

Dra. Patricia Rodríguez Nava,<sup>1</sup>  
 Dr. Ernesto J Dena Espinoza,<sup>1</sup>  
 Dr. Roberto Basile Lenge,<sup>2</sup>  
 Dra. Margarita Fuentes García,<sup>3</sup>  
 Dr. Bernardo Manuel Olhagaray Rivera,<sup>4</sup>  
 T.R. Arturo Piedras Mondragón<sup>1</sup>

## Medios de contraste paramagnéticos

### RESUMEN

**Introducción:** En 1983 Weinmann y cols. crearon el primer medio de contraste paramagnético con buenos resultados: el Gd-DTPA (Magnevist®) Bayer Schering Pharma, Berlin, Universidad libre de Berlín (Félix MD) y Hammersmith Hospital (R. Steiner D), posteriormente hacen su aparición otros medios de contraste paramagnéticos que son utilizados activamente en todo el mundo.

**Discusión:** Se presentan las características en general de los medios de contraste paramagnéticos que existen en el mercado, tanto de los medios de contraste paramagnéticos extracelulares, agentes de con-

traste “Blood Pool”, óxidos de hierro superparamagnéticos, como son las partículas: SPIO (small superparamagnetic iron oxide), USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide) VSPIO (very ultrasmall superparamagnetic iron oxide). También presentamos las recomendaciones en la administración de medios de contraste, como la preventión de la Fibrosis Sistémica Nefrogénica.

**Conclusiones:** Considerar cuidadosamente la necesidad de realizar una Resonancia Magnética en contraste, tomando en cuenta el uso de posibles métodos alternativos de obtención de imágenes. Si una evaluación de riesgo beneficio indica la necesidad de Resonancia

Magnética con Gadolinio, usar la dosis más baja de Gadolinio que le proporcionará la información diagnóstica que busca.

**Conclusiones:** A partir de la creación por Weinmann y cols. del primer medio de contraste paramagnético en 1983; el Gd-DTPA (Magnevist®) por Bayer Schering Pharma, los agentes de contraste se utilizan anualmente en un tercio de 50 millones de estudios.

**Palabras clave:** Medios de contraste paramagnéticos, agentes de contraste “Blood Pool”, óxidos de hierro superparamagnéticos.

continúa en la pág. 192

<sup>1</sup> Del Servicio de Radiología e Imagen “Dr. Carlos Coqui” Hospital General de México, O.D.

<sup>2</sup> De la Universidad de Buenos Aires y Hospital General de México O.D. <sup>3</sup> De la Coordinación de Imagen de la Secretaría de Salud del Gobierno del D.F. <sup>4</sup> Del Servicio de Radiología e Imagen del Hospital Ángeles de Torreón, Coahuila. Dr. Balmis No. 148, Col. Doctores, 06700, México, D.F.

Copias (copies): E-mail: drapatricia.rodriguez@yahoo.com.mx

### Introducción

El Dr. Burton P. Drayer (1974-1984), Director, Magnetic Resonance Imaging and Research Barrow Neurological Institute St. Josephs Hospital, Phoenix Arizona, mencionó las primeras palabras famosas: “La inherente sensibilidad del contraste en Tomografía Computarizada (TC) y en Resonancia Magnética (RM) es tan grande que nunca se requerirán medios de contraste para ser utilizados en cortes seccionales de imagen”. Sin embargo, las experiencias iniciales en RM crearon la necesidad de un agente de contraste que mejorara la detección y caracterización de los tejidos patológicos. La RM es-

taba limitada en lesiones con tiempos de repetición (TR) similares a los del tejido normal y las lesiones se observaban con señales similares en las diferentes secuencias de RM.<sup>1-3</sup>

### Discusión

El 12% de los tumores del SNC con T1 y T2 son similares al tejido normal. Los meningiomas menores de 1 cm (75%) tienen una señal similar a la sustancia gris adyacente y entre 3 y 20% de las neoplasias del SNC son evidenciadas después de la administración del MC, por lo que es imperativo su utilización.<sup>2,3</sup>

**El MC paramagnético (Gadolinio):** Es una sustancia ferromagnética que se administra para acelerar los TR de los protones, aumentando la señal.

El Gadolinio (Gadolin) es un elemento que ocupa el número 64 de la tabla periódica de los elementos (Lantánido de tierras raras), en la naturaleza se encuentra

## ABSTRACT

**Introduction:** In 1983 Weinmann and colleagues created the first paramagnetic contrast medium (agent) with good results: the Gd-DTPA (Magnevist®) Bayer Schering Pharma, Berlin, Universidad libre de Berlin (Félix MD) and Hammersmith Hospital (R. Steiner D), afterwards, another paramagnetic contrast medium appeared, which is actively used worldwide.

**Discussion:** General features of the paramagnetic contrast medium existing in the market are shown, for both with the extracellular paramagnetic contrast medium, the "Blood Pool" contrast agents, the super paramagnetic iron oxide, as well as particles: SPIO (small super paramagnetic iron oxide), USPIO (ultra-small super paramagnetic iron oxide) VSPIO (very ultra-small super paramagnetic iron oxide). Also we present the recommendations in the administration of contrast agents, as well as the prevention of Nephrogenic Systemic Fibrosis.

**Conclusions:** Since the establishment by Weinmann et al. the first paramagnetic contrast agent in 1983, the Gd-DTPA (Magnevist®) Bayer Schering Pharma, contrast agents are used annually in one third of 50 million study.

**Key words:** Paramagnetic contrast media, contrast agents "Blood Pool", super paramagnetic iron oxides.

en estado 3+. El ión de Gd3+ es poco soluble en H<sub>2</sub>O a un pH de 7.4, y la sal 3+ GdCl<sub>3</sub> es de excreción lenta.<sup>1</sup>

El Gd3+ es tóxico y se precipita como los fosfatos, carbonatos e hidroxilos dentro del sistema retículo endotelial (hígado, bazo) o del esqueleto, produciendo hepatotoxicidad.<sup>1</sup> El Gd puede convertirse en no tóxico, mediante un enlace dentro de un agente quelante (ligante) ej. DTPA (ácido dietilen-amino-penta-acético), el Gd no tiene enlaces covalentes, posee enlaces electrostáticos no disociables, muy estables, ya que evitan la separación como ión Gd3+ libre.<sup>1</sup>

### Constante de estabilidad termodinámica

Es el equilibrio entre el ión quelado y no quelado en solución de agua neutral en ausencia de otros iones metálicos o macromoléculas. La constante de estabilidad condicional: Permite detectar Gd libre *in vivo* y la susceptibilidad magnética es la respuesta a un campo magnético externo.<sup>1</sup>

### Clasificación

Se pueden clasificar en paramagnéticos, superparamagnéticos, ferromagnéticos, diamagnéticos.

La clasificación de Weinmann se basa en un comportamiento biológico: Extracelulares, hepatobiliares, intravasculares, reticulodendritales, linfográficos, gastrointestinales.<sup>1,4</sup> Otra clasificación incluye a las sustancias diamagnéticas: Éstas son débilmente repelidas por el campo magnético (CM) externo. Contienen un número par de electrones con espines emparejados en direcciones opuestas. Sustancias paramagnéticas (Relaxitividad): Tienen alineación con un CM externo, desapareciendo ésta al suprimir dicho campo (Cr, Mg, Cu, Gd). Sustancias ferromagnéticas (susceptibilidad

magnética): Alineación con un CM externo, manteniendo ésta aún suprimiendo dicho campo (Hf, Ni, Co).<sup>1</sup>

El ión Gd3+ paramagnético tiene siete electrones no apareados en el orbital 4f (por lo cual tiene un gran momento magnético prolongado). Las sustancias paramagnéticas influyen en las tasas de relajación T1 y T2 (relajación protónica, acortando T1 y T2) 1 El aumento de la relajación protónica está influida por tres factores principales: I. Momento magnético. II. Tasa o frecuencia de las fluctuaciones del campo magnético del agente. III. Capacidad de los protones adyacentes para acercarse a la porción paramagnética para interactuar con ella.<sup>1</sup>

### Desarrollo histórico

Los medios de contraste paramagnéticos (iones de manganeso) se empezaron a estudiar en 1978 con Lauferbur y cols. (*Figura 1*). En 1983 Weinmann y cols. (*Figuras 2, 3 y 4*) crearon el Gd-DTPA (Magnevist®) Bayer Schering Pharma, Berlin, Universidad Libre de Berlín (Félix MD) y Hammersmith Hospital (R. Steiner D), posteriormente aparece el Gadopenterato de Mg Gd (DTPA) Dotarem®, Guerbet, Francia, después el Gd (HP-DOBA) Prohance®, Bristol-Myers Squibb Company (Bracco). La Gadodiamida Gd (DTPA-BMA) Omniscan®, Sterling-Winthrop (Nycomed. A) el Gd DTPA-BMEA Optimark. COVIDIEN con concentración de medio molar y por último el Gadobutrol, Gadovist® Bayer Schering Pharma, con concentración de uno molar, todos ellos extracelulares (*Figura 5*).

### Farmacocinética

El Gadolinio se comporta en el organismo como otros componentes altamente hidrofílicos y biológicamente



**Figura 1.** Paul Lauterbur (EUA) descubrió la posibilidad de crear una imagen bidimensional introduciendo gradientes en el campo magnético. Mediante el análisis de las características de las ondas de radio emitidas pudo determinar su origen. Esto hizo posible construir imágenes bidimensionales de estructuras que no podían visualizarse con otros métodos y permitió desarrollar un procedimiento con el que hoy se benefician a diario millones de personas en todo el mundo. Utilizó los iones de manganeso como contraste paramagnético; sin embargo, fueron desplazados rápidamente por ser tóxicos y de un momento magnético breve.

Ringertz HG ¿merece un premio nobel la resonancia magnética? Syllabus Star México 2004. Monterrey, NL. Siemens, Schering. 19-23. Dena EEJ, Rodriguez NP y cols. Rev Mex Radiol 1996; 50: 63-70.

inertes (ej. manitol-inulina). Luego de la administración intravenosa, difunde al espacio extracelular y es eliminado en forma inalterada por vía renal a través de la filtración glomerular. Por lo tanto su tránsito en el cuerpo humano se puede estudiar cómo un modelo abierto de doble compartimiento, un compartimiento central (sangre y los líquidos extracelulares) y un compartimiento periférico (piel, grasa, músculo). Entre estos dos compartimientos, existe intercambio del fármaco (se mide la velocidad).<sup>6</sup>

### Farmacología clínica

Sustancias paramagnéticas: Permanecen en venas y arterias y líquidos extracelulares. No atraviesan la barrera hematoencefálica BHE (intacta) y no se acumulan en los tejidos corporales.<sup>6</sup> Metabolismo y eliminación. No se modifican en ninguna forma y se eliminan inalteradamente a través del sistema urinario.

**Precauciones y contraindicaciones:** Insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave, enfermedades asociadas con fragilidad de eritrocitos, fibrosis sistémica nefrogénica (FSN). La utilización de un equipo de inyección automática está prohibida en lactantes y niños pequeños.<sup>6</sup>

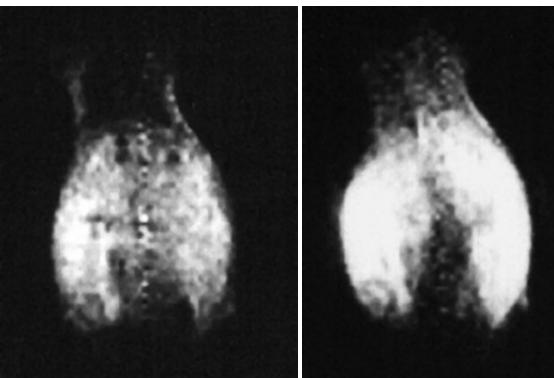
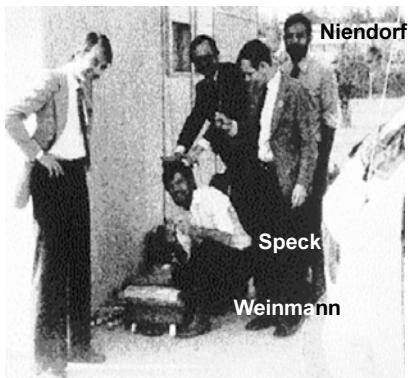
**Precauciones:** Se debe considerar su uso en: Embarazo categoría C (estudios en animales han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas. La droga puede ser útil en mujeres embarazadas a pesar de sus riesgos potenciales). Hasta la fecha no se ha demostrado la inocuidad del empleo de los medios de contraste paramagnéticos durante el embarazo. Por ello la decisión de realizar una exploración durante este periodo ha de tomarse con criterio muy riguroso.



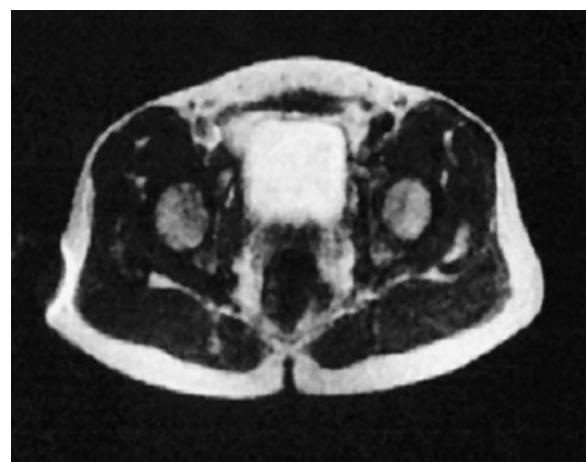
**Figura 2.** La RM fue vista inicialmente con escepticismo. Hoy, 20,000 exploradores de RM están en funcionamiento alrededor del mundo y el número está aumentando. Esta historia del éxito fue posible gracias a los progresos simultáneos en cuatro áreas: Tecnología de la exploración, tecnología de la bobina, programación de software y medios de contraste. Los agentes de contraste se utilizan en un tercio de 50 millones de estudios anualmente.

El desarrollo de los medios de contraste implicó mucho trabajo: "Nuestros primeros experimentos en el inicio de los años 80 no eran muy prometedores, así que muchos de nuestros colegas continuaron centrándose en el desarrollo de nuevos agentes de contraste para las técnicas convencionales de la radiografía. La primera vez que pudimos diagnosticar con éxito un tumor en el cerebro de un animal, estaba claro que nosotros habíamos encontrado el compuesto que buscábamos con las características ideales de un agente del contraste de RM. Despues, las cosas progresaron muy rápidamente; la primera fase del desarrollo clínico comenzó desde 1983, y la primera aprobación fue concedida en 1988.

Dr. Hanns-Joachim Weinmann, jefe anterior investigación de RM y Rayos X en Bayer Schering Pharma y coinvestigador del primer agente del contraste de RM del mundo.



**Figura 3.** La primera prueba positiva de la eficacia de un quelato del ión del metal era obtenida en 1981, usando el aparato experimental de RM de SIEMENS en Erlangen. Imagen tomada de R Felix. Spek U Magnevist® pioneering MR contrast media in Felix Roland. Magnevist Monograph. Blac kwell Science Berlin. Pag. Vienna 2001. Pags. 1-2.



**Figura 4.** En noviembre de 1983, el primer explorador de RM, un super conductor de 0.35 T Magnetom (Siemens) fue instalado en el Departamento de Radiología en la Universidad libre de Berlín. Examinaron al primer voluntario. La primera dosis fue de solamente 0.8 de Gd-DTPA, y el contenido de la vejiga del voluntario cambió de negro al blanco brillante. Imagen tomada de R Felix. Spek U Magnevist® pioneering MR contrast media in Felix Roland. Magnevist Monograph. Blac kwell Science Berlin. Pag. Vienna 2001. Pags. 1-2.

Magnevist (gadopentetate)	Multihance (gadobenate)	Dotarem (gadoterate)
Chelate Structure Structural Formula	Open chain „ionic“	Macrocyclin „ionic“
Omniscan (gadoniamide)	ProHance (gadoteridol)	Gadovist (gadobutrol)
Chelate Structure Structural formula	Open chain neutral	Macrocyclin neutral

**Figura 5.** Propiedades farmacoquímicas. Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG. Section II MR contrast Agents. Textbook of Contrast Media. Isis Medical Media Ltd. 251-450.1999.

**Empleo en insuficiencia hepática y renal:** En los casos de alteraciones graves de la función renal, la decisión de realizar una exploración ha de tomarse con un criterio riguroso, ya que está retrasada la eliminación del medio de contraste.<sup>6</sup>

### Reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos se observaron las siguientes reacciones adversas: Con Omniscan: Su empleo en 439 adultos y en 173 niños: Se observó: Náusea, dolor de cabeza, mareo 3%, Magnevist: En 1,272 pacientes se observó: Cefalea: 4.8%, Nausea: 2.7%, Frío local: 2.3%, Mareos: 1%, Con el empleo de Optimark: En 1,309 pacientes se observó: Cefalea: 9.4%, vasodilatación: 6.4%, deterioro del gusto: 6.2%. Con Dotarem: sólo el 0.84% de los pacientes desarrollaron reacciones adversas: Vómito, náusea, calor, cefalea, malestar general, erupción, sabor desagradable en la boca, etc. Con Gadovist: Frío, calor o dolor en el sitio de inyección.<sup>6,7-12</sup> Los pacientes con predisposición alérgica presentaron reacciones de hipersensibilidad con más frecuencia que los demás. En casos raros pueden producirse reacciones anafilactoides acompañadas por disnea y otros síntomas que pueden llegar al shock. Como ocurre con los medios de contraste en general, se pueden presentar reacciones retardadas (al cabo de horas o días). Ocasionalmente se han observado reacciones cutáneas de tipo alérgico tras la administración de Gadovist.

Es posible que se produzcan sensaciones leves a moderadas de corta duración de frío, calor o dolor en el sitio de inyección, asociadas a la punción venosa o a la inyección del medio de contraste. Ocasionalmente se han observado náuseas y vómitos. Durante la inyección en bolo o inmediatamente después puede presentarse una alteración transitoria del gusto o del olfato. También se ha observado vasodilatación e hipotensión. Ocasionalmente se han observado cefaleas y mareos transitorios. La inyección paravascular puede causar dolor tisular de hasta varios minutos de duración. No se han observado otras reacciones tisulares. Se han observado convulsiones, escalofríos y síncope tras la administración de productos similares; no se ha podido establecer una relación causal.<sup>7-12</sup>

### Seguridad

El índice de seguridad para todos los quelatos de Gd es superior a cualquier agente de contraste iodatao incluso en dosis altas de 0.3 mmol/kg.<sup>6</sup>

### Indicaciones clínicas

**Precauciones-Generalidades:** La RM con Gadolinio: Puede deteriorar la visualización de lesiones preexistentes. Algunas pueden verse en RM sin medio de contraste, *por lo tanto se debe tener precaución cuan-*

*do se haga la interpretación de estudios con Gadolinio.*<sup>6</sup>

### ¿La osmolalidad es importante?

¿En medios de contraste paramagnéticos tiene importancia que sea iónico o no iónico? En dos estudios multicéntricos, aleatorios, se estudiaron 395 pacientes con patología del SNC conocida o sospechada, recibieron una dosis de 0.1 mmol de Optimark o Magnevist. Se llevó a cabo una seguridad monitorizada en 72 h. Postadministración. Se realizó la adquisición de imágenes precontraste y postcontraste con idénticos planos y técnicas. En los resultados: No hubo muertes y la comparación de eventos adversos no fue estadísticamente diferente en los dos grupos estudiados.<sup>13</sup>

La vía de administración clásica con los medios de contraste paramagnéticos ha sido la vía intravenosa; sin embargo, existen otras vías de administración: Oral, intra-articular, espacio subaracnóideo, lagrimal, otros (inhalación) aunque no aprobado por los fabricantes.

### Requisitos para el diseño de los agentes de contraste paramagnéticos

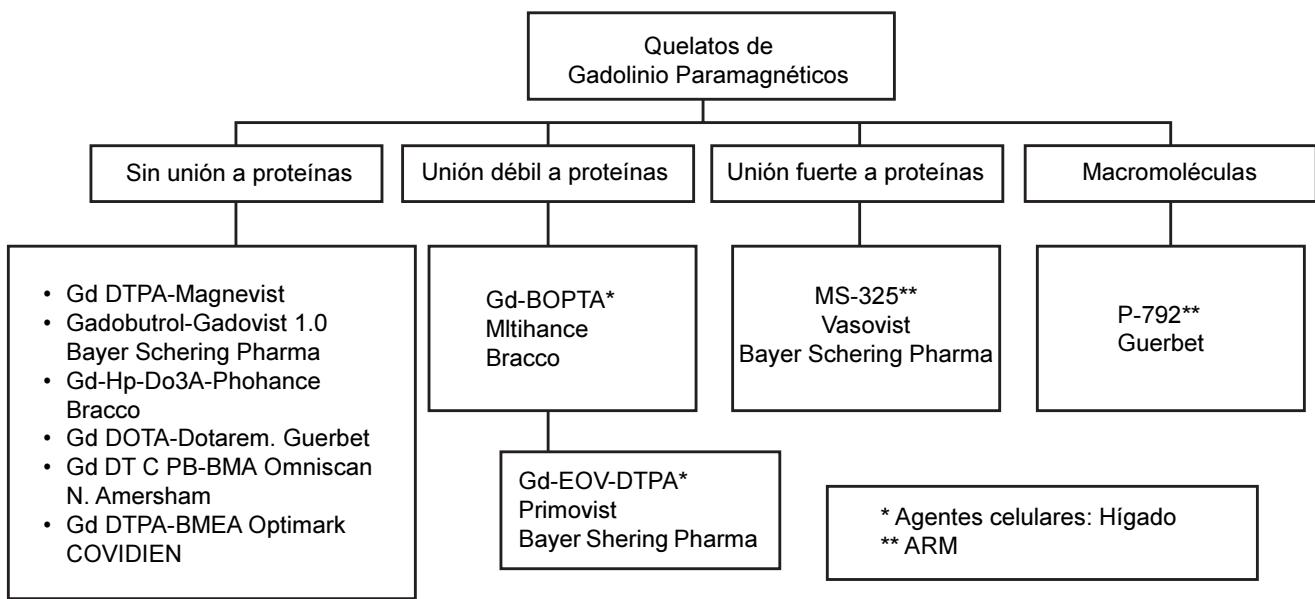
1. Posibilidad de modificar los parámetros responsables del contraste de imagen en RM clínica.
2. Ha de poseer cierta especificidad para lo tejidos *in vivo*, con lo que se concentra más en un cierto órgano o tejido que en otras zonas del cuerpo.
3. Ha de eliminarse sustancialmente del tejido o del órgano objetivo en un periodo de tiempo razonable, normalmente, varias horas después de la obtención de la imagen, para reducir al mínimo los efectos potenciales de toxicidad crónica (debe excretarse del cuerpo, en general a través de las vías renal o hepatobiliar).
4. Debe caracterizarse por un periodo de vida en almacén apropiado y estable *in vitro*, siendo preferible que el tiempo sea de varios meses, e incluso años.<sup>14</sup>

Los medios de contraste paramagnéticos no lo son en el sentido estricto de la palabra, pues, a diferencia de los medios de contraste yodados y no iónicos que se emplean en la radiología convencional y la TC, en RM no se visualiza el agente propiamente dicho, sino los efectos atenuantes o de realce que ejercen en el medio a través de los protones tisulares.<sup>15</sup>

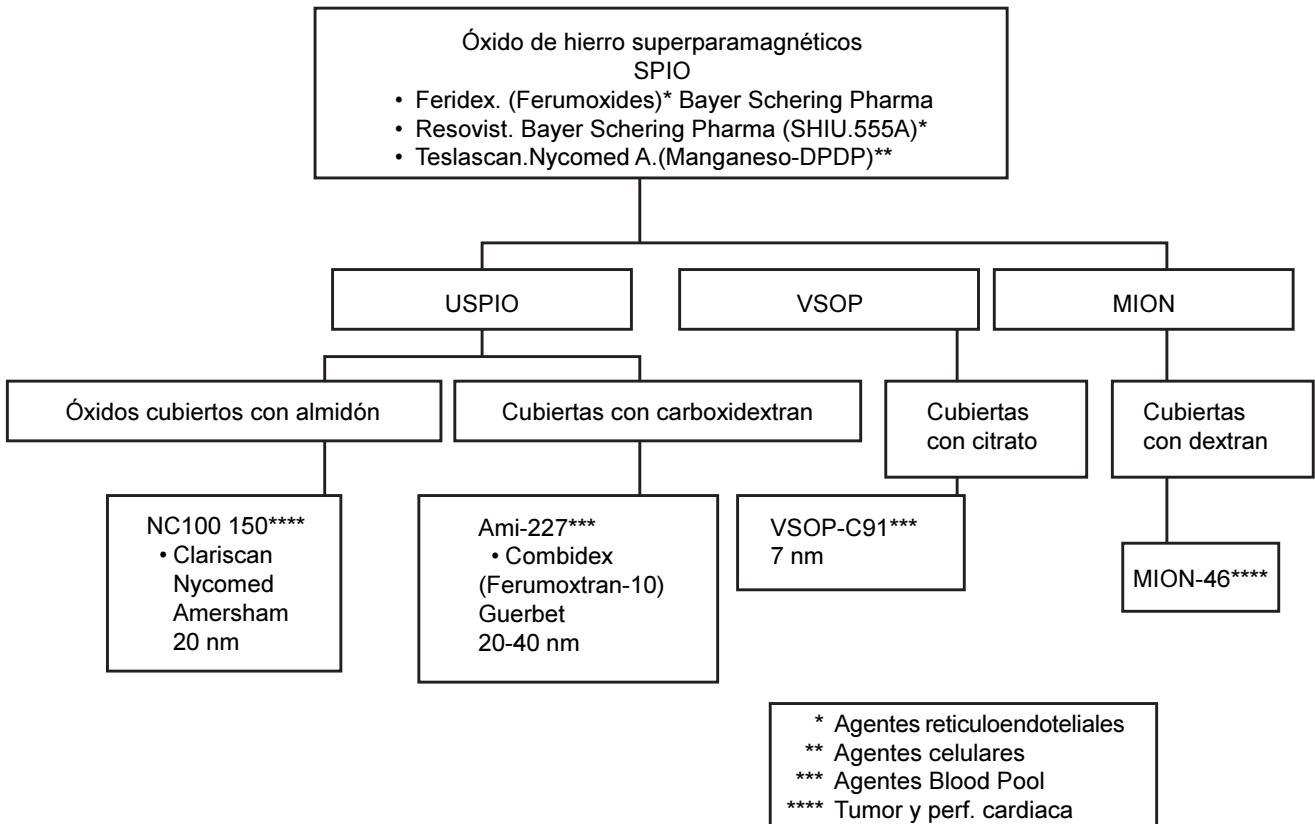
### Agentes de contraste "Blood Pool"

#### Quelatos de Gadolinio paramagnéticos

La utilización de medios de contraste paramagnéticos extracelulares (MCPE) se ha estandarizado en los últimos años. Sin embargo, existen moléculas peque-



**Figura 6.** Quelatos de Gadolinio Paramagnéticos.



**Figura 7.** Óxidos de hierro superparamagnéticos.

ñas (< 1 nm) sin unión a proteínas y se extravasan al espacio intersticial, tienen poca permanencia en la luz vascular y rápida excreción renal.

La evolución de la RM ha sido acelerada, por lo que es necesario el desarrollo de agentes con mayor permanencia en la luz vascular (agentes Blood Pool).<sup>16-18</sup> (*Figura 6 y 7*).

Estas moléculas son pequeñas, estructuralmente son similares a los MCPE, con pobre unión a las proteínas y más tiempo en la luz vascular (Gd-EOB-DTPA [Primovist Bayer-Schering-Pharma]. Gd-BOPTA [Multihance, Bracco]). Ambos agentes celulares, específicos para hígado.

Existen también moléculas (con fuerte unión a las proteínas [reversible]) permanencia prolongada en la sangre. Favorecen protocolos durante más tiempo (coronarioangiografía y otros vasos) [ventana de imagen prolongada] (MS-325 [Isovist] Bayer-Schering-Pharma).<sup>16-18</sup>

Las macromoléculas de Gadolinio que permanecen en los vasos sanguíneos no se extravasan debido a su gran tamaño (P-792). Permanecen y circulan lentamente dentro de los vasos sanguíneos (alta relajación), lo que aumenta la ventana de imagen. También existe alta eliminación renal igual que los MCEC<sup>16-18</sup> (*Figuras 6 y 7*).

**Perfusión:** Óxidos de hierro (superparamagnéticos). Los agentes Blood Pool (óxidos de hierro) [suspensión coloidal de hierro revestidas]. Tienen su principal efecto detrás de la señal de reforzamiento (paramagnético), siendo el efecto Blood Pool con una prolongada permanencia en los vasos sanguíneos por su gran tamaño y no se extravasan.

### Óxidos de hierro superparamagnéticos

Son las partículas: SPIO (small superparamagnetic iron oxide) < 50 nanómetros (nm), USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide) = 10-40 nm, VSPIO (very ultrasmall superparamagnetic iron oxide) = 3 y 5 nm y por último los MION (Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticles), siendo estas sustancias consideradas las de menor tamaño y están constituidas por nanocomponentes monocristalinos de óxido de hierro. Por ejemplo, en el MION-46, la estructura del óxido de hierro ocupa un tamaño de  $4.6 \pm 1.2$  nm.<sup>16-19</sup> Se utilizan en secuencias T1 y T2. La fase de bolo (primer paso) se obtiene en T2 y T2\* (y es de gran valor clínico), siendo de utilidad en imágenes tardías, de esta manera sus indicaciones específicas son cómo agentes reticuloendoteliales, agentes celulares, agentes Blood Pool, y agentes con

indicación en corazón en tumores y perfusión cardíaca<sup>17,18,20</sup> (*Figura 7*).

### Recomendaciones en la administración de medios de contraste paramagnéticos (Gadolinio [Gd])

**Aspectos legales:** Los medios de contraste basados en Gadolinio no están aprobados para exámenes con rayos X, para evitar la nefrotoxicidad en los pacientes con daño renal, ya que son más nefrotóxicos que los medios de contraste iodados en dosis equivalentes de atenuación con rayos X.<sup>21</sup>

### Recomendaciones para la prevención de la Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) en estudios de Resonancia Magnética con Gadolinio

La FSN es una enfermedad muy rara, se ha observado sólo en pacientes con insuficiencia renal severa, probablemente tiene una patogénesis multifactorial.

Se asoció con la administración de Gadolinio y se publicó por primera vez en la literatura médica en enero de 2006. La FSN se ha documentado bien (biopsia) en aproximadamente 320 pacientes en todo el mundo, actualmente su incidencia disminuye porque se están considerando los factores de riesgo.

**Identificar pacientes con riesgo:** En diálisis, con insuficiencia renal severa incluyendo el síndrome hepatorenal o de trasplante de hígado.

Considerar cuidadosamente la necesidad de realizar una RM con contraste, tomando en cuenta el uso de posibles métodos alternativos de obtención de imágenes. Si una evaluación de riesgo beneficio indica la necesidad de RM con Gd, usar la dosis más baja de Gd que le proporcionará la información diagnóstica que busca. Como consideración médica general para los pacientes que dependen de la hemodiálisis: Realizarla poco después de la administración del Gd. Antes de administrar Gadolinio se debe tomar en cuenta pacientes con riesgo de desarrollar FSN y Evaluar el historial médico.<sup>22-28</sup>

### Conclusiones

La RM fue vista inicialmente con escepticismo, pero actualmente existen alrededor de 20,000 exploradores que están en funcionamiento alrededor del mundo y el número está aumentando. A partir de la creación por Weinmann y cols. del primer medio de contraste paramagnético en 1983; el Gd-DTPA (Magnevist®) por Bayer Schering Pharma, los agentes de contraste actualmente se utilizan en un tercio de 50 millones de estudios anualmente.

## Referencias

1. Taveras JM, Flores E, Boleaga B, Naidich TP, Oulton CA, Staut CCV. Avances de la resonancia magnética en Neuro-rradiología. Edimarket; 1995.
2. Hesseling JR, Scwaighofer BW, Klein MV, Wesbey G. Diagnostic yield of routine use of Gd-DTPA for brain MRI. In: Bydder G, Felix R, Buecheler E, Drayer BP, et al. (eds.). Contrast Media in MRI. Bussum. Medicom Europe; 1990, p. 80-8.
3. Schoerener W, Schubeus P, Hein T, Neumann K, et al. Contrast enhanced MRI of intracranial meningiomas. In: Bydder G, Felix R, Buecheler E, Drayer BP, et al. (eds.). Contrast Media in MRI. Bussum. Medicos Europe; 1990, p. 97-108.
4. Weinmann HJ, Press WR, Raduechel B, et al. Characteristics of Gd-DTPA and new derivates. In: Byder G, Felix R, Buecheler E, Drayer BP, et al. (eds.). Contrast Media in MRI. Bussum. Medicos Europe; 1990, p. 15-17.
5. Dena EEJ, Rodríguez NP. Medios de contraste intravasculares en imagenología; pasado, presente y futuro. Segunda parte (2). Rev Mex Radiol 1996; 50: 63-70.
6. Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG. Section II MR Contrast Agents. Textbook of Contrast Media. Isis Medical Media Ltd; 1999. p. 251-450.
7. Gd DTPA-Magnevist-Monografía del producto-Bayer Schering Pharma.
8. Gd-DTPA-Magnitrap-Monografía del producto Justesa Imagen Mexicana.
9. Gd DOTA-Monografía del producto-Dotarem-Guerbet.
10. Gd DTPA-Monografía del producto-BMA Omniscan-Amersham.
11. Gd DTPA-Monografía del producto-BMEA Optimark-COVIDIEN.
12. Gadobutrol-Gadovist-Monografía del producto-Bayer Schering Pharma.
13. Grossman RI, Rubin DL, Hunter G, et al. Magnetic resonance imaging in patients with central nervous system pathology: A comparison of OptiMARK (Gd-DTPA-BMEA) and Magnevist (Gd-DTPA). Invest Radiol 2000; 35: 412-19.
14. Runge VM, Nelson KL. Agentes de contraste. En: Stark DD, Bradley WG (ed.). Resonancia Magnética. Harcourt. Mosby, Inc.; p. 257-75.
15. Dena EEJ, Rodríguez NP y cols. Medios de contraste en resonancia magnética. En: Dena EEJ, Rodríguez NP, Perez DMA (eds.). Manual de Técnicas en Radiología eImagen. Edit. Trillas; 1998, p. 207-9.
16. Poellinger A, et al. Magnetic resonance coronary angiography: Experimental Results with a Monomer-stabilized, Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particle (VSOP) Blood Pool Contrast Medium. 87 th Scientific Assembly And Annual Meeting RSNA; 2001, p. 518.
17. Cardiovascular Imaging. Hope surrounds research on MR blood pool agents. Diagnostic Imaging America; 2000.
18. Welmers A, et al. Three-dimensional visualization in staging and diagnosis of urinary bladder cancer using high-resolution MRI. 87th Scientific Assembly And annual Meeting. RSNA; 2001, p. 180.
19. Gili J. Cap.12 Substancias de contraste en IRM.12.1-12.8. en Gili J. Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética en Neuroimagen. Memorias del XIV Congreso Iberolatinoamericano de Neurorradiología. SILAN; 2002.
20. 87th Scientific Assembly And Annual Meeting. November 25-30. RSNA 2001; 518.
21. Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR). versión 4.0.
22. ACR Guidance Document for safe RM practice. AJR 2007; 188. [www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium\\_agents.html](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.html) [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk).
23. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. AJR Am J Roentgenol 2007; 188(2): 586-92.
24. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 264-7.
25. Khurana A, Runge VM, Narayanan M, Greene JF Jr, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Review of 6 Cases Temporally Related to Gadodiamide Injection (Omniscan). Invest Radiol 2007; 42(2): 139-45.
26. Lim YL, Lee HY, Low SC, Chan LP, et al. Possible role of gadolinium in nephrogenic systemic fibrosis: report of two cases and review of the literature. Clin Exp Dermatol 2007.
27. NSF Incidence Declining as Studies Continue. RSNA News 2008; 18(7).
28. Little FF, Worth HM. Anafilaxis. In: Irwin RS, Rippe JM (eds.). Medicina Intensiva. Edit. Marban; 2006, p. 2288.