

9

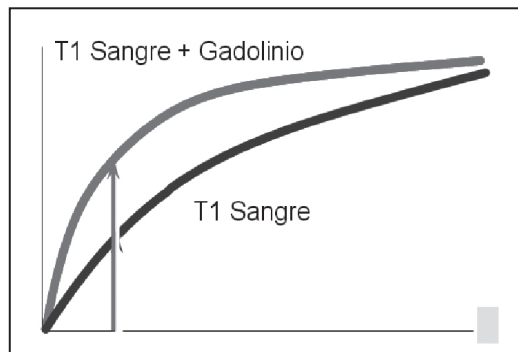
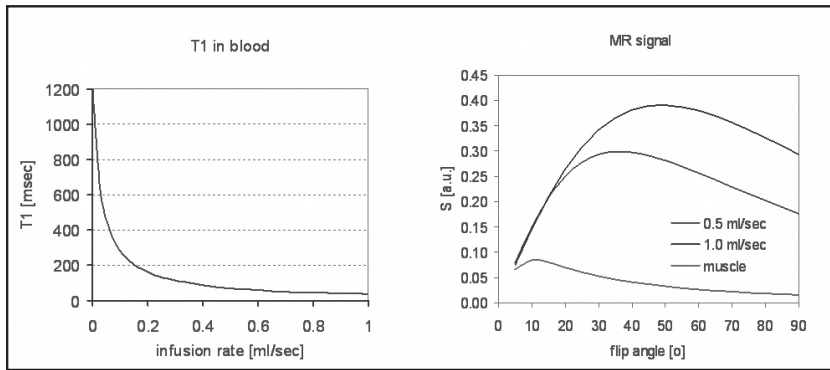
Contraste en cardio-RM

La resonancia magnética (RM) para el diagnóstico cardíaco se encuentra en expansión, favorecida por los nuevos desarrollos técnicos y por la utilización de agentes de contraste que amplían el espectro de aplicaciones clínicas. Los agentes de contraste en RM se caracterizan por la presencia de un ión metálico con propiedades magnéticas. Este ión metálico constituye el principio activo de cara a los efectos buscados para la RM. Al tratarse generalmente de compuestos metálicos tóxicos para el organismo, se administran unidos a una sustancia quelante que impide su liberación y que además le va a servir de transportador, guiando así su distribución en el organismo y, por tanto, sus características farmacocinéticas.

1. PRINCIPIOS ACTIVOS

Dependiendo de las propiedades magnéticas de los diferentes iones metálicos, los medios de contraste pueden ser paramagnéticos o superparamagnéticos:

- **Paramagnéticos.** Son los contrastes habitualmente utilizados para RM. Contienen iones metálicos paramagnéticos como: gadolinio (Gd), cromo, manganeso o níquel. Actualmente los compuestos de gadolinio son los que gozan de mayor uso clínico. Estos contrastes también se llaman positivos pues, en secuencias potenciadas en T1, aumentan la intensidad de la señal de los tejidos realzados, al acortar el tiempo de relajación T1.



Señal T1 +/- Gadolinio

- **Superparamagnéticos.** Son compuestos de óxido de hierro. Dependiendo del tamaño de las partículas se clasifican en: **USPIO** (Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide) que son partículas de óxido de hierro ultrafinas de 20-50 nm y **SPIO** (Superparamagnetic Iron Oxide), partículas de óxido de hierro mayores de 50 nm. Son contrastes negativos ya que, en secuencias potenciadas en T2, reducen la intensidad de señal de los tejidos realzados, al acortar el tiempo de relajación T2.

2. SUSTANCIAS QUELANTES

Encapsulan al ión y permiten su administración al ser humano al evitar la toxicidad del mismo. Las sustancias quelantes pueden ser lineares o macrocíclicas y en cualquier caso impiden la liberación del ión metálico y se eliminan por la orina casi en su totalidad sin metabolizar. Por razones de seguridad, los agentes de contraste llevan en su composición un exceso de quelante para que éste pueda captar algún ión que disociase del compuesto original. Dependiendo de las características del quelante se modificarán los parámetros farmacocinéticos del medio de contraste.

Tipos de contrastes:

Los contrastes en RM, tras su administración intravenosa, atraviesan la circulación pulmonar, pasan al sistema arterial y de ahí se distribuyen por todo el organismo. Según la distribución, los agentes de contraste se pueden clasificar como:

- **Agentes extracelulares o inespecíficos.** Forman parte de este grupo la mayoría de los quelatos de gadolinio que se comercializan actualmente. En la circulación se unen escasamente a las proteínas plasmáticas y se difunden con facilidad al espacio extracelular sin tener apetencia especial por ningún tejido. No atraviesan la barrera hematoencefálica y se eliminan prácticamente inalterados por vía renal.
- **Agentes intracelulares o específicos de tejidos.** Estos agentes tienen afinidad por algún tipo de células o tejidos, permitiendo el contraste positivo o negativo de algunos órganos como el hígado.
- **Agentes intravasculares o de pool vascular.** Por su mayor unión a proteínas plasmáticas permanecen mayor tiempo en el torrente sanguíneo y, por tanto, podrían apostar algunas ventajas en la realización una angioresonancia magnética (angio-RM), especialmente de pequeños vasos.

2.1. AGENTES EXTRACELULARES O INESPECÍFICOS.

La mayoría de los quelatos de Gd se encuadran en esta categoría (tabla 1). Se distribuyen rápidamente en los espacios intravasculares y extracelular. Con una vida media en plasma de aproximadamente 20 minutos, se excretan totalmente por vía renal. La dosis habitual es de 0.1 mm/kg, lo que equivale a 0.2 ml/kg. Si se aumenta la concentración de Gd aumenta la señal, pero sólo hasta ciertos límites (triple dosis tras lo cual aparece el efecto T2 y se puede oscurecer la imagen).

Los contrastes extracelulares no iónicos, al tener menor osmolaridad y viscosidad, pueden ser administrados por vía endovenosa en forma de embolada (más fácil de inyectar) y son mejor tolerados (menor toxicidad extravascular). Estos contrastes tienen sólo un 3% de reacciones de grado medio y rara vez son nefrotóxicos y tienen una incidencia de reacciones alérgicas extremadamente baja. Con el uso de agentes de contraste basados en Gd se pueden producir artefactos en la medición de la calcemia total. Algunos agentes, como gadodiamida, gadoversetamida y gadopentetato de dimeglumina, pueden producir interferencia con los métodos colorimétricos de laboratorio que se utilizan para calcular la calcemia total y dar lugar a falsa hipocalcemia transitoria, cuando realmente los niveles de calcio son normales. Una vez el contraste se ha eliminado, y esto está en relación con la función renal, este artefacto desaparece (de 12 a 24 h, con función normal). Los agentes de Gd no alteran la determinación del calcio iónico, que sería el método de elección en caso de tener que conocer los niveles reales de calcio durante esas primeras horas. El artefacto

de falsa hipocalcemia es más acentuado en pacientes con insuficiencia renal cuando se utilizan dosis altas de contraste.

QUELATO	GADOLINIO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	OSMOLARIDAD (mOsm/kg H ₂ O)
No iónico Lineal	Gd-DTPA-BMA	Gadodiamina	OMNISCAM [®]	780
No iónico Macrociclido	Gd-DO3A	Gadoteridol	PROHANCE [®]	630
Iónico Lineal	Gd-DTPA	Gadopentetato de dimeglumina	MAGNEVIST [®] MAGNOGRAF [®]	1.940
Iónico Macrociclido	Gd-DOTA	Gadoterato de dimeglumina	DOTAREM [®]	1.350

Tabla 1. Características de los principales quelatos de Gadolinio.

Los contrastes extracelulares tienen un gran número de aplicaciones clínicas, y en cardiología se emplean principalmente para la evaluación de la viabilidad y perfusión miocárdica, caracterización de masas y realización de angiografías de aorta y de las arterias o venas pulmonares.

2.2. AGENTES INTRACELULARES O ESPECÍFICOS.

Son contrastes órgano-específicos, siendo en cardiología contrastes específicos del miocardio que están bajo investigación. Los derivados de las porfirinas ligados con Gd, tal como el bis-gadolinium mesoporfirin (en fase de investigación preclínica), tienen afinidad por los tejidos necróticos, incluyendo los infartos. Estos contrastes se están empleando de forma experimental para delimitar el miocardio infartado, aunque su eventual utilidad está limitada por su toxicidad.

Los iones de manganeso (Mn) difieren de otros contrastes paramagnéticos en que pasan a través de los canales del calcio y se localizan intracelularmente dentro del miocito. El manganeso se acumula rápidamente en el miocardio normal, y tardíamente en el miocardio isquémico o infartado. Como el manganeso libre es tóxico, se une a una sustancia quelante (dipiridoxil difosfato) formando el mangafodipir.

2.3. AGENTES INTRAVASCULARES.

Actualmente los agentes de contraste intravasculares que se están investigando están compuestos por óxido de hierro superparamagnético ultrapequeño (USPIO) o por gadolinio con mayor unión a proteínas o polímeros de gadolinio.

Los USPIO, una vez en el torrente sanguíneo, permanecen largo tiempo en sangre (14 h), comportándose como un pool vascular. Cuantas más pequeñas son las partículas de USPIO mayor es el efecto T1, lo que posibilita su utilidad para realizar una angio-RM. Gracias al prolongado realce intravascular de estos contrastes, se está investigando la posible utilidad clínica en los estudios de angio-RM; sin embargo, el incremento de señal que producen en las imágenes de angio-RM no es tan grande como el que producen las macromoléculas de gadolinio. Además, los USPIO pueden ser captados por los macrófagos y depositarse dentro de las placas de ateroma inestables. Los contrastes de pool vascular realzan el miocardio normal en menor grado que los contrastes extracelulares debido a su menor distribución por el miocardio (solamente el 5-10% del volumen del miocardio es sangre). Esto indica una reducida utilidad en la evaluación de la perfusión miocárdica.

En este grupo de contrastes también se están investigando los agentes paramagnéticos derivados del Gd, como el ácido gadocolético ligado con ácido desoxicólico que tiene una larga vida media en sangre, lo que podría permitir una buena visualización de las arterias coronarias dentro de los primeros 30 minutos después de la inyección. El gadofosveset es una molécula de Gd con mayor afinidad a las proteínas y actualmente es el único contraste de pool vascular que ha sido aprobado recientemente por la Agencia Europa del Medicamento para su uso en diagnóstico clínico.

2.4. APLICACIONES DIOICAS.

Los estudios de cardio-RM para evaluar la anatomía y la función cardíaca, en general, no requieren de la administración de contraste. Los contrastes en cardio-RM son utilizados para el diagnóstico de isquemia miocárdica, miocardio infartado viable y miocardio necrosado no viable. En los estudios de perfusión miocárdica hay varios protocolos de inyección de contraste de quelatos de Gd. Utilizando equipos con antenas específicas y secuencias avanzadas, dosis bajas de Gd pueden mostrar los defectos de perfusión de forma evidente. El análisis tardío con secuencias específicas tras la administración de 0.1 a 0.2 mmol/kg de quelatos de Gd permitirá valorar la necrosis y la viabilidad miocárdica.

La cardio-RM con contraste puede ser útil en el diagnóstico de la miocarditis, miositis e hipereosinófila; en las distintas miocardiopatías, especialmente en sarcoidosis y amiloidosis, y en la diferenciación de masas y trombos cardíacos. En las cardiopatías congénitas, el contraste ayuda en la visualización del trayecto y la morfología de los grandes vasos y de las anomalías extracardiácas. En la actualidad la cardio-RM con contraste con realce tardío de Gd se está empleando en protocolos de investigación para la planificación y el seguimiento evolutivo del tratamiento del miocardio infartado mediante el implante de células madre de los mioblastos.