

Reacciones adversas agudas a gadobutrol en la población mexicana

Acute adverse reaction to gadobutrol in mexican population

Susan C. Pumacayo-Cárdenas*, Juan M. Chino-Mendoza, Alejandra de la Torre-Gascón y Aloha Meave-González

Departamento de Resonancia Magnética Nuclear, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

RESUMEN

Antecedentes: El gadobutrol es un agente de contraste a base de gadolinio, con amplia evidencia sobre su seguridad; sin embargo, no existen estudios sobre su seguridad y tolerabilidad en población mexicana. **Objetivo:** Evaluar la incidencia general de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) después de la administración de gadobutrol en pacientes que se realizaron estudios de resonancia magnética (RM) contrastada. **Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, transversal. Se incluyó un total de 705 pacientes, desde 12 hasta 89 años de edad, que se sometieron a RM contrastada usando gadobutrol, desde el mes de abril a septiembre del 2018, en el Instituto de Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México. **Resultados:** El 2.55% de los pacientes ($n = 18$) presentaron RAM a gadobutrol, con predominio del sexo masculino (66%), rango de edad de 15 a 59 años, con mayor presentación en el grupo de 21 a 40 años. El índice de masa corporal fue normal en la mayoría. Todas estas variables sin significancia estadística ($p > 0.05$). La dosis promedio de gadobutrol fue 0.12 mmol/kg, dosis total promedio 9.35 ml, caudal promedio 2.38 ml/s. Las RAM fueron principalmente leves (2% de la población estudiada y el 77% de las RAM en total), con predominio de náuseas y vómitos. No se presentaron RAM graves. **Conclusiones:** Las RAM menores fueron más prevalentes en la población mexicana, estas se presentan con mayor frecuencia, hasta casi 10 veces más que en los registros grandes.

Palabras clave: Gadobutrol. Medios de contraste. Efectos adversos.

Correspondencia:

*Susan C. Pumacayo-Cárdenas

E-mail: pumacayocardenas@gmail.com

Recibido: 26-10-2018

Aceptado: 14-06-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000057

1665-2118/©2019 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Background: Gadobutrol is a gadolinium-based contrast agent, its safety is well known, there are no previous reports exploring the safety and tolerability of gadobutrol in Mexican population. **Objective:** Assess the incidence of acute adverse drug reactions (ADR) due to administration of gadobutrol in patients who were submitted to MRI. **Patients and methods:** Design was observational, retrospective, transverse. We analyzed a database of 705 patients, from 12 to 89 years old sent to MRI using gadobutrol, from April to September 2018 at the "Instituto de Nacional de Cardiología Ignacio Chavez, México". **Results:** Eighteen patients (2.55%) presented ADR to gadobutrol predominantly in males (66%). We found a higher incidence in the age range from 21 - 40 years. The body mass index was normal in most of the patients. The average dose of gadobutrol was 0.12 mmol/kg, the average of the total dose was 9.35 ml, the mean injection rate was 2.38 ml/s. The ADR were predominantly mild (mainly nausea and vomit, 2% of the studied population and 77% of the total ADR). No severe ADR were reported. **Conclusions:** Mild ADR were more prevalent in Mexican population compared to previous reports, we found they are presented more frequently, almost 10 times more than it was described in other larger registries.

Key words: Gadobutrol. Contrast agents. Adverse drug reactions.

INTRODUCCIÓN

Los medios de contraste basados en gadolinio (GBCM) han sido aprobados para uso parenteral desde fines de la década de 1980. Estos agentes pueden diferenciarse en función de la química del quelato, la estabilidad, la viscosidad, la osmolalidad y, en algunos casos, la eficacia para aplicaciones específicas. Los GBCM son extremadamente bien tolerados por la gran mayoría de los pacientes¹. El gadobutrol es una segunda generación extracelular, macrocíclica, no iónica y con propiedades fisico-químicas particulares que permiten la formulación única de una solución de 1.0 mmol/ml, dos veces la concentración de gadolinio de otras GBCM extracelulares con licencia. En vista de estas características, el gadobutrol se ha colocado en la categoría de riesgo más bajo para el desarrollo de

fibrosis sistémica nefrogénica, entre otras reacciones adversas^{2,3}.

En el estudio GARDIAN, multicéntrico, prospectivo, no intervencionista y realizado en Europa, Asia, América del Norte y África, se incluyeron un total de 23,708 pacientes, la incidencia global de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se estimó del 0.7%, con incidencias similares en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad cardíaca y en diferentes grupos de dosis de gadobutrol. Este estudio es el más grande que se encuentra en la literatura, sin embargo, no se incluye a la población mexicana, ni de América del Sur, por lo cual el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la incidencia general de RAM y eventos adversos graves después de la administración de gadobutrol en pacientes que se realizaron estudios de RM contrastada. No existen

estudios al respecto, por lo que consideramos importante conocer la seguridad y tolerabilidad del uso de gadobutrol en nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y transversal. Se incluyó un total de 705 pacientes, desde 12 hasta 89 años de edad, a los que se programó someterse a una RM de rutina (cardíaca, craneal o espinal, hepática y angiografías) con uso de gadobutrol (Gadovist®). Se realizaron desde abril (mes en que se inició el uso de gadobutrol [Gadovist®] en nuestra institución) a septiembre del 2018 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México. Para el análisis de los resultados se empleó estadística descriptiva, programa de Excel 2010 (media, mediana, promedio, rango). Los datos del paciente (datos demográficos, datos médicos, parámetros de seguridad, signos y síntomas del tratamiento) fueron documentados por el médico, la enfermera u otro personal de salud que estuviera durante la adquisición de RM. También se registraron los detalles sobre el medio de contraste, la inyección intravenosa (dosis, cantidad y caudal). Las RAM se definieron como cualquier resultado indeseable que se produjo durante o después de la administración de gadobutrol y que el personal responsable del tratamiento consideraba que era atribuible a la administración de gadobutrol. La categorización y la gravedad de las reacciones adversas se basaron en el juicio del médico: las moderadas se consideraron aquellos casos que recibieron medicación con recuperación íntegra, quedando 2 horas en observación, y las

TABLA 1. Pacientes que experimentaron alguna reacción adversa al medicamento (RAM)

Características	n	%
Población total	705	100
Total de pacientes con RAM	18	2.55
Protocolo de adquisición		
Angiopulmonar	14	1.98
Corazón perfusión	4	0.56
Sexo		
Masculino	12	1.70
Femenino	6	0.85
Edad promedio (años)	30.5	4.33
Rango de edad	15-59	
Edad (años)		
< 18	2	0.28
18 a 40	11	1.56
> 40 a < 60	5	0.71
60 a < 80	0	0
Estatura promedio (cm)	160	
Peso promedio (kg)	67.2	
Rango de estatura (cm)	140-184	
Rango de peso (kg)	40.2-100	
Índice de masa corporal (kg/m ²)		
Bajo (< 18.5)	2	0.28
Normal (18.5-24.9)	7	0.38
Sobrepeso (25-29.9)	4	0.56
Obesidad (> 30)	5	0.27

graves se consideraron aquellas con muerte o riesgo de muerte.

RESULTADOS

En la tabla 1, los pacientes que presentaron reacciones adversas al gadobutrol fueron el 2.55% de la población total (18 pacientes) (Tabla 1). La angiografía pulmonar fue el protocolo más utilizado en estos pacientes. Hubo predominio del sexo masculino, que constituye el 66% de los que presentaron RAM y el 1.7% de la población total. El rango de edad fue de 15 a 59 años, con mayor presentación en el grupo de 21 a 40 años, que fueron el 61% de los pacientes con RAM; hubo dos pacientes en el grupo de edad de <18

TABLA 2. Características de las reacciones adversas al medicamento (RAM) y de la administración de gadobutrol en los pacientes afectados

Características		%
Dosis media de gadobutrol (mmol/kg)	0.12	
Rango de dosis/kg	0.1-0.16	
Promedio de dosis total (ml)	9.35	
Rango de dosis total (ml)	6-14	
Velocidad promedio de inyección (ml/s)	2.38	
Rango de velocidad de inyección (ml/s)	2-3	
Total de pacientes con RAM	18	2.55
Leves	14	2.0
Náuseas/vómitos	11	1.6
Cefalea	1	0.1
Reacciones cutáneas alérgicas-like	1	0.1
Intenso sabor metálico	1	0.1
Moderadas	4	0.6
Náuseas/vómitos	2	0.3
Urticaria	2	0.3

años que experimentaron náuseas y cefalea intensa, y se recuperaron completamente. El peso y estatura promedio fueron 160 cm y 67.2 kg, respectivamente, en cuanto al índice de masa corporal (IMC), fue normal en la mayoría. Todas las variables no tuvieron significancia estadística ($p > 0.05$). En cuanto a las características de la administración del gadobutrol, la dosis promedio de gadobutrol fue de 0.12 mmol/kg, la dosis total promedio, de 9.35 ml, y la velocidad media de inyección (caudal), de 2.38 ml/s. El inicio de las RAM se produjeron dentro de los 5 minutos posteriores a la inyección en todos los casos. En cuanto a la gravedad de las RAM, fueron principalmente leves (2% de la población estudiada y el 77% del total de las RAM, constituidos por 14 de los 18 pacientes en total, que presentaron RAM), con predominio de náuseas y vómitos, que no requirieron medicación alguna. Se tomaron medidas de tratamiento para las reacciones moderadas, y los eventos se resolvieron en el 100% de los casos. No hubo eventos con desenlace fatal en esta población (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo y no intervencionista proporciona el primer análisis de seguridad y tolerabilidad del gadobutrol en la práctica clínica de rutina en una institución mexicana, centro de referencia importante del país. En nuestro estudio, la incidencia de RAM fue del 2.55%, consistente con un análisis para Gd-DTPA, que consta de 15,497 pacientes de los EE.UU., la tasa global de RAM fue de 2.4%^{4,5}, pero cuando la comparamos con estudios más recientes, la tasa de RAM observada es mayor en nuestro estudio, inconsistente con las bajas tasas de otros estudios de diseño similar, como el de Forsting, et al⁶, que incluyó a 14,299 pacientes en Europa y Canadá⁷, donde su incidencia fue del 0.55%, que a su vez es consistente con la baja incidencia de RAM en el GARDIAN (0.7%). Otro análisis de 4,549 pacientes de 34 ensayos clínicos informó una tasa de incidencia de RAM mayor del 4.0%, lo que puede atribuirse a la diferente metodología de recolección de datos en ensayos clínicos controlados aleatorios, que incluyen, por ejemplo, un seguimiento más prolongado (duración de 24 horas a 7 días después de la administración de gadobutrol) que, en el estudio actual, que el seguimiento fue corto, de 2 a 3 horas. La alta incidencia de reacciones adversas podría deberse a alguna predisposición genética específica de la población mexicana o explicarse por otros factores, como estar asociado con el hecho de que es la primera experiencia con el uso de gadobutrol en nuestra institución, dado que el pico máximo de informes de reacciones adversas para un medicamento se encuentra durante los primeros 2 años de comercialización, y se sabe que esta tasa tiende a disminuir más adelante^{6,8}. Por lo que se necesitan estudios

prospectivos, con mayor número de pacientes y en otros centros, para poder establecer las verdaderas tasas de RAM en la población mexicana.

La tasa más alta de RAM se presentó en el grupo etario de 18 a 40 años (1.56%), comparable con otros estudios^{6,7}, donde predominaba el subgrupo de 18 a 40 años (0.9%), y las mujeres tenían una tasa ligeramente mayor de RAM que los hombres (0.68% versus 0.40%, respectivamente), en nuestro estudio, los varones tenían una tasa mayor 1.7% versus mujeres 0.85%. Otro estudio informó de predominio del sexo femenino, y los datos de edad promedio, estatura, peso e IMC, sí fueron consistentes con el actual estudio, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa⁸.

La dosis promedio de gadobutrol fue de 0.12 mmol/kg, similar al estudio GARDIAN, donde la dosis fue de 0.11 mmol/kg, que es la dosis recomendada en diversos protocolos. Forsting, et al. reportaron como dosis promedio 0.16 mmol/kg, con un rango de 0.14 a 0.21 mmol/kg y con una dosis total de 10 a 15.7 ml. Nosotros encontramos un rango parecido: 0.1 a 0.16 mmol/kg, con una dosis total de 7 a 14 ml. En todos los pacientes de nuestro estudio, solo se administró una única dosis de contraste, por lo que podemos afirmar que las reacciones adversas que encontramos no son dependientes de la dosis, como en otros estudios, donde se observó mayor presencia de RAM (náuseas) con dosis de 0.3 mmol/kg, cuando se trataba de hasta tres inyecciones⁶. La velocidad de inyección (caudal) promedio que encontramos fue de 2.38 ml/s, con un rango de 2 a 3 ml/s, comparable con un solo estudio, el cual

reporta a 8 pacientes entre 5 y 17 años de edad, donde el caudal promedio fue de 1.45 ml/s (rango de 0.01 a 5.00 ml/s), encontrando diferencia entre un caudal menor pero con un rango más amplio. No se observó asociación entre la velocidad de inyección y el incremento de RAM. Estos resultados podrían ser comparables con nuestra población en el grupo etáreo (menor de 18 años), que fueron dos pacientes de 15 y 17 años, por lo que es importante que se realicen más estudios en la edad pediátrica⁸.

La mayor RAM fue leve en la mayoría de los casos 14/18 (77%), consistente con el estudio GARDIAN (83.6%), la reacción más comúnmente documentada fue náuseas (0.3%), seguido de vómitos (0.1%) y mareos (0.1%). En otros estudios, las RAM más frecuentes fueron náuseas/vómitos (0.31%) y cefalea (0.01%)⁵, también consistente con el presente estudio, donde las náuseas y los vómitos también fueron los más frecuentes, pero con una mayor incidencia, de 1.9%.

La incidencia de reacciones cutáneas fue de 0.4%, 2 de cada 3 pacientes presentaron urticaria, concordante con el estudio GARDIAN y otros que reportan 0.3-0.4%⁸⁻¹⁰. La incidencia de náuseas/vómitos y dolor de cabeza parece ocurrir a tasas más bajas con gadobutrol que con otros GBCM⁶⁻⁹. En nuestra institución se observó que, desde que se inició el uso de gadobutrol, la frecuencia de reacciones adversas fueron mayores que cuando se utilizaba Magnevist®, por lo que recomendamos que se realicen estudios prospectivos, con registros multicéntricos en países de Latinoamérica, y que incluya a población pediátrica, a partir de 2 años de edad^{11,12}.

CONCLUSIONES

En el estudio actual, no intervencionista, el gadobutrol administrado a la dosis recomendada de 0.12 mmol/kg y en una sola dosis presentó una incidencia más alta de RAM que otros estudios actuales y multicéntricos, sin embargo, coincidimos en que el gadobutrol presenta un buen perfil de seguridad, ya que las RAM leves fueron las más frecuentes y no se presentó ninguna reacción grave.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on Drugs and Contrast Media, American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media. Version 10.3. ACR; 2018.
2. Scott LJ. Gadobutrol: a review of its use for contrast-enhanced magnetic resonance imaging in adults and children. *Clin Drug Investig*. 2013;33:303-14.
3. Saake M, Langner S, Schwenke C, Weibart M, Jansen O, Hosten N, et al. MRI in multiple sclerosis: an intra- individual, randomized and multicentric comparison of gadobutrol with gadoterate meglumine at 3 T. *Eur Radiol*. 2016;26:820-8.
4. Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology*. 1995;196(2):439-43.
5. Weber J. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. En: Rainsford K, Velo G, editores. *Advances in inflammation research*, vol. 6. New York: Raven Press, Ltd; 1984.
6. Forsting M, Palkowitsch P. Prevalence of acute adverse reactions to gadobutrol. A highly concentrated macrocyclic gadolinium chelate: Review of 14,299 patients from observational trials. *Eur J Radiol*. 2010;74:186-92.
7. Prince M, Lee HG, Lee CH, Yoon SW, Lee IH, Yoon W, Yang B, et al. Safety of gadobutrol in over 23,000 patients: the GARDIAN study, a global multicentre, prospective, non-interventional study. *Eur Radiol*. 2017;27:286-95.
8. Glutig K, Bhargava R, Hahn G, Hirsch W, Kunze C, Mentzel HJ, et al. Safety of gadobutrol in more than 1,000 pediatric patients: subanalysis of the GARDIAN study, a global multicenter prospective non-interventional study. *Pediatr Radiol*. 2016;46:1317-23.
9. Power S, Talbot N, Kucharczyk W, Mandell DM. Allergic-like Reactions to the MR Imaging Contrast Agent Gadobutrol: A Prospective Study of 32 991 Consecutive Injections. *Radiology*. 2016;281:72-7.
10. Shen Y, Goerner FL, Snyder C, Morelli JN, Hao D, Hu D, et al. T1 relaxivities of gadolinium-based magnetic resonance contrast agents in human whole blood at 1.5, 3, and 7 T. *Invest Radiol*. 2015;50:330-8.
11. Forghani R. Adverse Effects of Gadolinium-Based Contrast Agents: Changes in Practice Patterns. *Top Magn Reson Imaging*. 2016;25:163-9.
12. Scott LJ. Gadobutrol: A Review of Its Use for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Adults and Children. *Clin Drug Investig*. 2013;33:303-14.
13. Rozenfeld M, Podberesky N. Gadolinium-based contrast agents in children. *Pediatr Radiol*. 2018;48:1188-96.