

# Estudios Radiológicos con Contraste e Insuficiencia Renal

DR. ANGEL DIAZ ALVARENGA

Nefrólogo Internista

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

## Los Fármacos al Depurarse en los Riñones:

PUEDEN AUMENTAR SUS NIVELES SÉRICOS POR DISMINUCIÓN DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR:

### ☐ AUMENTAN LOS EFECTOS ADVERSOS

Regular Dosis: - Disminuyendo Frecuencia  
- Disminuyendo Concentración

PUEDEN CAUSAR TOXICIDAD ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL CON FUNCIÓN RENAL NORMAL O DISMINUIDA

### ☐ NEFROTOXICIDAD

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

## NEFROTOXICIDAD:

Afectación tóxica Renal  
caracterizada por alteraciones funcionales o  
estructurales, secundarias a sustancias químicas o  
biológicas, de forma directa ó a través de sus  
metabolitos, y que pueden ser ingeridos, inhalados,  
inyectados o producidos por el propio organismo.

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

## INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y FÁRMACOS PASOS A SEGUIR PARA LA PRESCRIPCIÓN DE UN FÁRMACO

- Estimación de la función renal:
  - Ecuación Cockcroft-Gault:
$$\text{Ccr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en Kg}}{72 \times \text{Crs en mg/dl}} \times 0,85 \text{ (mujeres)}$$
  - Ecuación MRDR simplificada:
$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Crs}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)}$$
$$\times 1,210 \text{ (si afro-americano)}$$
- Valoración de la necesidad de ajuste de dosis.
- Determinación de la dosis de inicio y de mantenimiento.
- Monitorizar la respuesta y posible aparición de efectos secundarios.

# CLASIFICACIÓN DE LA ERC DE ACUERDO CON LA TFG

ESTADIO	DESCRIPCION	TFGe(ml/min/1.73m2)
1	Daño renal con TFGe normal o aumentada	> O igual 90
2	Daño renal con disminución leve de TFGe	60-89
3	Disminucion moderada de la TFGe	30-59
4	Disminucion severa de la TFGe	15-29
5	Fallo renal	< 15

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

- ☐ NEFROPATIA INDUCIDA POR FARMACOS (NIC)
- ☐ FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA: TOXICIDAD POR GADOLINIO

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

## NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL


## NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

### DEFINICION:

- Inicio o exacerbación de disfunción renal después de la administración de contraste sin otras causas identificables

### DIAGNOSTICO:

 > 25% de los niveles de creatinina

 > 0.5 mg/dl de los niveles de creatinina con respecto a la basal



# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## NIC / REACCIONES ADVERSAS


### ➤ NEFROTOXICIDAD

- a) 10% contrastes iónicos
- b) 5.5% contrastes no iónicos
- c) Hay un aumento del 25 al 50% de la creatinina basal
- d) Ocurre 24-72 hrs después de utilizar el contraste
- e) Sin insuficiencia renal 0-22%
- f) Con insuficiencia renal 6-92%
- g) IRA en ptes con IR previa 5.5%
- h) IRA en ptes con IR previa + DM 50%

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

### PATOGENIA

- a) Toxicidad directa sobre túbulo renal (depende de la concentración iónica)
- b) Caída del flujo renal: > en la médula renal que en la corteza
- c) Vasoconstricción: Sobre todo en diabéticos por sustancias vasoactivas (endotelina, adenosina, angiotensina, kalicreína, histamina, ) ↓NO<sub>2</sub>  
     isquemia renal
- d) Aumento de la viscosidad del contraste

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

### PATOGENIA

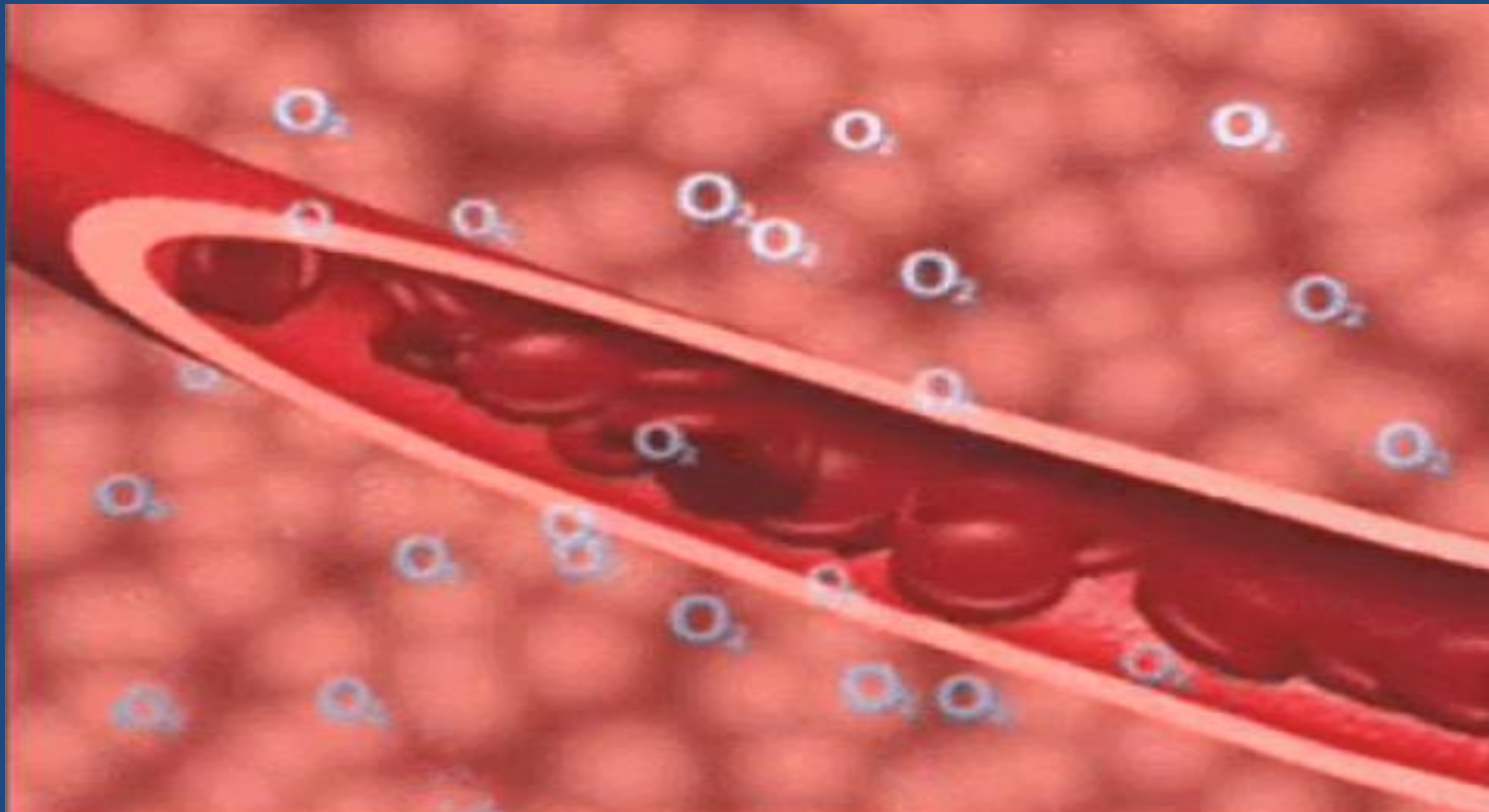
- e) Menor capacidad de deformación del eritrocito por hiperosmolaridad del contraste
- f) Disminución del O<sub>2</sub> a la médula que origina liberación de radicales libres, stress oxidativo y apoptosis
- g) Depósitos en los túbulos de uratos y oxalatos en las primeras horas de administrado el contraste
- h) Otros: ateroembolismo, hipotensión por disminución de flujo sanguíneo

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL



# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

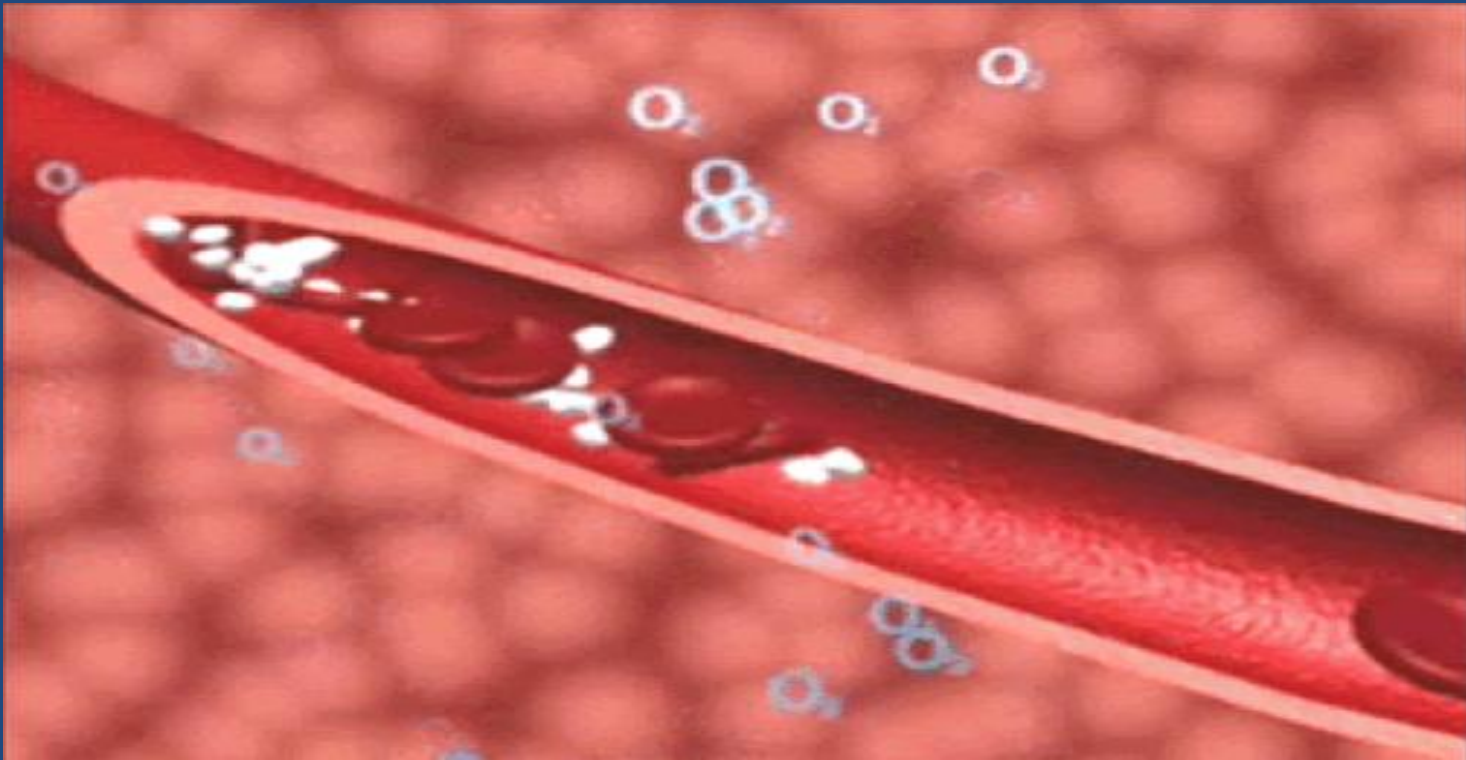
## VASOS RECTOS: Flujo Sanguíneo Normal



Es requerida Alta Liberación de Oxígeno

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

VASOS RECTOS: MEDIO DE CONTRASTE DE ALTA VISCOCIDAD



Note la Agrupación y apilamiento de las moléculas de Contraste

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

Efecto Tubular debido al Medio de Contraste



El Contraste Filtrado entra a la Cápsula de Bowman

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## Efecto Tubular debido al material de Contraste



Con Deplesi3n de Volumen la viscosidad aumenta enormemente



# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

### FACTORES DE RIESGO



Factores relacionados  
al paciente



Factores relacionados  
al procedimiento

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## CIN / FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL PROCEDIMIENTO

- Múltiples medios de contraste en las últimas 72 hrs
- Sitio de la inyección intraarterial
- Volumen del medio de contraste
- Osmolaridad elevada del medio de contraste

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

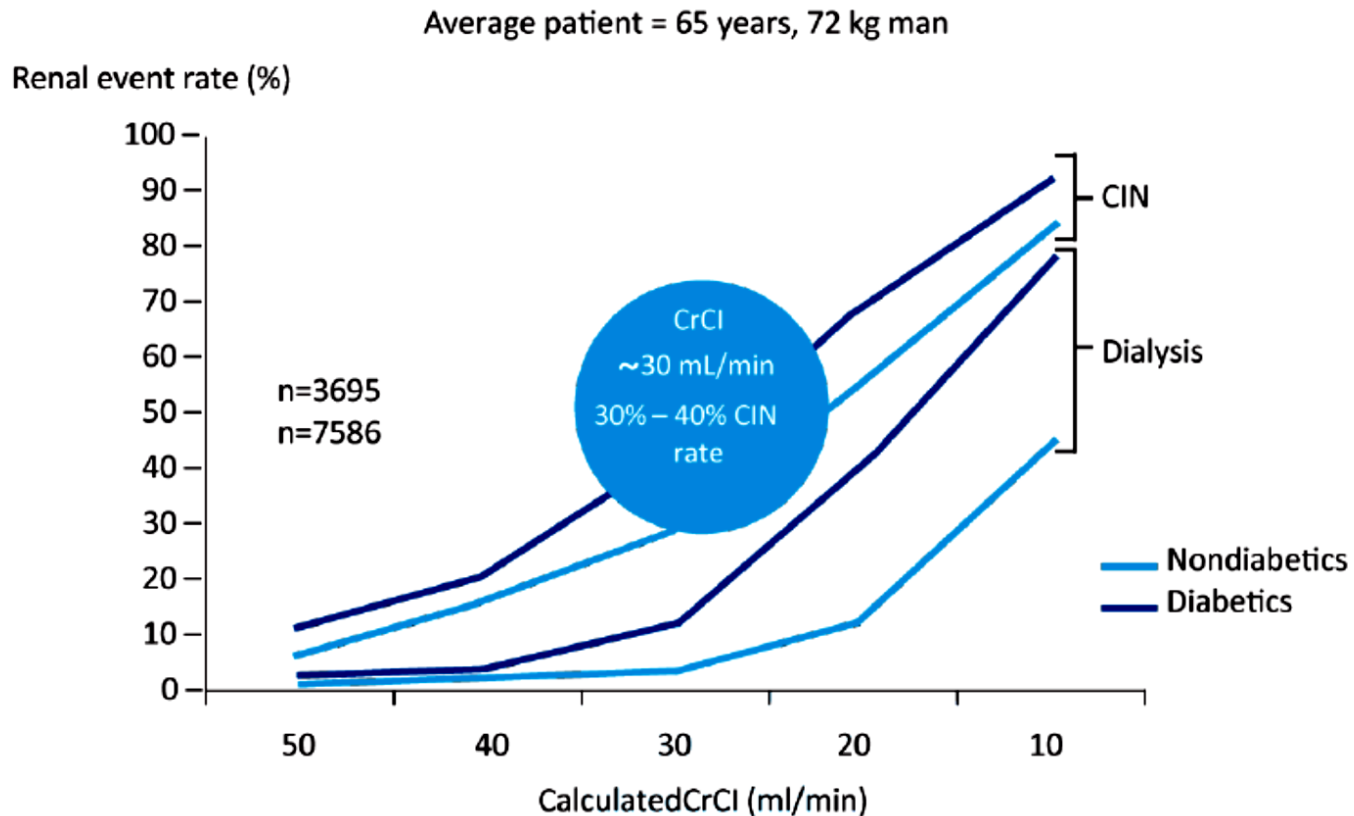
## NIC / FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL PACIENTE

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Insuficiencia renal</li><li>➤ DM + IR</li><li>➤ Edad &gt; 70 años</li><li>➤ Depleción de volumen</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hipoalbuminemia &lt; 3.5 g/l</li><li>➤ Angioplastia &gt; 1 vaso</li><li>➤ Angioplastía puentes venosos</li><li>➤ Sexo femenino</li></ul>              |
| <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hipotensión</li><li>➤ Qs bajo</li><li>➤ Insuf cardíaca IV</li><li>➤ Drogas nefrotóxicas (AINES)</li><li>➤ Trasplante renal</li><li>➤ Choque</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Balón intraaórtico</li><li>➤ SICA</li><li>➤ Anemia</li><li>➤ Depuración creat. &lt; 50%</li><li>➤ Antece. de NIC</li><li>➤ Microalbuminuria</li></ul> |

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## GUIAS DE CONSENSO PARA LA APROBACIÓN DE LA NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

### Independent Predictors of CIN



# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## GUIAS DE CONSENSO PARA LA APROBACIÓN DE LA NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

### **Risk factors for acute or chronic renal impairment and/or development of CIN**

- ◆ Diabetes mellitus
- ◆ Renal disease or Solitary kidney
- ◆ Sepsis
- ◆ Acute hypotension
- ◆ Dehydration or volume contraction
- ◆ Age >70 yrs
- ◆ Previous chemotherapy
- ◆ Organ transplant
- ◆ Vascular disease (hypertension, congestive heart disease, cardiac or peripheral vascular disease) Nephrotoxic drugs - loop diuretics, amphotericin B, aminoglycosides, vancomycin, NSAIDs, angiotensin converting enzyme inhibitors.
- ◆ Human immunodeficiency syndrome or acquired immunodeficiency syndrome
- ◆ Collagen Vascular Disease
- ◆ First Nation's peoples

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

## NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

### EFFECTOS ADVERSOS DE MEDIOS DE CONTRASTE



# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

### MANEJO DEL PTE CON RIESGO ALTO

- Hidratación 3-12 hrs antes del procedimiento
- Hidratación 6-12 hrs posterior al procedimiento
- Contraste : 150 ml
- Evitar repetir contraste en las próximas 48 hrs
- Acetilcisteína 600 a 1000 mg x 2 VO o IV (150 mg/Kg en bolo continuar 50 mg/Kg/hora)
- Descontinuar metformina
- Evitar furosemide y manitol
- Evitar ventriculograma
- Contraste no iónico isosmolar (Iodixanol)
- Retardar Cx corazón abierto 18 hrs
- Prostaglandina E1

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

## NEFROPATIA POR MATERIAL DE CONTRASTE

### PUNTUACIÓN PARA MEDIR RIESGO

1- Hipotensión:	5 Puntos
2- Bomba de Balón Intraórtica:	5 Puntos
3- Insuficiencia Cardíaca Crónica:	5 Puntos
4- Creatinina Sérica > 1.5 mg/dl :	4 Puntos
5- Edad > 75 años:	4 Puntos
6- Anemia:	3 Puntos
7- Diabetes Mellitus:	3 Puntos
8- Volumen de Contraste:	1 punto / 100 cc de contraste usado

<b>MEDICION DEL RIESGO:</b>	<b>BAJO:</b>	Puntuación	$\leq 5$
	<b>MODERADO:</b>	Puntuación	6-10
	<b>ALTO:</b>	Puntuación	11-15
	<b>MUY ALTO:</b>	Puntuación:	$\geq 16$



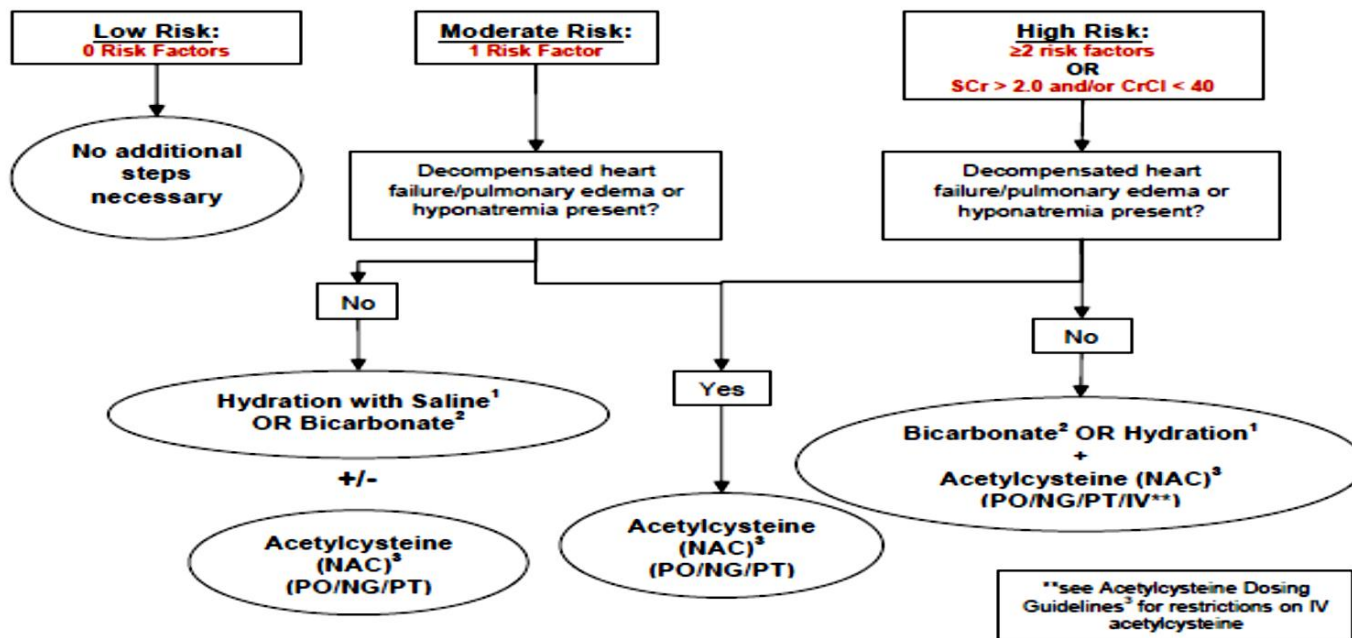
# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

## Guidelines for Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Prevention in Adults



### Patients receiving contrast dye: CT scan, angiogram, or heart catheterization

- Hypotension (SBP < 80 mmHg)
  - Heart Failure (NYHA III/IV)
  - Use of intra-aortic balloon pump (IABP)
  - Preexisting renal dysfunction  
\*\*SCr > 1.5 mg/dl OR CrCl < 60 ml/min\*\*
  - Age ≥ 75 years
  - Diabetes
- Risk Factors:**
- Hematocrit < 39% for men, or < 36% for women
  - Dehydration
  - Concomitant use of nephrotoxic drugs and/or renal perfusion reducing agents  
\*\*ACEI's, Aminoglycosides, Vancomycin, Diuretics, NSAID's, etc\*\*



# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

Guidelines for Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Prevention in Adults

**UKHealthCare**

## <sup>1</sup>Hydration with Saline Guidelines

**IVF = 1 mL/kg/hr (MAX 100 ml/hr) 12 hours pre & 12 hours post contrast\* (24 hour total infusion duration)**  
(\*NS preferred IVF but MD can modify based on clinical status of patient)

**CHF or left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40%?**

0.5 ml/kg/hr (max 50 ml/hr) 12 hrs pre & post contrast (24 hour total infusion duration)

**Emergent procedure? (suggested regimen):**

Fluid bolus of 500-1000 ml prior to procedure. Hydration during procedure and/or 12 hrs after  
if possible (dependent on clinical status)

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

Guidelines for Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Prevention in Adults

**UKHealthCare**

## <sup>2</sup>Bicarbonate Dosing Guidelines

**IVF** = 150 meq of sodium bicarbonate in 1 liter of D5W

3 ml/kg bolus (**MAX** 300 ml) 1 hour prior to procedure **AND** 1 mL/kg/hour (**MAX** 100 ml/hr) during and for 6 hours post-procedure

**Glycemic control issues (including patients with diabetes)?**

Consider mixing sodium bicarbonate in 1 liter of sterile water instead of D5W

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

### N-ACETILCISTEINA

- Antioxidante
- Neutraliza radicales libres de O<sub>2</sub>
- Aumenta la capacidad vasodilatadora del endotelio vascular
- Cardioprotector:
  - a) Menor stress oxidativo
  - b) Rápida reperfusión coronaria
  - c) Menor área de infarto
  - d) Preservación de la función ventricular izq

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

Guidelines for Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Prevention in Adults

**UKHealthCare**

## <sup>3</sup>Acetylcysteine Dosing Guidelines

### **Tolerating PO intake?**

600-1200 mg capsules PO Q12h X 4 doses

2 doses pre-contrast and 2 doses post-contrast is optimal

### **Feeding tube or NG-access?**

Acetylcysteine 600-1200 mg (3 mL of 20% soln.) liquid PT/NG Q12h x 4 doses total

### **Emergent Procedure?**

1 dose before and 3 doses post cath or procedure is acceptable (Q12h x 4 doses total)

### **IV Acetylcysteine?**

600-1200 mg IV x 1 over 15 minutes, then 600-1200 mg PO/PT q12h x 4 doses post-procedure:

For a **high risk** patient undergoing cardiac catheterization or PE protocol CT scan with no PO access

**\*\*Monitor patient for anaphylactoid infusion reactions\*\***

IV Alternatives:

- Ascorbic Acid 3 gm IV x1 dose 2 hours prior to procedure, then 2 gm IV BID x 2 doses post-procedure
- Aminophylline 300 mg IV x1 (infused over 1 hour) prior to procedure

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## GUIAS DE CONSENSO PARA LA APROBACIÓN DE LA NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

Patients with eGFR < 60 mL/min are considered at risk and the following additional measures are suggested:

### GENERAL GUIDELINE FOR ALL PATIENTS WITH EGFR <60 mL/min:

- ◆ Avoid Dehydration
- ◆ Consider alternate Imaging studies not requiring iodinated contrast medium
- ◆ Minimize contrast medium volume
- ◆ Avoid repeat iodinated contrast studies within especially within 48 hours
- ◆ Use low- or iso-osmolar non-ionic contrast medium

- ◆ eGFR < 45 mL/min AND
- ◆ Intravenous Contrast Administration

### MILD-MODERATE RISK OF CIN

- ◆ IV hydration
- ◆ Avoid dehydration (Oral fluids if IV hydration impractical)
- ◆ f/u SCr and eGFR in 48 – 72 hrs.

- ◆ eGFR < 60 mL/min AND
- ◆ Intra-arterial Contrast Administration
- ◆ OR any eGFR w/ acute illness, unstable renal function or inpatients

### MODERATE-HIGH RISK OF CIN

- ◆ Hold nephrotoxic drugs (esp. NSAIDs and diuretics),
- ◆ Hydrate with IV NaCl or NaHCO<sub>3</sub>
- ◆ Consider NAC
- ◆ f/u SCr and eGFR in 48 – 72 hrs.

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

## GUIAS DE CONSENSO PARA LA APROBACIÓN DE LA NEFROPATIA INDUCIDA POR CONTRASTE

### PERI-PROCEDURAL FLUID ADMINISTRATION PROTOCOLS

#### IV FLUID

1. 0.9% NaCl @ 1 mL/Kg/hr for 12 h pre and for 12 hr post contrast administration

#### for same day examinations:

2. isotonic NaCl or NaHCO<sub>3</sub> @ 3 mL/kg/hr for 1-3 hr pre and for 6 hr post contrast administration

or

3. NaHCO<sub>3</sub> 150 meq in 850 mL D5W @ 3 mL/kg/hr for 1 hr pre and @ 1 mL/kg/hr for 6 h post contrast administration

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

NEFROTOXICIDAD POR GADOLINIO :  
Prevención, Diagnóstico y Tratamiento  
(FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA)



# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## GADOLINIO

- ❑ Es un **Metal Tóxico**, un elemento de la serie **Lantánido** (Número Atómico 64) que en **Agentes de Contraste Basados en Gadolinio** (GBCA), es un complejo **Quelado** para minimizar Toxicidad, aumentar el transporte fisiológico y la distribución y permite la excreción renal.
  
- ❑ **Metabolizados** en los riñones y **excretados** en el **98%** dentro de 24 horas. Acad. Radiol. 5,491-502 (1998)

Eur Radiol 2008; 18:2164–2173.

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

Interesting Case

**Gadolinium** – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and **nephrogenic systemic fibrosis?**

Nephrol Dial Transplan, 2006

**Thomas Grobner**. Department of Nephrology, General Hospital of Wiener Neustadt, A-2700 Wiener Neustadt, Austria

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## CONCEPTO

Es un desorden **fibrótico generalizado** que afecta principalmente la **piel** en forma prominente y visible y que ocurre en personas con **Insuficiencia Renal** que han sido expuestos a **Agentes de Contrastes Basados en Gadolinio (GBCA)** usado en la Imagen de Resonancia Magnética.

Clin Exp Dermatology, Mar 2011

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

## ANTECEDENTES

- ❑ Inicialmente se conoció como: «**ESCLEROMIXEDEMA** en pacientes en Diálisis» Cowper et Al, Lancet , 2000.
- ❑ Luego se denominó « **DERMOPATÍA FIBROSANTE NEFROGÉNICA** »  
Am J Dermopathology, 2001
- ❑ Además de la Dermis se encontró fibrosis en el tejido subcutáneo, **Músculo Estriado, Tendones, Diafragma, Pleura, Pericardio y Miocardio, Pulmones, Riñones y Testículos** Arch Dermatology, 2003. *Arch Pathol Lab Med.* Feb 2006;130(2):209-12.
- ❑ Debido a ello se le llamó: **FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA.**  
Cowper SE, Am J Kidney Dis 2005

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## EPIDEMIOLOGIA

- ❑ Cierta grado de **Insuficiencia Renal** de cualquier etiología es el **Denominador Común en FSN**. *Curr Opin Rheumatol 2003;15*
- ❑ Comúnmente afecta a personas de **Mediana Edad**, hombres y mujeres por **igual**. Casos en todo el mundo, con mayoría en USA.
- ❑ La **Mortalidad** a los 24 meses fue del **48%**. El paciente pronto depende de la silla de ruedas y **muere por complicaciones asociadas a fracturas**. *Arthritis Rheum. Oct 2007;56(10):3433-41.*
- ❑ Es una enfermedad **crónica y progresiva** y la resolución completa **es muy rara** (Excepto en recuperación espontánea y Trasplante Renal)

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA



# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## EPIDEMIOLOGIA

- ❑ La **Prevalencia** en pacientes con **ERC Estadio V** con exposición a Gadiodamida (Omniscan) fue del **12%** y después de una segunda exposición fue del **36%**. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 21-36
- ❑ La **Incidencia** de FSN en pacientes con ERC Estadio V fue de **4.3 / 1000 pacientes año**. Cada **estudio** Radiológico usando Gadolinio presentó **2.4 % de riesgo** de FSN. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2: 264-267
- ❑ En **más grandes y recientes estudios** retrospectivos (83,121 pacientes en diálisis) la **incidencia** estimada de FSN fue de **0.02%**.Radiology 248,807-816 (2008)

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A FSN

- Administración de **Gadolinio en GBCA**
- Insuficiencia Renal**

## OTROS FACTORES

- Inflamación**
- Altas Dosis de **Eritropoyetina**
- Eventos Trombóticos
- Injuria Endotelial



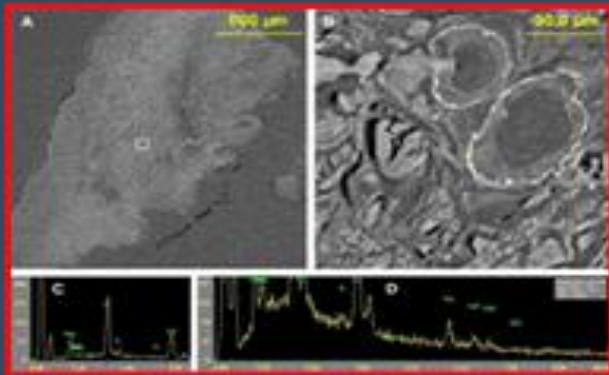
# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## FSN POR GADOLINIO: EVIDENCIAS

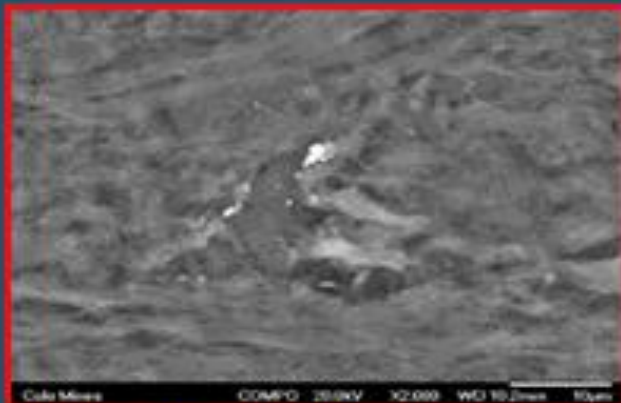
- ❑ Los Pacientes con **FSN** tenían un **mayor número de estudios de IRM** que la población control. (A mayor contraste, mayor expresión de FSN)
- ❑ El **inicio** de las lesiones dérmicas siguiendo a exposición a GBCAs, puede ser de **2 a 4 semanas** (Invest Radiol 2007;42:139–145) ó **75 días** después del Gadolinio. Radiology 2007; 243: 148–157.
- ❑ **Más del 90%** de FSN comprobada fue Asociada a **GADODIAMIDA** (Omniscan), **GADOPENTETATE** (Magnevist) y **GADOVERSETAMIDE** (Opti-MARK). Cancer Imaging, 2007; 7: 130-7. US FDA September 9, 2010
- ❑ Altos niveles de **Gadolinio** fueron detectados en la **piel de pacientes afectados por FSN** . J Am Acad Dermatol, 2007; 56:710-12

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## Deposition of gadolinium in skin lesions



Boyd et al, J Am Acad Dermatol 2007



High et al, J Am Acad Dermatol 2007

### Mass spectrometry (Quantification)

- Total Gd in tissue (+ & - controls)
- Significant Gd in skin/tissues of NSF
  - 5-106 ppm (~70 ppm)
- Gd in bone tissue of healthy subjects exposed to 0.1 mmol/kg of gadodiamide or gadoteridol
  - 1.77 ppm for gadodiamide
  - 0.477 ppm for gadoteridol
- Gd in NSF tissues compared with control patients exposed to Gd contrast
  - 35-150 fold higher in NSF

High et al, J Am Acad Dermatol 2007

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFICIENCIA RENAL

## GADOLINIO Y TRASMETALACIÓN

- ❑ El recambio de un Metal por otro es llamado **TRANSMETALACIÓN**. El gadolinio liberado de su forma quelada por Transmetalación (Gadolinio Libre) es depositado en la piel causando FSN. J Am Soc Nephrol 2007;18.
- ❑ El Gadolinio podría ser **separado de su ligando** en presencia de otro metal como **Zinc, Hierro, Cobre, Calcio y Fósforo** ( 75% ↑ Gd Libre ) C. Invest Radiol 43, 817-828 ( 2008 )
- ❑ En un estudio, los animales con FSN con **mayor Gadolinio en la piel** fueron los que recibieron componentes con **mayor** posibilidad de **Transmetalación**. J Am Soc Nephrol 2007;18: 422A.
- ❑ La liberación de Gadolinio de **GBCA Lineares NO iónicos** fue **10 veces mayor** que los **Iónicos**. Invest Radiol 2008; 43: 817-828.

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## CLASIFICACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS AGENTES DE CONTRASTE BASADOS EN GADOLINIO (GBCAs)

<b>Structure</b>	<b>Charge</b>	<b>Agent</b>	<b>Manufacturer</b>
<b>Linear</b>	<b>Ionic</b>	<b>Gadobenate (Multihance)</b>	<b>Bracco, Milan, Italy</b>
		<b>Gadopentetate (Magnevist)</b>	<b>Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany</b>
		<b>Gadofosveset (Vasovist)</b>	<b>Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany</b>
	<b>Nonionic</b>	<b>Gadoversetamide (OptiMark)</b>	<b>Covidien, St. Louis, MO</b>
		<b>Gadodiamide (Omniscan)</b>	<b>GE, Waukesha, WI</b>
	<b>Cyclic</b>	<b>Nonionic</b>	<b>Gadoteridol (Prohance)</b>
<b>Gadobutrol (Gadovist)</b>			<b>Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany</b>
<b>Ionic</b>		<b>Gadoterate (Dotarem)</b>	<b>Guerbet, Villepinte, France</b>

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## FSN POR GADOLINIO: EVIDENCIAS

- ❑ GBCAs **no** fueron **ampliamente usados** en Angiografías en pacientes renales antes de **1997**. 1er caso de FSN fue en 1997.
- ❑ Debido al **temor** conocido las **NIC** permitió amplio uso de IRM, principalmente en las Angiografías.
- ❑ Después de la «**ADVERTENCIA**» de la **FDA** acerca de la Asociación de GBCA con FSN, la incidencia de la FSN parece haber caído. ICNSFR, jun 27,2011
- ❑ Después de esta «ADVERTENCIA» hubo una **disminución del 71%** en el uso de **GBCA** en pacientes con VFG **menor que 30 ml/min**. *Am J Kidney Dis 56:458-467. © 2010*

# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## FACTORES POTENCIALMENTE IMPLICADOS EN LA ETIOPATOGENESIS DE LA FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

### ❑ **Disminución de la Función Renal**

Diálisis ( Hemodiálisis ó Diálisis Peritoneal )

Injuria Renal Aguda

### ❑ **Eventos Pro inflamatorios**

Cirugía Vascular, Otras Cirugías Mayores.

Infecciones Serias,

Eventos Trombóticos/Estados Hipercoagulables

### ❑ **Otros**

Desórdenes Metabólicos ( Acidosis )

Drogas ( Eritropoyetina)

Enfermedad Hepática ( Hepatitis C, Trasplante Hepático )

# FIBROSIS SISTEMICA NEFROGÉNICA

## PAPEL DE LA DISFUNCIÓN RENAL

- ❑ La **incidencia** de FSN en pacientes con **VFG  $\leq$  60 ml/min** con una condición proinflamatoria fue de **4.6% por año**. J Magn Reson Imaging 2007;25:884-889
- ❑ Los pacientes de **más alto riesgo** son los que **reciben Diálisis ó con DpCr menor que 30 ml/min**. más un estado Proinflamatorio .J Am Soc Nephrol 2006;17:2359–2362.
- ❑ Según el Registro Internacional de FSN en Universidad de Yale el **90% de pacientes con FSN estaban en Diálisis**.
- ❑ **Tres sesiones consecutivas de hemodiálisis** son necesarias para remover del cuerpo el **97%** de la dosis de GBCA administrada.  
Eur Radiol 2002;12:3026–3030.

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## PAPEL DE LA DISFUNCIÓN RENAL

- ❑ La **Vida media** del Gadolinio Quelado (1.5-2 hs) puede extenderse **hasta 30 hs** en Insuficiencia Renal. *Nephrol Dial Transplant; 2003;18:884-87*
- ❑ La ERC **Incrementa** la oportunidad de **TRANSMETALACION** permitiendo la liberación de Iones de Gadolinio Tóxico no quelado.
- ❑ La Insuficiencia Renal puede **promover** la TRANSMETALACIÓN por la **Acidosis, Hiperfosfatemia y Anormalidades en el Fe.** *Annal Chem; 2009;81:3600-7*



# ESTUDIOS RADIOLOGICOS CON CONTRASTE e INSUFUCIENCIA RENAL

## FACTORES POTENCIALMENTE IMPLICADOS EN LA ETIOPATOGENESIS DE LA FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

### ❑ Disminución de la Función Renal

Diálisis ( Hemodiálisis ó Diálisis Peritoneal )

Injuria Renal Aguda

### ❑ **Eventos Pro inflamatorios**

Cirugía Vascular, Otras Cirugías Mayores.

Infecciones Serias,

Eventos Trombóticos/Estados Hipercoagulables

### ❑ Otros

Desórdenes Metabólicos ( Acidosis )

Drogas ( Eritropoyetina)

Enfermedad Hepática ( Hepatitis C, Trasplante Hepático )

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## EVENTOS PROINFLAMATORIOS:

- Cirugía vascular ó Cirugía Mayor
- Procedimientos Diagnósticos
- Sepsis
- Eventos Trombóticos
- Estados hipercoagulables

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## PAPEL DE LA INFLAMACIÓN

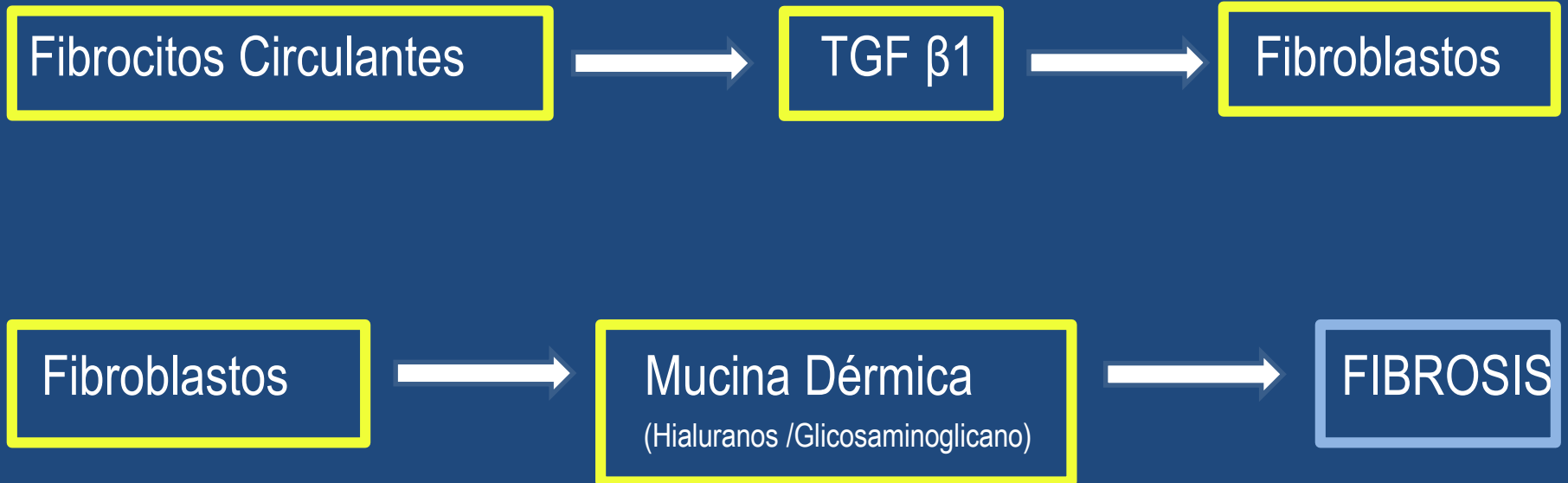
- ❑ La ERC con múltiples problemas médicos y factores Proinflamatorios la incidencia de FSN aumenta al 5%.
- ❑ Se han encontrado Fibrocitos CD 34 Procolágeno Positivo en lesión de FSN. Br J Dermatol 2004; 150: 1050–1052
- ❑ Los Fibrocitos son Células Circulantes, provenientes de la Médula Ósea que son Reclutados en las Lesiones de FSN e inducen Inflamación y Fibrosis. Arthritis Rheum 2009; 60: 1508–1518.

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## PAPEL DE LA INFLAMACIÓN

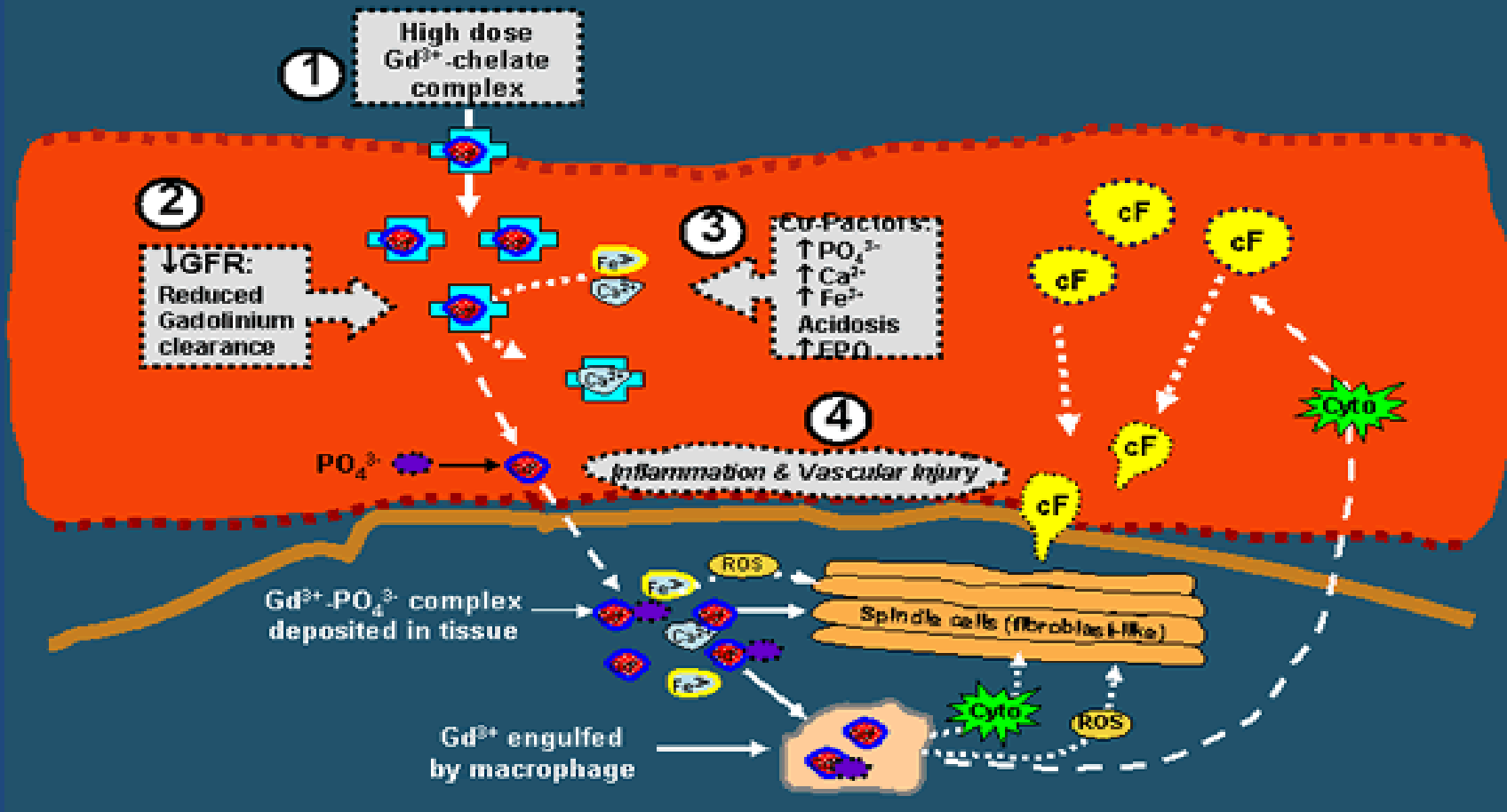
- ❑ Los **Fibroцитos Circulantes** sintetizan Colágeno Tipo I y III y **TGF-β<sub>1</sub>**
- ❑ Se ha encontrado Expresión **Incrementada de TGF-β<sub>1</sub> en piel y músculo** afectados de pacientes **con FSN**. Arthritis Rheum 2004; 50: 2660-2666
- ❑ Se cree que **TGF-β<sub>1</sub> estimula los Fibroblastos** para producir altos niveles de Glicosaminoglicanos y Hialuranos ( Mucina Dérmica ) Br J Dermatol 2007;156:473-479.
- ❑ Los **fibroblasto Residentes** **están incrementados** en la piel de FSN. Am J Roentgenol 2008; 191: 1861-3.

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA



# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## Gadolinium-induced NSF: Speculated pathomechanism

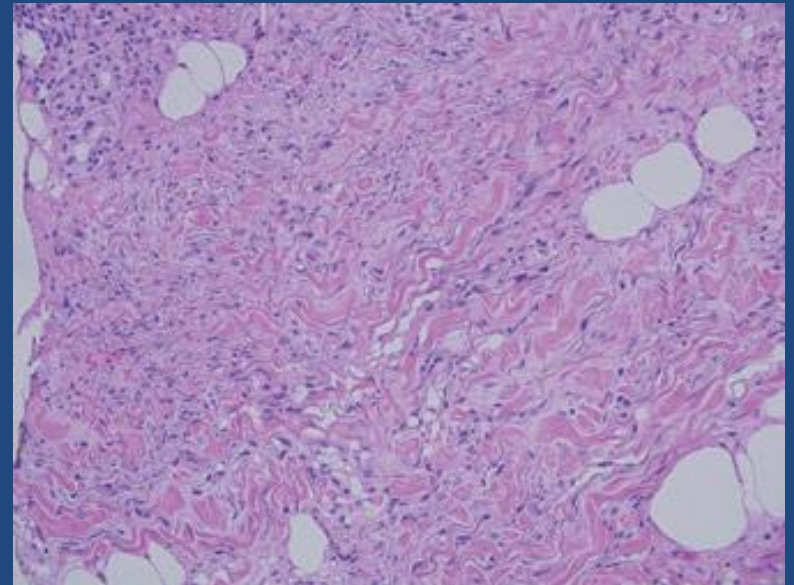


# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

- ❑ **Haces de Colágeno** Engrosados alrededor de Hendiduras
- ❑ Deposito de **Mucina**
- ❑ **Proliferación de Fibroblastos** y Fibras Elásticas
- ❑ Células **Fusiformes**

Histology of skin biopsy in Nephrogenic Systemic Fibrosis showing thickened collagen bundles with surrounding clefts and increased spindle-shaped cells (Hematoxylin and Eosin stain; original magnification ·40)



# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## CUADRO CLÍNICO

- ❑ El sello de la FSN es el **Engrosamiento y Endurecimiento** de la piel con hiperpigmentación café o rojiza, usualmente simétrica y **típicamente de Extremidades inferiores (de los Tobillos a los Muslos)** superiores, seguidas del tronco.
- ❑ Pueden aparecer **Pápulas y Nódulos** Nephrogenic Systemic Fibrosis, Noah S Scheinfeld, MD, Up Date, March 16, 2011. *LA CARA SIEMPRE ES RESPETADA.*
- ❑ La piel es de apariencia «**musculosa y leñosa**» y con textura de «Piel de Naranja»
- ❑ El Curso Clínico es Progresivo, con debilidad muscular, dolor óseo, **contracturas por flexión en las articulaciones y severa incapacidad ambulatoria.**



# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA



# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## Fibrosis Sistémica Nefrogénica

### Signos Clínicos



Piel de Naranja



Contracturas a la Flexión y  
Extensión de las manos y los pies

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA



# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## CUADRO CLINICO

- ❑ Puede ocurrir **compromiso sistémico**: Cardiomiopatías, Fibrosis Pulmonar, Hipertensión Pulmonar, Parálisis Diafragmática. Am J Nephrol 2009;29:1-9
- ❑ La FSN **clínicamente** recuerda a la **Escleroderma** e **Histopatológicamente al Escleromixedema**. Noah S Scheinfeld, MD, Updated: Mar 16, 2011
- ❑ No hay criterio para Diagnóstico Clínico: **El Diagnóstico se hace por Biopsia de la Piel y Músculo**. Am J Nephrology, 2009; 29: 1-9

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Escleroderma

Escleromixedema

- Fasciitis eosinofílica
- Síndrome Eosinofilia-Mialgia
- Dermatofibrosarcoma Protuberans
- Granuloma Anular
- Liquen Mixedematoso
- Morfea
- Porfiria Cutánea Tarda
- Esclerosis Sistémica

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## TRATAMIENTO

- ❑ Una Favorable respuesta a la intervención Médica es **ANECDÓTICA**.
- ❑ De todos los tratamientos **LA FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA** ha tenido mejores resultados.
- ❑ Otras Terapias Inefectivas: **Ciclofosfamida, Inmunoglobulinas Intravenosa, Prednisona Oral, Alfa Interferon, Metrotexate Intralesional, Plasmaféresis, Fototerapia UV-A1, etc**
- ❑ **Rehabilitación.**

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## CONCLUSIONES

- ❑ La Patogénesis de la FSN está asociada a:
  - 1- Agentes de Contrastes Basados en Gadolinio
  - 2- Disfunción Renal
  - 3- Inflamación
  
- ❑ Se cree que la **Transmetalación** juega un papel importante en la formación de **Gadolinio precipitado**.
  
- ❑ El Gadolinio **activa Fibrocitos y Fibroblastos**.

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## RECOMENDACIONES DE LA **US FDA** PARA EL USO DE GBCA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

- ❑ Identificar pacientes con **Alto Riesgo** de desarrollar FSN: Insuficiencia Renal **Estadio IV y V**; Síndrome **Hepato-Renal**.
- ❑ Es imperativo **evitar el uso de GBCA** en pacientes de **alto riesgo** a menos que el estudio sea esencial y no haya otra alternativa.
- ❑ Si GBCA va a ser administrado debe **usarse la menor cantidad** posible de Contraste y **retrasar lo más que se pueda** un nuevo GBCA. Hacer **pronta Hemodiálisis** después de la administración de GBCA. FDA/CDER/Drug Information Page. United States Food and Drug Administration web site. <http://www.fda.gov/cder/drug/info-page/gcca/qa.htm>



# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

## CONCLUSIONES

- ❑ Restringir o evitar el uso de **Gadodiamida, Gadopentetate y Gadoversetamide** para GBCAs en pacientes con ERC **Estadio IV y V**. US FDA September 9, 2010. Es preferible utilizar **GBCA con estructura Cíclica**.
- ❑ En pacientes con **ERC Moderada** (Estadio III) el uso de GBCA debería ser **reconsiderado**. US FDA September 9, 2010
- ❑ Tratar y/o Controlar las **condiciones inflamatorias** presentes en el paciente a quien se le practicará una IRM con GBCA.
- ❑ Hacer **hemodiálisis** al paciente de **alto riesgo** que se le practicó IRM con GBCA

# FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

- ❑ COMO NO HAY TRATAMIENTO EFECTIVO LA PREVENCIÓN ES LA MEJOR ESTRATEGIA.

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

¡ GRACIAS !