

# ¿Dermopatía fibrosante nefrogénica o fibrosis sistémica nefrogénica? ¿Qué es lo que sabemos y qué debemos aprender?

L.M. Ortega, G. Contreras, O. Lenz

Servicio de Nefrología e Hipertensión. Universidad de Miami. Florida, EE. UU.

Nefrología 2009;29(2):109-117.

## RESUMEN

La Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) fue descrita por primera vez como entidad singular en el año 1997, y después se confirmó y documentó en la literatura médica durante el año 2000 como una enfermedad escleromixedematosa fibrosante que se presentaba en pacientes con afecciones renales. La prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento son esenciales para limitar su impacto, siendo el fracaso renal agudo y la enfermedad renal crónica, junto con la administración de agentes de contraste que contienen Gadolinio (GD) los factores de riesgo más importantes que pueden hacer desarrollar la enfermedad. Estos agentes causan FSN mediante la eliminación y el depósito de radicales libres de GD3 (gadolinio). Las comisiones internacionales de agencias del fármaco recomiendan la no utilización de estos agentes en pacientes con un filtrado glomerular menor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Desafortunadamente, carecemos de terapias contrastadas y efectivas, y la evidencia disponible se basa en series pequeñas y grupos de casos aislados. Las recomendaciones para el uso de agentes de contraste que contengan gadolinio, en pacientes con insuficiencia renal avanzada, deberán individualizarse y tomarse en cuenta multidisciplinariamente por equipos formados por internistas, radiólogos y nefrólogos.

## ABSTRACT

*Nephrogenic systemic fibrosis was first recognized as a unique entity in 1997 and subsequently defined in the literature in 2000 as a novel fibrosing disorder occurring in the setting of renal disease. Prevention, early recognition and treatment are essential to limiting its impact. The most important risk factors for developing NSF are chronic or significant acute kidney disease (especially dialysis dependent patients) and the administration of gadolinium containing contrast agents, agents that cause NFS by releasing free GD3 into tissues based on their pharmacokinetics. International commissions in drug control and medicinal products recommend to avoid gadolinium based contrast agents in patients with GFR <30 ml/minute/1,73 m<sup>2</sup>. Unfortunately there is lack of universally effective therapy at this time and the literature is based on case reports and small case series. Recommendations to guide the use of gadolinium based contrast agents in patients with underlying kidney disease should be individualized and considered in consultation with the ordering physician, radiologist and nephrologist.*

## INTRODUCCIÓN

La FSN es una enfermedad sistémica que sólo afecta a pacientes con insuficiencia renal avanzada. Cowper fue el primero que la describió casi hace una década en 14 pacientes en hemodiálisis que presentaban engrosamiento e induración cutánea con hiperpigmentación. Originalmente, se la definió como una dermatopatía fibrosante nefrogénica, y después se la denominó fibrosis sistémica nefrogénica. Se han descrito 215 casos hasta diciembre de 2006.<sup>1</sup> Hasta aho-

ra, la evidencia apunta a agentes de contraste que contienen GD. Agentes utilizados en el uso de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La literatura no menciona casos descritos antes de 1997. Las consecuencias clínicas han sido considerables, y agencias como la FDA en los EE. UU., Reino Unido *Commission on Human Medicines* (CHM) y el Comité europeo de trabajo de farmacovigilancia de productos medicamentosos para consumo humano (CHMP) han emitido recomendaciones con respecto al uso de los productos derivados del GD en pacientes con insuficiencia renal, prohibiendo su utilización en pacientes con FG inferior a 30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>2,3</sup> El peligro que una decisión como esa conlleva es tomar decisiones draconianas en pacientes que requieran ese tipo de pruebas.

**Correspondencia:** Luis M. Ortega Cardiel  
Servicio de Nefrología e Hipertensión.  
Universidad de Miami. Miller School of Medicine.  
lortega2@med.miami.edu

La presentación clínica de la FSN varía en gravedad y fundamentalmente tiene manifestaciones cutáneas iniciales. El diagnóstico se realiza mediante la historia clínica junto con los hallazgos de la biopsia cutánea. En su forma más grave hay contracturas y reducción de la movilidad de diferentes articulaciones, casos en los que el paciente, debido a una debilidad extrema, debe permanecer en una silla de ruedas o en cama.<sup>4,5</sup> Existe un incremento de la mortalidad a los 24 meses de haberse presentado las manifestaciones cutáneas de FSN.<sup>6</sup> No hay evidencia de tratamientos efectivos, y sólo en pacientes trasplantados se ha conseguido mejorar o detener la evolución de la enfermedad.<sup>7</sup>

Los factores implicados y la etiopatogenia son diversos. Hipercoagulación, dosis altas de eritropoyetina, acidosis, entre otros. La FSN afecta a pacientes con fallo renal tanto agudo como crónico, tanto en diálisis como los receptores de injertos de riñón con retraso en la función, pero no todos los pacientes expuestos a contrastes de GD experimentan la enfermedad. La incidencia en algunas series es de 4,3 casos por 1.000 pacientes-años. Riesgo que parece mayor en pacientes de diálisis peritoneal.<sup>8</sup> Por tanto, la evidencia de que los preparados de GD pueden provocar el desarrollo de FSN es manifiesta, y se puede afirmar que el uso de la RMN como prueba diagnóstica en pacientes con insuficiencia renal debe considerarse como segunda opción, favoreciendo las pruebas de Tomografía Axial Computarizada (TAC), especialmente en pacientes con ERC.

## FACTORES DE RIESGO

Todos los pacientes afectados por FSN que fueron expuestos a agentes que contienen GD presentaban insuficiencia renal aguda o crónica, con Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) inferior a los 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>9</sup> Estudios farmacocinéticos han demostrado su eliminación por filtrado glomerular, prolongándose en más de 30 horas la vida media del contraste. Aún no se ha establecido el riesgo en pacientes con niveles de función renal superior a los mencionados anteriormente. Existe evidencia epidemiológica que sugiere un riesgo mayor de padecer la enfermedad en pacientes en diálisis peritoneal. La FSN puede afectar también a pacientes con insuficiencia hepática que presentan síndrome hepatorenal agudo.<sup>10,11</sup> La mayoría de los casos descritos de FSN se han asociado al uso de agentes derivados del GD, como se ha mencionado anteriormente.<sup>12</sup> Estos agentes se consideraban efectivos desde el punto de vista diagnóstico y sin efectos secundarios desde el punto de vista de su nefrotoxicidad, pero ahora se encuentran bajo evaluación con respecto a su uso clínico y diagnóstico. La composición química de estos productos es de un ión de GD<sup>3</sup> quelado por un ligante que mantiene estabilidad en la estructura.<sup>13</sup> Hay una tendencia del ión a separarse del ligante en un proceso llamado bloqueo de la quelación,<sup>14</sup> que unido a otro proceso de transmetalación (*transmetallation*) causa la FSN. De todos los agentes de

contraste, los no iónicos lineares son los que tienen menos estabilidad e incrementan el riesgo de transmetalación.<sup>15</sup> Para que ello ocurra, es necesario que el paciente presente insuficiencia renal como se ha estipulado. El riesgo de FSN es mayor en pacientes con tendencias a estados trombóticos, especialmente los que reciben eritropoyetina y los expuestos al trauma de una intervención quirúrgica de tipo vascular.<sup>16</sup> La acidosis metabólica que afecta a los pacientes con insuficiencia renal puede incrementar el proceso de transmetalación con la liberalización de iones libres de GD del quelante, aumentando su toxicidad. La administración de hierro intravenoso durante la sesión de hemodiálisis puede incrementar el riesgo de FSN mediante el efecto de hierro libre en la acidosis metabólica, y la liberalización del GD del quelante. También la hipercalcemia puede competir con la molécula de GD por unirse al quelante promoviendo la transmetalación. La hiperfosfatemia puede favorecer el depósito tisular de GD libre aumentando el riesgo de fibrosis.

## CUADRO CLÍNICO

Las lesiones típicas se desarrollan de forma progresiva y en el espacio de días a semanas. Las extremidades presentan edema, eritema, placas eritematosas de color café, pápulas y nódulos acompañados de prurito, dolor y rubor.<sup>17</sup> La presentación es simétrica, distal y luego proximal con invasión de nalgas y tórax en algunos casos. Estos cuadros pueden confundirse y tratarse por error como una celulitis. El paciente no presenta fiebre. Otro signo de interés es la presencia de un cuadro similar a la conjuntivitis en un 75% de los casos.<sup>18</sup> No hay parámetros analíticos específicos de FSN. Histológicamente, la presentación es de un incremento en el número de células fusiformes en la dermis con depósito de fibras de colágeno y edema. Células que son positivas en el citoplasma a CD34 y procolágeno I. Con el tiempo, mucina y colágeno inmaduro rellenarán el espacio entre las células mencionadas y las fibras a medida que progresa la enfermedad.<sup>19</sup>

## CONTRASTES DE GD PARA LA RESONANCIA MAGNÉTICA

Gadolinio (Gd<sup>3</sup>) es un elemento que se usa como contraste en la RMN gracias a sus propiedades. Debido a la estructura de electrones, tiene una gran capacidad magnética. Estructura que causa un cambio en la posición de los protones en la superficie de las moléculas de agua. Este cambio es el que permite que estos agentes se usen como contraste por la RMN. Hay nueve agentes de contraste para la Resonancia Magnética (RM) con GD que se ha aprobado para su uso en los EE. UU. y Europa. En España, los agentes que se utilizan son los siguientes: gadobenatododimeglumina, gadobutrol, gadodiamida, gadofosveset, gadopentetato de dimeglumina, gadoterato de meglumina, gadoteridol y gadoxetato disódico.

En 2006 se realizaron 26,9 millones de RM, y en un 45% de los casos se usaron estos agentes. La dosis estándar de GD para una RM es de 0,1 mmol/kg, que es la dosis permitida por la FDA en los EE. UU. En Europa se usa hasta 0,3 mmol/kg.<sup>20</sup> No todos los agentes de GD causan FSN por igual.

Grobner publicó en enero de 2006 la relación entre GD y FSN.<sup>21</sup> La agencia danesa del medicamento publicó 20 casos de FSN asociados al uso de gadodiamida en mayo de 2006.<sup>22</sup> La mayoría de los casos descritos identifican a la gadodiamida como el agente causante de la FSN (93 de 117 casos en algunas series).<sup>23</sup> Hay 18 casos asociados al gadopentetato de dimeglumina.<sup>24</sup> La oportunidad relativa de desarrollar la FSN una vez expuesto al contraste con GD es de 8,97, 22,3 y 32,5, respectivamente, tal y como lo demuestran tres estudios diferentes. Altas dosis e incrementos de la dosis acumulada aumentan el riesgo de la FSN. La prevalencia en pacientes expuestos a gadodiamida es del 4,0%. En algunas instituciones no se han descrito nuevos casos de FSN desde que se prohibió el uso de gadodiamida.<sup>25</sup> La oportunidad relativa para desarrollar FSN en pacientes expuestos a gadopentetato es de 14,7.<sup>26</sup> No han habido casos descritos en pacientes en diálisis que recibieron gadoteridol.<sup>27</sup> No se ha evaluado la incidencia de casos con otros agentes como la gadoversetamida o el gadobenato de dimeglumina (Multihance). Los casos de incidencia y prevalencia descritos hasta ahora hacen referencia a casos publicados en la literatura. Existen datos basados en casos remitidos a diferentes agencias como la FDA en los EE. UU. de manera voluntaria y que no fueron sometidos a una estricta evaluación por parte de la comunidad científica, lo que puede afectar el número de incidencias. Con respecto a estos casos, en octubre de 2007 se refirieron al FDA 283 casos asociados al uso de gadodiamida, 125 casos al gadopentetato, 20 casos al gadoversetamida, 10 casos al gadobenato de dimeglumina, y 9 casos al gadoteridol, aunque en los dos últimos la mayoría de los pacientes recibieron una combina-

ción de agentes. Las compañías de GE (General Eléctrica) y Bayer han presentado en sus páginas web 120 casos debidos a la gadodiamida y 99 casos al gadopentetato, respectivamente. Hay una falta de datos rigurosos con respecto al uso de agentes en el mercado actual, ya que no hay datos publicados al respecto. Si se miran los datos obtenidos del registro de compra de los hospitales de la administración de veteranos en los EE. UU., se llega a la conclusión que el gadopentetato se utiliza en un 53,9% de los casos, seguido de la gadodiamida en un 25,6% y la gadoversetamida en sólo un 6,1%. Datos que podrían alterar la incidencia de FSN basada en el uso de los diferentes agentes de contraste (tabla 1).

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA ASOCIACIÓN DE CONTRASTES DE GD CON LA FSN

Como parte de la asociación de contrastes de GD con la FSN, se ha descrito el depósito de GD en la piel de pacientes con FSN.<sup>28</sup> La cantidad de gadodiamida presente en fragmentos óseos de pacientes sin insuficiencia renal que recibieron contrastes de GD mediante resonancia magnética antes de cirugía de cadera es cuatro veces superior si se compara con el gadoteridol.<sup>29</sup> Estos datos refuerzan la hipótesis de que la FSN ocurre debido a una disociación de GD (GD3) del contraste que causa su depósito en tejidos. GD3 libre recluta fibrocitos circulantes mediante una respuesta tisular. Respuesta que crea depósitos de colágeno y fibrosis mediante el aumento de los niveles de factor de transformación de crecimiento beta-1.<sup>30</sup> La presencia de insuficiencia renal contribuye a la liberación de GD3 libre mediante el aumento de la transmetalación en presencia de un entorno urémico y de una disminución de la tasa de filtrado glomerular.<sup>31</sup> Esta hipótesis, no obstante, no está libre de crítica. Hay un total de siete casos descritos en la literatura de FSN en los que no se utilizaron contrastes de

**Tabla 1.** Agentes de contrastes con gadolinio: casos clínicos asociados a la fibrosis sistémica nefrogénica

Agente	Nombre comercial	Año disponible	N.º casos descritos (FDA)	N.º casos publicados
Gadodiamida	Omniscan®	1993	283 (63,3%)	93 (79%)
Gadoversetamida	OptiMark®	1999	20 (4,5%)	0
Gadopentetato de dimeglumina	Magnevist®	1988	125 (28%)	18 (15%)
Gadobenato de dimeglumina	MultiHance®	2004	10 (2,2%)	1
Gadoteridol	ProHance®	1992	9 (2%)	0
Ácido gadoxético de disodio	Primovist®	2004	0	
Gadofosveset trisódico	Vasovist®	2005	0	
Gadobutrol	Gadovist®	2001	0	
Gadoterato de meglumina	Dotarem®	1989	0	
Total			447	117

## revisiones cortas

gadolinio.<sup>32</sup> No obstante, la hipótesis no deja de resultar atractiva.

El GD no es hidrosoluble y en su forma libre es altamente tóxico.<sup>33</sup> El mecanismo de acción como contraste es mediante la alteración de la estabilidad de los protones acuosos. Para que la composición química del contraste sea soluble en agua, se diseñaron quelantes hidrosolubles. Hay dos tipos de quelantes: cíclicos y lineares, siendo los primeros más estables en solución, entendiéndose como estabilidad la capacidad de adosarse a la molécula de gadolinio, evitando su liberación del quelante y provocando consecuentemente transmetalación y toxicidad. Otro punto a considerar como factor de estabilidad es la carga molecular, siendo los quelantes iónicos los más estables. Otra propiedad a considerar en la unión del quelante a la molécula de GD libre es la estabilidad cinética, que se define como el tiempo que lleva a la liberación del GD del quelante. Este concepto se expresa en vida media (*half-life*).

Los quelantes lineares y no iónicos tienden a liberar la molécula de GD de una manera más rápida que los cíclicos e iónicos debido a su estructura flexible que permite la rotura en secuencia de los distintos puntos de unión en la molécula.<sup>34</sup> Los estados en los que hay una tasa de filtrado glomerular bajo hacen que el tiempo de circulación del GD sea más prolongado, lo que permite su liberación y transmetalación (tabla 2).

La transmetalación (*transmetallation*) es una reacción química mediante la que un metal libre secundario con afinidad por el quelante permite la liberación de GD (GD3). Hay metales que *in vitro* compiten con la molécula de GD, permitiendo su liberación. El zinc es uno de esos metales que contribuyen de una manera significativa al proceso de transmetalación, apa-

reciendo en la orina en grandes cantidades, lo cual pudiera utilizarse, desde el punto de vista clínico, como herramienta diagnóstica.<sup>35</sup> La eliminación de zinc es mayor con gadodiamida, siendo menor con gadoteridol y gadoterato.

En resumen, los quelantes lineares y no iónicos tienden a provocar la liberación de GD con mayor frecuencia, siendo la gadodiamida y la gadoversetamida las que la provocan en mayor grado. El gadoterato de meglumina probablemente es el compuesto con mayor estabilidad cinética de todos los contrastes de gadolinio, con sólo un caso de FSN descrito en la literatura.

La gadodiamida tiene el mayor número de casos asociados a la FSN, lo cual hace que las recomendaciones para su no utilización en pacientes con fracaso renal sean justificadas.

Más controvertidas son las asociaciones de la FSN con otros contrastes de gadolinio, especialmente con la gadoversetamida, debido, entre otras cosas, a su no tan frecuente utilización. No obstante, agencias regulatorias del medicamento como las del Reino Unido también han prohibido su utilización, especialmente en pacientes con tasa de filtración glomerular por debajo de 30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>.

### USO DE TÉCNICAS DE DIÁLISIS PARA PREVENIR LA FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA DESPUÉS DE RECIBIR CONTRASTES DE GADOLINIO

Los contrastes de GD se excretan por vía renal. En pacientes con enfermedad renal avanzada e insuficiencia renal aguda, la vida media de estos contrastes (T1/2) es prolongada.<sup>36</sup> Como se ha dicho anteriormente, esta circunstancia ha hecho que se hayan emitido recomendaciones para su

**Tabla 2.** Estructura y estabilidad de los agentes de contraste con gadolinio

Agente	Estructura	Carga molecular	* Estabilidad termodinámica	* Estabilidad cinética
Gadodiamida	Linear	No iónica	16,8 log	35 segundos
Gadoversetamida	Linear	No iónica	6,8 log	
Gadopentetato dimeglumina	Linear	Iónica	22,2 log	10 minutos
Gadobenato dimeglumina	Linear	Iónica	2,6 log	
Gadoxetato disódico	Linear	Iónica	23,5 log	
Gadofosveset trisódico	Linear			
Gadobutrol	Cíclico	No iónica	22,8 log	5 minutos
Gadoteridol	Cíclico	No iónica	23,8 log	3 horas
Gadoterato de meglumina	Cíclico	Iónica	25,3 log	>1 mes

\* La estabilidad termodinámica se expresa de modo logarítmico y la estabilidad cinética hace referencia a la disociación de la vida media del GD3 a un Ph de 1.0.

uso por las distintas organizaciones sanitarias gubernamentales. Desafortunadamente, hay situaciones en las que su uso se hace necesario desde el punto de vista diagnóstico, pero afortunadamente estos agentes tienen propiedades químicas que permiten su eliminación mediante técnicas dialíticas, y ello ha sugerido el uso de estas inmediatamente después de recibirlos. Los quelantes de GD tienen un peso molecular que varía entre 500 y 1.000 Da, no van unidos a proteínas plasmáticas y no son lipofílicos, lo que hace que después de su administración endovenosa haya una distribución y un equilibrio dentro del espacio extracelular, no entrando en el intracelular. El volumen de distribución es de 0,26-0,28 l/kg. Esto hace que los quelantes de GD tengan buena capacidad de filtración glomerular. Su aclaramiento renal se aproxima a la tasa de filtración glomerular y, como no se secretan ni se reabsorben en el túbulo renal, más del 95% del GD inyectado se elimina del organismo en 24 horas.<sup>37</sup> El T1/2 de GD aumenta de una manera exponencial a las disminuciones en el aclaramiento de la creatinina, siendo de 5,6 horas en pacientes con ERC estadio III, 9,2 horas en los pacientes con ERC estadio IV, y 34,3 horas en los pacientes de ERC estadio V que no están recibiendo terapia renal sustitutiva.<sup>38,39</sup>

El hecho de que los contrastes de GD puedan filtrarse a través de la membrana basal glomerular hace que sean excelentes candidatos para poder extraerlos mediante hemodiálisis.<sup>40</sup> Joffe et al. evaluaron a nueve pacientes con insuficiencia renal crónica, en diálisis y con una tasa de filtración glomerular entre 0,6 y 13,5 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>. Tras administrar un bolo de 0,1 mmol/kg de gadodiamida y recibir cuatro horas de diálisis usando membranas de baja permeabilidad y a un flujo de 250 ml/minuto, demostraron que el aclaramiento del contraste era de 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, con una media de T1/2 de 2,6 horas (1,5 horas en pacientes con función renal normal), mientras que era de 34,3 horas en pacientes con la misma función renal pero que no estaban en diálisis. Por lo tanto, el 68% del contraste inyectado se excretó mediante una sola sesión de diálisis.

Okada et al. administraron 0,1 mmol/kg de gadopentetato por vía endovenosa a 11 pacientes en diálisis. Las sesiones de terapia fueron de cuatro horas de duración. La cantidad media del contraste removido fue del 78,2% en la primera sesión dialítica, seguida del 95,6, 98,7 y 99,5% en las tres sesiones siguientes.

Saitoh et al. utilizaron 0,1 mmol/kg de gadodiamida en trece pacientes en hemodiálisis. La duración total del tratamiento fue de tres horas por sesión en 10 pacientes y de cuatro horas en tres pacientes. Con la primera sesión se eliminó el 73,8% de la dosis administrada; y en la segunda y tercera diálisis se logró eliminar un 92,4 y 98,9% del contraste.<sup>41</sup> Lackner et al. obtienen resultados similares.

Ueda et al. utilizaron dos tipos de membranas de diferente grosor en el poro (una de celulosa diacetato con un diámetro

de poro de 38 Amstrongs, y otra de celulosa triacetato de 70 Amstrongs de diámetro), y tres contrastes diferentes (gadodiamida, gadoteridol y gadopentetato). La eliminación del quelante fue de un 50% más con las membranas de alto flujo, y por lo tanto diámetro, utilizando cualquiera de los tres contrastes anteriormente citados. El único problema con este estudio es que se basó en modelos *in vitro*, a diferencia de los estudios anteriores que se realizaron en pacientes.<sup>42</sup>

Como se ha mencionado anteriormente, algunos de los quelantes de GD son iónicos y no iónicos. En algunos estudios se han utilizado gadopentetato y gadoteridol con membranas de diferentes potenciales de carga, demostrando no haber diferencia en el aclaramiento con el gadoteridol, mientras que con el gadopentetato se conseguía un aclaramiento más bajo con las membranas de potencial de carga negativo.<sup>43</sup>

Los datos referentes a la eliminación de contrastes de GD mediante diálisis peritoneal no son tan impresionantes como los de hemodiálisis. Joffe et al. evaluaron el aclaramiento peritoneal de GD en nueve pacientes de diálisis peritoneal que recibieron 0,1 mmol/kg de gadodiamida. El aclaramiento peritoneal del GD fue de 3,8 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> con un T1/2 de 52,7 horas, datos que no sorprenden teniendo en cuenta la lentitud del aclaramiento de las técnicas de diálisis peritoneal. El 75% de las dosis administradas se removió mediante diálisis peritoneal en cinco días. Parece ser que otros factores intervienen en la disparidad de resultados con respecto a la eliminación de estos contrastes mediante diálisis peritoneal y hemodiálisis. Factores como el volumen de distribución de los contrastes de gadolinio, siendo éste más elevado en los pacientes en diálisis peritoneal, volumen de distribución que puede llegar a ser de hasta un 40%. Estos datos se han confirmado en estudios realizados con contrastes iodados. De cualquier modo, los datos sugieren que la diálisis peritoneal no es eficiente para eliminar estos contrastes.

No existen estudios en cuanto al uso de técnicas de depuración extrarrenal, tanto de hemofiltración continua como hemodiafiltración continua venovenosa, para la eliminación de estos contrastes. En estos momentos no hay una clara indicación para su uso, excepto en casos de compromiso cardiocirculatorio, situación en la que se pueden utilizar estas técnicas con el objetivo de obtener tasas altas de aclaramiento de la urea, para así poder eliminar el contraste de gadolinio.<sup>44</sup>

¿Qué recomendaciones se pueden dar en cuanto al uso de estas técnicas de depuración para pacientes con riesgo de padecer la FSN? Como sabemos, una sesión de hemodiálisis puede eliminar el 70% de la dosis de contraste administrada, dos sesiones eliminan el 95%, y tres el 98%.<sup>45</sup> No obstante, no se sabe cuánto contraste de GD es necesario para provocar la FSN. La Sociedad Europea de Radiología Urogenital recomienda tres sesiones de hemodiálisis, con una duración de nueve horas en total. La primera sesión se realizará después de recibir el contraste y una vez realiza-

do el estudio radiológico. De nuevo es necesario afirmar que no existen datos que verifiquen que el uso de estas recomendaciones disminuyan el riesgo de desarrollar la FSN después de recibir los contrastes de gadolinio. No se pueden realizar estudios aleatorizados utilizando diferentes técnicas de diálisis debido a la gravedad de esta entidad clínica y el compromiso ético que conllevaría.

En la serie de Broome et al., tres de los pacientes que desarrollaron FSN lo hicieron a pesar de recibir diálisis diaria durante tres días consecutivos.<sup>46</sup>

Parece existir una relación directamente proporcional entre la dosis del contraste de GD y el riesgo de padecer FSN, sobre todo con dosis de 0,2-0,3 mmol/kg. Como se ha mencionado anteriormente, los casos de FSN se limitan a los pacientes en estadio IV-V de ERC. ¿Qué hacer entonces con los pacientes de ERC en estadio IV que no estén en tratamiento renal sustitutivo y que reciban 0,1 mmol/kg de contraste? Este tipo de pacientes tienen menos riesgo que pacientes anúricos que reciben dosis de hasta 0,3 mmol/kg. No existe un consenso acerca de la intervención a realizar en pacientes en diálisis peritoneal. La única garantía sería evitar los contrastes de GD y utilizar otros estudios en pacientes de alto riesgo como el descrito. Otra cuestión no esclarecida es la referente al uso de quelantes de GD cíclico y la indicación de hemodiálisis después de recibirlos. Hay agentes como el gadofosveset que, al estar unidos a la albúmina sérica en mayor proporción, se mantienen en el espacio intravascular durante un tiempo prolongado (18 horas en individuos normales), lo que dificulta su eliminación mediante hemodiálisis. Por lo tanto, es necesario establecer algún tipo de guía práctica que ayude al facultativo en el manejo de este tipo de pacientes renales de alto riesgo.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

La asociación de la FSN en pacientes con deterioro de la función renal expuestos a los contrastes de GD es sobradamente conocida y, sin embargo, hay una falta de tratamiento efectivo, siendo la mayoría de las opciones terapéuticas de un carácter anecdótico y basadas en casos aislados de no mucha evidencia científica, al carecer la literatura de series aleatorizadas. A medida que se conozcan mejor los mecanismos patogénicos, las terapias serán más efectivas.

Existen diversas opciones terapéuticas basadas en el alivio de la sintomatología del paciente.

La rehabilitación ayuda a prevenir o retrasar la progresión de las contracturas en las articulaciones. La natación, así como los masajes, también pueden contribuir a la mejoría de los síntomas. El control del dolor es otra faceta a tener en cuenta a la hora de realizar la rehabilitación en estos pacientes.

La fotoféresis extracorpórea es un tratamiento utilizado en la esclerosis sistémica. Consiste en un régimen inmunomodulador que utiliza irradiación de leucocitos en el plasma mediante luz UVA y un agente fotosensitivo administrado al paciente llamado 8 metoxipsoraleno (MOP), que hace que aumente la sensibilidad de los linfocitos al efecto de apoptosis de la luz UVA. El mecanismo inmunomodulador consiste en una respuesta antigénica contra los linfocitos T que podría frenar la síntesis y deposición de colágeno en la FSN. El tratamiento se realiza en ciclos de dos o tres veces por semana, repitiéndose de nuevo en tres o cuatro semanas.

El tiosulfato de sodio es una sustancia con efectos antioxidantes y quelantes. Se ha utilizado para la prevención de la toxicidad del carboplatino y cisplatino, así como en el tratamiento en las ingestas de cianuro, aunque se utiliza con más frecuencia en la arteriopatía calcificante urémica.<sup>47</sup> Este agente bloquea la reacción iniciada por el factor beta de transformación, disminuyendo la deposición de colágeno y la fibrosis consecuentemente. Del mismo modo, puede actuar de agente quelador del GD libre, manteniendo su estabilidad y previniendo su deposición en los tejidos. Desafortunadamente, y como con la terapia anterior, su utilización se basa en casos anecdóticos.

La pentoxifilina tiene actividad inmunomoduladora y se ha utilizado para tratar estados fibróticos. Se han utilizado dosis de hasta 1.200 miligramos, aunque sólo en dos casos descritos por Grobner et al.<sup>48</sup>

Se han utilizado glucocorticoides por vía endovenosa y oral para tratar la FSN, siendo su posible mecanismo el antifibrótico, y actuando sobre el factor beta de transformación.<sup>49</sup> Los casos descritos son, no obstante, difíciles de interpretar debido a la falta de información con respecto a las dosis utilizadas y la utilización de terapias coadyuvantes. Han habido casos en los que los esteroides no dieron una respuesta terapéutica positiva.<sup>50</sup>

La plasmaféresis es otra opción terapéutica para la FSN basada en la posibilidad de disminuir los niveles de factor beta de transformación.<sup>51</sup> Baron et al. utilizaron esta técnica en pacientes receptores de trasplantes hepáticos que desarrollaron la enfermedad, y mostraron mejoría en las lesiones de piel y en la movilidad de las articulaciones. Dos de los pacientes tuvieron una mejoría en la función renal previa o durante la plasmaféresis, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

La inmunoglobulina endovenosa es un agente inmunomodulador que se utiliza en procesos inmunológicos como la púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia *gravis* y la psoriasis. Su acción y posible uso en la FSN están basados en la inducción de citocinas antiinflamatorias.<sup>52</sup> Desafortunadamente, los casos descritos son escasos y con resultados subóptimos. La ciclofosfamida y la talidomida se han utilizado

con resultados limitados.<sup>53,54</sup> Resultados similares se obtuvieron con el interferón alfa y los productos sintéticos derivados de la vitamina D3.

En resumen, el uso de la terapia física y el control de dolor deben aplicarse en estos casos en todo momento. También se debe considerar la fotoféresis extracorpórea, el tiosulfato de sodio y la pentoxifilina. Una posible avenida de investigación en un futuro sería la utilización de los tratamientos quelantes utilizados en las intoxicaciones por plomo y aluminio para la quelación de los contrastes de GD y, también, los moduladores específicos de citocinas. Por último, se deberá intentar la utilización de contrastes más seguros y evitar la exposición de éstos en pacientes con insuficiencia renal avanzada. Con la aparición de nuevos compuestos como el ferumoxitol, que es un compuesto cristalizado revestido de carbohidratos semisintéticos que actúa como una nanopartícula de óxido férrico, lo que permite su utilización como agente de contraste en la resonancia magnética, así como su uso en terapias dirigidas al tratamiento de anemias ferropénicas, el debate sobre el riesgo del uso de los agentes de GD pronto será un tema del pasado.

#### GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA PREVENIR LA FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA EN EL USO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CON GADOLINIO

1. Identificar a los pacientes clínicamente para evitar más exposición al contraste.
2. Identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar FSN una vez recibido el contraste:
  - Pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal (riesgo más alto).
  - Pacientes en estadio 4 y 5 de la insuficiencia renal crónica.
  - Pacientes con fracaso renal agudo, especialmente los asociados a patologías hepáticas.
  - Pacientes con injertos renales y hepáticos con insuficiencia renal.
3. Una vez se identifica al paciente con riesgo, se recomienda utilizar otras opciones desde el punto de vista radiológico, para así evitar el contacto con estos contrastes. Obviamente, esto requiere la colaboración del médico primario, nefrólogo y radiólogo en el caso.
4. Si no se puede evitar la administración del contraste de gadolinio, se informará al paciente de los riesgos, beneficios y alternativas.
5. Evitar dosis elevadas de contrastes de GD, sobre todo de más de 0,2 mmol/kg.
6. Evitar la gadodiamida en pacientes de riesgo, ya que la mayoría de los casos publicados se asocian a su uso.

7. Los agentes quelantes no lineales presentan mayor riesgo que los iónicos, pero la evidencia es escasa. El gadoteridol puede ser el agente a utilizar de menor riesgo.
8. Evitar la exposición frecuente manteniendo intervalos de más de una semana entre estudios.
9. Evitar el uso del GD en pacientes con fracaso renal agudo.
10. Los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis deberán ser dializados en menos de tres horas después de recibir gadolinio, aunque no existe evidencia clara al respecto. El aumento de tiempo de diálisis aumentaría el aclaramiento, así como una segunda y, tal vez, tercera sesión de diálisis.
11. Los pacientes de insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal sin función renal residual representan un grupo complicado de tratar, ya que en estos casos la eliminación del contraste mediante esta técnica es muy limitada.

Para mejorar el aclaramiento del contraste, evitar el abdomen vacío y realizar cambios manuales frecuentes o incrementar los ciclos de diálisis peritoneal continua cíclica, al menos durante las primeras 48 horas después de la administración del gadolinio.

Sin embargo, se recomienda utilizar la hemodiálisis en lugar de la diálisis peritoneal en los pacientes que reciban dosis altas y frecuentes de contraste, con los factores de riesgo anteriormente descritos.

12. Los pacientes que reciban GD con insuficiencia renal crónica en estadio 4 y 5 que no estén en terapia renal sustitutiva, así como los que presentan cuadros de fracaso renal agudo, representan un grupo difícil de evaluar. Es necesario hacer una evaluación de los pros y contras de la utilización de terapia renal sustitutiva en estos casos, teniendo en cuenta que se requiere el uso de catéteres temporales, con las complicaciones que ello puede conllevar. Además, no existe una evidencia clara en la literatura para su uso. Se deberá individualizar cada caso.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. The international center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research. <http://www.icndr.org/>.
2. Food and Drug Administration Public Health Advisory. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/GBC-agents.htm>.
3. Medicines and Health products Regulatory Agency. <http://www.mhra.gov.uk/>.
4. Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermatopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:209-12.

5. Marcela Concha R, Cristian Vera, Aquiles Jara C, Fernando Atabales A, Sergio Gonzalez B. Dermopatía fibrosante nefrogénica: reporte de dos casos. *Rev Med Chile* 2007;135:640-6.
6. Todd DJ. Nephrogenic systemic fibrosis: what nephrologist need to know. *Nephrol Rounds* 2007;5:1-6.
7. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velázquez S, Jiménez SA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:238-49.
8. Centre of Disease Control and Prevention. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Associated With Exposure to GBC-Containing Contrast Agents-St.Louis, Missouri: 2002-2006. *MMWR* 2007;56:1.
9. Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): A late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agents. *Cancer Imaging* 2007;7:130-7.
10. Swartz RD, Crofford LJ, Phan SH, Ike RW, Su LD. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. *Am J Med* 2003;114:563-72.
11. Maloo M, Abt P, Kashyap R, Younan D, Zand M, Orloff M, et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006;6:2212-7.
12. Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy (NFD/NSF Website, 2001-2007).
13. Ersoy H, Rybicki FJ. Biochemical safety profiles of a gadolinium-based extracellular contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1190-7.
14. Thakral C, Alhariri J, Abraham JL. Long-term retention of gadolinium in tissues from nephrogenic systemic fibrosis patient after multiple gadolinium-enhanced MRI scans: case report and implications. *Contrast Media Mol Imaging* 2007;26:199-205.
15. Green RWK, Krestin GP. Non-tissue specific extra cellular MR contrast media.In: Thomsen HS (ed). *Contrast Media.Safety Issues and ESUR Guidelines*. Heidelberg: Springer Verlag, 2006;107-12.
16. Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC, Pittelkow MR, Caplice NM, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med* 2006;145:234-5.
17. Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:785-90.
18. Streams BN, Liu V, Liegeois N, Moschella SM. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermopathy:a report of two cases. *J Am Aca Dermatol* 2003;48:42-7.
19. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 2002;23:383-93.
20. Bellin MF. MR contrast agents, the old and the new. *Eur Radilo* 2006;60:314-23.
21. Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-8.
22. Danish Medicines Agency. Investigation of the Safety of MRI Contrast Medium Omniscan.<http://www.dkma.dk>. May 29, 2006.
23. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologist should be concerned. *AJR J Roentgenol* 2007;188:586-92.
24. Thakral C, Alhariri J, Abraham JL. Long-term retention of gadolinium in tissues from nephrogenic systemic fibrosis patient after multiple gadolinium-enhanced MRI cases:case report and implications. *Contrast Media Mol Imaging* 2007;2:199-205.
25. Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Enhanced computed tomography or magnetic resonance imaging:a choice between contrast medium-induced nephropathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Acta Radiol* 2007;48:593-6.
26. Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, Kay J. Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3433-11.
27. Reilly RF. Risk of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) with gadoteridol (Prohance). *J Am Soc Nephrol* 2007;18.
28. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:21-6.
29. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3174-8.
30. Jiménez SA, Artlett CM, Sandorfi N, Derk C, Latinis K, Sawaya H, et al. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta-1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum* 2004;50:2660-6.
31. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris ST, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007;245:168-75.
32. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, et al. Nephrogenic systemic fibrosis suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2359-62.
33. Caille JM, Lemanceau B, Bonnemain B. Gadolinium as a contrast agent for NMR. *AJNR. Am J Neuroradiol* 1992;27(1):S2-S6.
34. Morcos SK. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents:is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition? *Br J Radiol* 2007;80:73-6.
35. Puttagunta NR, Gibby WA, Puttagunta VL. Comparative transmetallation kinetics and thermodynamic stability of gadolinium-DTPA bisglucosamide and other magnetic resonance imaging contrast media. *Invest Radiol* 1996;31:619-24.
36. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause of concern. *Semin Dial* 2007;20:179-84.
37. Bellin MF. MR contrast agents, the old and the new. *Eur J Radiol* 2006;60:314-23.
38. Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Radiol* 1998;5:491-502.
39. Schumann-Giampieri G, Krestin GP. Pharmacokinetics of Gd-DTPA in patients with chronic renal failure. *Invest Radiol* 1991;26:975-9.
40. Okada S, Katagirir K, Kumazaki T, Yokoyama H. Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients. *Acta Radiol* 2001;42:339-41.
41. Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y, Kuno T, Nagura Y. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat Med* 2006;24:445-51.

42. Ueda J, Furukawa T, Hihashinno Yamamoto T, Ujita H, Sakagochi K, Araki Y. Permeability of iodinated and MR contrast media through two types of hemodialysis membrane. *Euro J Radiol* 1999;31:76-80.
43. Okada S, Inoue K, Kijima T, Ktagiri K, Kumazaki T. Effect of surface potential of the hemodialysis membrane and the electrical charge of the gadolinium contrast medium on dialyzability. *J Nippon Med Sch* 2003;70:12-5.
44. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccini P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 2000;2355:26-30.
45. Lackner K, Krahe T, Gotz R, Hausteil J. The dialyzability of Gd-DTPA. En: Bydder G, Félix R, Bucheler E (eds). *Contrast media in MRI*. Bussum, The Netherlands: Medicom Europe, 1990;311-26.
46. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: Why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol* 2007;188:586-92.
47. Meissner M, Kaufmann R, Gille J. Sodium thiosulphate: a new way of treatment for calciphylaxis? *Dermatology* 2007;214:278-82.
48. Grobner T. GBC –specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-8.
49. Mendoza FA, Arlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velázquez S, Jiménez Sal. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:238-49.
50. Pieringer H, Schmekal B, Jnako O, Biesenbach G. Treatment with corticosteroids does not seem to benefit nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3094.
51. Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KQ, Ojogho ON, Nehlsen-Caranella S, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol* 2003;25:204-9.
52. Boros P, Gondolesi G, Bromberg JS. High dose intravenous immunoglobulin treatment: mechanisms of action. *Liver Transplant* 2005;11:1469-80.
53. Tan AW, Tan SH, Lian TY, Ng SK. A case of nephrogenic fibrosing dermopathy. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:527-9.
54. Streams BN, Liu V, Liegeois N, Moschella SM. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermopathy: a report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:42-7.