contienen gadolinio en su formulación y que se encuentran registrados en el Ministerio de Salud son los siguientes:

Nombre	Registro Sanitario
Omniscan 0.5 mmol/mL solución inyectable	4118-AÑG-224
Dotarem 0.5 mmol/mL solución inyectable	4116-ACP-1680
Dotarem 0.5 mmol/mL	3201-AHW-7479
Gadovist 1.0 mmol/mL	4101-CG-7376
Magnevist solución inyectable	4101-CG-12752
Gadopentetato de dimeglumina inyección USP 0.5 mmol/mL	M-IN-15-00301
Gadopentetato de dimeglumina solución inyectable	M-CN-16-00086

Finalmente, el CNFV recuerda **la importancia y el deber de reportar** cualquier sospecha de reacción adversa a los agentes de contraste que contienen gadolinio y a cualquier otro medicamento mediante el envío de la Tarjeta Amarilla (formato digital disponible en <http://www.ministeriodesalud.go.cr>) al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ubicado en el Ministerio de Salud en San José, Distrito Hospital, Calle 16, Avenidas 6 y 8, Edificio Norte, 4° piso, Tel/Fax: 2257 2090 o a través del Sistema de Notificación en Línea Noti-FACEDRA mediante el link <http://notificacentroamerica.net/Pages/mapa.aspx#no-back-button>.

  
Dra. Guiselle Rodríguez Hernández  
Directora

REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

