

Preguntas y respuestas sobre la revisión de los medios de contraste que contienen gadolinio

La Agencia Europea de Medicamentos ha llevado a cabo una revisión del riesgo de fibrosis sistémica nefrótica (FSN) en los pacientes que reciben medios de contraste que contienen gadolinio. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha llegado a la conclusión de que, en la información sobre prescripción de estos medicamentos, deben introducirse una serie de advertencias para reducir al mínimo el riesgo de FSN que conlleva su uso.

La revisión se llevó a cabo conforme a lo estipulado en los arbitrajes según el «Artículo 31»¹ y el «Artículo 20»².

¿Qué son los medios de contraste que contienen gadolinio?

Los medios de contraste que contienen gadolinio son fármacos para diagnóstico que se utilizan en los pacientes sometidos a una resonancia magnética (RM). Contienen gadolinio, un metal del grupo de las «tierras raras» que se utiliza como «potenciador del contraste» para permitir que el interior del organismo resulte más visible en las imágenes. Estos medicamentos son utilizados únicamente por especialistas en RM. Los pacientes reciben una inyección del medio de contraste inmediatamente antes de la exploración o durante la misma.

Los medios de contraste que contienen gadolinio contienen nueve principios activos distintos: ácido gadobénico, gadobutrol, gadodiamida, gadofosveset, ácido gadopentético, ácido gadotérico, gadoteridol, gadoversetamida y ácido gadoxético.

La mayoría de ellos están autorizados en virtud de procedimientos nacionales. Dos de estos productos – OptiMARK (gadoversetamida) y Vasovist (gadofosveset) – han recibido una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea (UE).

¿Por qué se revisaron los medios de contraste que contienen gadolinio?

La relación entre el uso de medios de contraste con gadolinio y la FSN se observó por primera vez en enero de 2006, cuando se notificaron casos de esta enfermedad en Dinamarca y Austria en pacientes con problemas renales que se habían hecho una RM. La FSN es una enfermedad rara que produce un engrosamiento de la piel y los tejidos conjuntivos en los pacientes que tienen problemas renales graves. Puede afectar a varios órganos, como el hígado, los pulmones y el corazón.

Durante 2007 se notificaron más casos de la enfermedad y el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) del CHMP mantuvo varios debates para determinar cómo podía reducirse el riesgo de FSN.

¹ Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, remisión en interés de la Comunidad.

² Artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004.

En diciembre de 2007 se convocó al Grupo de Asesoramiento Científico (SAG) sobre Medios Diagnósticos del CHMP para que debatiera el planteamiento del PhVWP. El SAG coincidió con el PhVWP en que el riesgo de sufrir FSN depende del tipo de medio de contraste con gadolinio utilizado, y aconsejó que estos fármacos se clasificasen en tres grupos:

- **Riesgo alto:** gadoversetamida (OptiMARK), gadodiamida (Omniscan) y ácido gadopentético (Magnevist, Magnegita y Gado-MRT-Ratiopharm);
- **Riesgo medio:** gadofosveset (Vasovist), ácido gadoxético (Primovist) y ácido gadobénico (MultiHance);
- **Riesgo bajo:** ácido gadotérico (Dotarem), gadoteridol (ProHance) y gadobutrol (Gadovist).

El SAG también destacó la necesidad de armonizar la información sobre prescripción en relación con el uso de estos fármacos, sobre todo en los grupos de alto riesgo, como son las mujeres embarazadas y lactantes, los niños, los ancianos y los pacientes sometidos a un trasplante hepático.

En consecuencia, en noviembre de 2008, la agencia danesa de medicamentos pidió al CHMP que llevase a cabo una evaluación del riesgo de FSN para los medios de contraste que contienen gadolinio autorizados por procedimientos no centralizados, y que recomendara medidas que pudieran adoptarse para reducir tal riesgo. Al mismo tiempo, la Comisión Europea solicitó al CHMP que llevara a cabo esa misma evaluación respecto a los medicamentos autorizados de forma centralizada.

¿Qué datos examinó el CHMP?

El CHMP ha evaluado toda la información disponible sobre los riesgos de FSN relacionados con el uso de medios de contraste con gadolinio, especialmente los utilizados en pacientes con problemas renales, pacientes sometidos a trasplante hepático, recién nacidos y lactantes, ancianos y mujeres embarazadas o lactantes. Esta información abarcaba los datos de estudios preclínicos y clínicos, así como la información facilitada por las empresas que fabrican los medicamentos.

¿Cuáles han sido las conclusiones del CHMP?

A raíz de la evaluación de los datos disponibles actualmente y del debate científico en el seno del Comité, el CHMP se mostró de acuerdo con la clasificación de los medios de contraste que contienen gadolinio en agentes de riesgo alto, medio y bajo propuesta por el SAG en función del riesgo de causar FSN. Sin embargo, el CHMP reconoció que, dentro del grupo de riesgo alto, el riesgo de FSN con gadodiamida y gadoversetamida parece ser mayor que con ácido gadopentético, según sus propiedades fisicoquímicas, los estudios realizados con animales y el número de casos de FSN notificados en todo el mundo. El Comité concluyó asimismo que otro de los factores que podrían contribuir al riesgo de sufrir FSN es la forma de emplear estos medicamentos (como la dosis, la frecuencia y el tiempo de administración).

Para reducir al mínimo el riesgo de FSN, el Comité recomendó introducir varios cambios en la información sobre prescripción de estos medicamentos, dependiendo de la clasificación de riesgo de cada uno.

En el caso de los medios de contraste que contienen gadolinio de riesgo alto, el CHMP recomendó lo siguiente:

- no deben utilizarse en pacientes con problemas renales graves, en pacientes próximos a recibir o que se hayan sometido a un trasplante hepático ni en recién nacidos de menos de cuatro semanas de edad, que se sabe que tienen riñones inmaduros;
- la dosis debe limitarse a la mínima recomendada en los pacientes con problemas renales moderados y los lactantes de hasta un año de edad, y deben transcurrir al menos siete días entre exploraciones;
- como precaución, se interrumpirá la lactancia materna durante al menos 24 horas después de que la paciente haya recibido un fármaco de riesgo alto;
- deben realizarse análisis de laboratorio a todos los pacientes para descartar problemas renales antes de la administración de estos fármacos.

Respecto a los fármacos de riesgo medio y bajo, el CHMP recomendó lo siguiente:

- deben incluirse en la información sobre prescripción advertencias sobre el uso en pacientes con problemas renales graves y pacientes sometidos a un trasplante hepático;
- la dosis debe limitarse a la mínima recomendada en los pacientes con problemas renales moderados, los pacientes próximos a recibir o sometidos a un trasplante de hígado y los lactantes de hasta un año de edad, y deben transcurrir al menos siete días entre exploraciones;
- el médico y la madre deberán tomar la decisión de mantener o suspender la lactancia materna durante al menos 24 horas después de una exploración;
- se recomienda realizar análisis de laboratorio a todos los pacientes para descartar problemas renales antes de la administración de estos fármacos.

Además, la información sobre prescripción de todos los medios de contraste que contienen gadolinio debe incluir:

- una advertencia de que los ancianos tienen un riesgo especial de FSN, pues sus riñones son menos capaces de eliminar el gadolinio del organismo;
- una declaración de que no existen pruebas que respalden el inicio de hemodiálisis (una técnica para depurar la sangre) con el fin de prevenir o tratar la FSN en los pacientes todavía no sometidos a hemodiálisis;
- información sobre los casos de FSN notificados con cada fármaco.

Por último, el CHMP recomendó la realización de estudios adicionales sobre la retención a largo plazo en los tejidos humanos (como los huesos) del gadolinio liberado por estos medios de contraste.

Se distribuirá a los médicos de cada país una comunicación que contenga los mensajes esenciales de esta revisión.

¿Cuáles son las recomendaciones para pacientes y médicos?

- Los medios de contraste que contienen gadolinio siguen siendo fármacos para diagnóstico idóneos para los pacientes sometidos a una RM, pero los médicos deben ser conscientes del riesgo de FSN que conllevan, sobre todo en los pacientes con problemas renales y otros grupos de alto riesgo.
- Estos medicamentos sólo deben utilizarse de conformidad con la información sobre prescripción actualizada.
- Los médicos deben anotar en la historia clínica del paciente el tipo y la dosis del medio de contraste utilizado.
- Los pacientes que tengan dudas deben hablar con su médico.

La Comisión Europea adoptó una decisión el 1 de julio de 2010.