

DE HÉROE A VILLANO: GADOLINIO EN EL DIAGNÓSTICO DE VANGUARDIA COMO REDENCIÓN, A UNA EMERGENTE CONTAMINACIÓN

FROM HERO TO VILLAIN: GADOLINIUM IN THE AVANT-GARDE DIAGNOSTIC FOR THE REDEMPTION OF AN EMERGING POLLUTION

Edith Alejandra Alvarez Aguiñaga *
María de la Paz Elizalde González
Lidia Esmeralda García Díaz

<https://orcid.org/0000-0002-3014-1272>
<https://orcid.org/0000-0001-6339-2679>
<https://orcid.org/0000-0002-0193-6519>

NÚMERO ESPECIAL POSGRADO ICUAP
Recibido: 20/diciembre/ 2023
Aprobado: 26/febrero/ 2024
Publicado: 7/marzo/ 2024

Centro de Química del Instituto de Ciencias
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Ciudad Universitaria, Av. San Claudio, Jardines de San Manuel,
C.P. 72570 Puebla Pue. México

*edith.alvarez@alumno.buap.mx, maria.elizalde@correo.buap.mx,
esmeralda.garcia@correo.buap.mx

RESUMEN

Los complejos de gadolinio son los agentes de contraste más utilizados en estudios de imagenología por resonancia magnética. Estos compuestos son excretados sin metabolizar a través de la orina y circulan en el drenaje donde son propensos a experimentar cambios en su estructura química que propician la liberación del ion gadolinio, que es altamente tóxico. Sin embargo, en forma de complejo o de ion es considerado un contaminante emergente en los cuerpos de agua. El objetivo de esta contribución es evidenciar la problemática ambiental que representa la disposición inadecuada de los agentes de contraste basados en gadolinio.

Palabras claves: Contaminante emergente, agente de contraste basado en gadolinio, imagenología por resonancia magnética.

ABSTRACT

Gadolinium complexes are the most used contrast agents in magnetic resonance imaging diagnostics. These compounds are excreted unmetabolized in urine and flow through drainage. There, contrast agents can undergo chemical reactions that lead to gadolinium ion release, which is highly toxic. However, as a complex or as an ion it is an emerging water pollutant. This contribution aims to spotlight the environmental problem caused by the inadequate disposal of gadolinium-based contrast agents.

Keywords: Emerging pollutant, gadolinium-based contrast agent, magnetic resonance imaging..

INTRODUCCIÓN

Los últimamente llamados contaminantes emergentes hacen referencia a sustancias de naturaleza diversa que recientemente se han detectado en el agua y que pueden causar efectos graves para la salud humana y el ecosistema en general. Sin embargo, no existe una legislación que indique las concentraciones permitidas de estas sustancias para mantener la calidad del agua y no se cuenta con información sobre su toxicidad o está incompleta. En consecuencia, no hay regulaciones para controlar la recurrencia de estos compuestos en los efluentes de las plantas de tratamiento, aguas residuales industriales y domésticas, e incluso en los cuerpos de agua superficiales como lagos, ríos, mares y acuíferos subterráneos. Este conjunto de contaminantes incluye disruptores endocrinos (compuestos con actividad hormonal), compuestos farmacéuticamente activos (medicamentos), productos de cuidado personal, aditivos industriales y pesticidas (Birch et al., 2015).

En el caso particular de los compuestos farmacéuticamente activos, imaginemos que adquirimos un medicamento prescrito por un médico para un padecimiento específico. Evidentemente, se conocen los efectos que tendrá en el organismo, la dosis requerida y el tiempo del tratamiento. Sin embargo, al ser excretado o en un panorama más angustiante, al caducar y

no ser recolectado correctamente, este fármaco puede llegar a organismos acuáticos y de manera casi segura, regresar a nosotros mediante una vía de consumo o exposición indirecta. De esta manera, el efecto sobre todo el ecosistema es incierto, aunado a una dosis desconocida y en la mayoría de los casos una exposición prolongada.

En este contexto, los hospitales son una alarmante fuente de descarga de contaminantes emergentes al medio ambiente y contribuyen considerablemente a la presencia de compuestos farmacéuticamente activos en cuerpos de agua superficiales y efluentes tratados (Kuroda et al., 2016). Particularmente, la imagenología por resonancia magnética (IRM) es una de las técnicas más utilizada actualmente en diagnósticos clínicos. Durante una valoración por IRM se emplean agentes de contraste que se clasifican de acuerdo con su composición química, vía de suministro, distribución en el organismo o el efecto sobre la imagen obtenida (Elizalde-González et al., 2017; Xiao et al., 2016).

Los agentes de contraste basados en gadolinio (ACBGs) son los medios de contraste más utilizados en IRM, por lo que su demanda se ha incrementado exponencialmente en las últimas décadas (Rogowska et al., 2018). Una vez que el ACBG es suministrado al paciente (Figura 1), el compuesto es excretado en orina y heces. Este hecho está estrechamente relacionado con el aumento de la concentración de gadolinio antropogénico (resultante de actividades humanas) en el agua (Brünjes & Hofmann, 2020). Esto evidencia que los procesos de tratamiento de agua convencionales no están diseñados para eliminación de este contaminante y revela un área de oportunidad para el desarrollo de procedimientos que mitiguen la contaminación del agua con gadolinio.

Imagenología por Resonancia Magnética: la panacea en la diagnosis vanguardista

No hay nada más estresante que atravesar una etapa de enfermedad sin un diagnóstico preciso. Con frecuencia, los médicos se apoyan en técnicas de última generación para identificar afecciones de manera oportuna y certera. Con esto, los pacientes se sienten tranquilos al saber que existen metodologías e instrumentos que permiten conocer el origen de sus padecimientos, muchos de ellos diagnosticados por técnicas de imagenología.

Específicamente, la IRM produce imágenes anatómicas tridimensionales detalladas, es una técnica no invasiva y que no requiere del uso de radiación dañina (Lohrke et al., 2016). Hasta hace poco tiempo, la cantidad y calidad de los detalles observados en las imágenes de IRM no eran una realidad. Afortunadamente, el desarrollo de los ACBGs lo han hecho posible. Desgraciadamente, estos fármacos se han convertido en un problema de contaminación del agua (Rogowska et al., 2018) y evidencia

de esto, son los crecientes reportes donde el gadolinio ha sido detectado en cuencas completas e incluso en agua potable; sobre todo en Europa y zonas donde el uso de la IRM es extensivo (Brünjes & Hofmann, 2020).

Agentes de contraste basados en gadolinio: El caballito de batalla de la IRM

El gadolinio es un elemento del grupo de los lantánidos que en disolución acuosa existe como ion (partícula con carga eléctrica, Gd^{3+}) y está rodeado por aproximadamente nueve moléculas de agua. Es estable y tiene siete electrones desapareados que le otorgan propiedades paramagnéticas (Le Fur & Caravan, 2019). Estas complejas características químicas lo hacen el candidato ideal en la preparación de agentes de contraste para la IRM. Los ligantes (moléculas que atrapan al ion para evitar su toxicidad) utilizados en la preparación de ACBGs se caracterizan por formar complejos de Gd^{3+} estables e inertes en condiciones fisiológicas que se excretan rápidamente sin metabolizar (Xiao et al., 2016).



Figura 1. Ciclo de vida de un agente de contraste basado en gadolinio (Infografía con mención honorífica en el “PRIMER CONCURSO DE INFOGRAFÍAS Y PODCAST DE DIVULGACIÓN DEL ICUAP”, celebrado el 14 de octubre de 2022). Autoría propia.

En un diagnóstico rutinario por IRM, el ACBG es inyectado vía intravenosa y una vez diseminado en organismo, este es estimulado por un campo electromagnético que equivale a 15 mil veces el campo magnético de la tierra (1.5 T). Los protones de los átomos en los tejidos se alinean con el campo magnético y acumulan energía que los obliga a alinearse. Cuando se interrumpe el campo, los protones liberan diferente cantidad de energía en función del tipo de tejido en que se encuentran. Finalmente, la energía que se recolecta adecuadamente produce las imágenes del órgano/tejido analizado. Gracias a este desarrollo científico es posible diagnosticar desde la ruptura de un ligamento hasta tumores, lo cual ha convertido al gadolinio en “el héroe de la salud” (Liang & Lauterbur, 2000).

Patologías asociadas al uso de ACBGs: el talón de Aquiles de los primeros agentes de contraste

Durante la implementación de la IRM como herramienta de diagnóstico, el desafío primordial era obtener agentes de contraste que proporcionaran imágenes de alta resolución. Una vez que la técnica se estableció y se perfeccionó, surgieron nuevos retos como el desarrollo de fármacos que además de producir imágenes de la mejor calidad fueran fácilmente expulsados del organismo. Debido a esto, los ACBGs se posicionaron como la opción más viable y prometedora (Kim et al., 2018). Sin embargo, años después surgieron innumerables casos de pacientes cuyas patologías fueron directamente asociadas al uso de un grupo específico de estos fármacos ACBGs de cadena abierta (Figura 2) (Bao et al., 2018). En la actualidad, se sabe que el gadolinio Gd^{3+} es altamente tóxico y puede causar fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. La toxicidad se atribuye a dos propiedades: la insolubilidad del gadolinio en pH fisiológico y la competencia biológica con el calcio. El bloqueo de los canales de calcio puede inhibir la contracción cardíaca o la coagulación sanguínea, funciones vitales (Bao et al., 2018; Le Fur & Caravan, 2019; Rogowska et al., 2018). En la última década, la legislación sobre el uso de ciertos ACBGs fue modificada y la aplicación de algunos complejos de cadena abierta fue suspendida o restringida a diagnósticos en órganos específicos (Brünjes & Hofmann, 2020). En consecuencia, el compuesto macrocíclico Dotarem (gadoterato de meglumina,) se ha posicionado como el agente de contraste líder en México y Europa (Alvarez-Aguiñaga et al., 2022; Rogowska et al., 2018).

Incremento de gadolinio antropogénico en el agua: crónica de una problemática medioambiental anunciada

Análogamente a los reportes de pacientes con secuelas por el uso de ACBGs, investigadores de todo el mundo comenzaron a reportar concentraciones anómalas de gadolinio en aguas superficiales de distinta naturaleza (Brünjes & Hofmann, 2020; Ebrahimi & Barbieri, 2019; Le Fur & Caravan, 2019). La problemática del sector salud fue atendida rápidamente y para solucionarla se desarrollaron nuevos ACBGs que disminuían drásticamente los efectos secundarios de su uso, ACBGs macrocíclicos (Figura 2). Desgraciadamente, el aumento de gadolinio antropogénico en agua no ha sido gestionado, solo evidenciado en países altamente desarrollados.

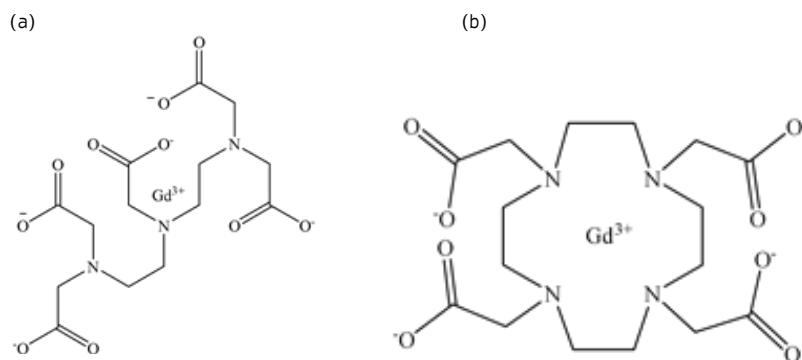


Figura 2. Ejemplos de agentes de contraste basados en gadolinio del tipo (a) cadena abierta (Magnevist®) y (b) macrocíclico (Dotarem®). Autoría propia.

Desde que, en 1972 el primer equipo de IRM fue desarrollado por el Dr. Raymond, su innovación y uso han crecido de manera exponencial (Figura 3). Para tener una idea clara, en 2019 Japón contaba con 55 instrumentos de IRM por cada millón de habitantes. Mientras que, Canadá tenía 10 y en los países de la OCDE el promedio era de 9.8 aparatos por cada millón de personas (Ernie Tretkoff, 2024). El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) reconoció que el país tenía un alto rezago en técnicas de diagnóstico, pues en 2020 había 1.5 equipos de IRM por cada millón de mexicanos. Sin embargo, hoy en día la mayoría de los hospitales y laboratorios particulares ofrecen análisis de resonancia magnética como uno más de sus servicios. El precio del estudio oscila entre \$1,500 y \$7,000 pesos mexicanos, dependiendo de los requerimientos médicos, lo que lo posiciona como una técnica asequible para más personas, pues el costo disminuye cuando la oferta incrementa.

Ahora, la balanza se inclina hacia un panorama donde el gadolinio se posiciona como “el villano del medio ambiente” pues el manejo inapropiado

de los residuos generados en estudios por IRM, ha incrementado la presencia de gadolinio en aguas residuales (Rogowska et al., 2018). De acuerdo con la posología del fármaco, una persona de 70 kg de peso requiere de 1.1 g de gadolinio para un solo estudio de IRM. La Unidad de Resonancia Magnética del Laboratorio Nacional de Imagen por Resonancia Magnética en México, ha realizado más de 56,000 análisis durante los últimos 15 años, si suponemos al paciente de peso promedio mencionado, un solo centro podría contribuir con 4 kg de gadolinio administrado cada año (Álvarez Aguiñaga, 2023). En países como Alemania, donde se realizan cerca de 150 análisis por cada 1000 habitantes al año, significa que se administran alrededor de 13,500 kg de gadolinio al año, siendo uno de los países donde más se utiliza la IRM. Es imperativo aclarar que los ACBGs y el propio gadolinio iónico no pueden ser eliminados en las plantas de tratamiento de agua convencionales, pues no están diseñadas con esa finalidad. Las plantas de tratamiento convencionales tienen el objetivo de degradar la materia orgánica y eliminar patógenos del agua. La eliminación o recuperación de contaminantes recalcitrantes como los agentes de contraste, los metales (gadolinio) y los fármacos en general, requieren de tecnología especial para su íntegro tratamiento.

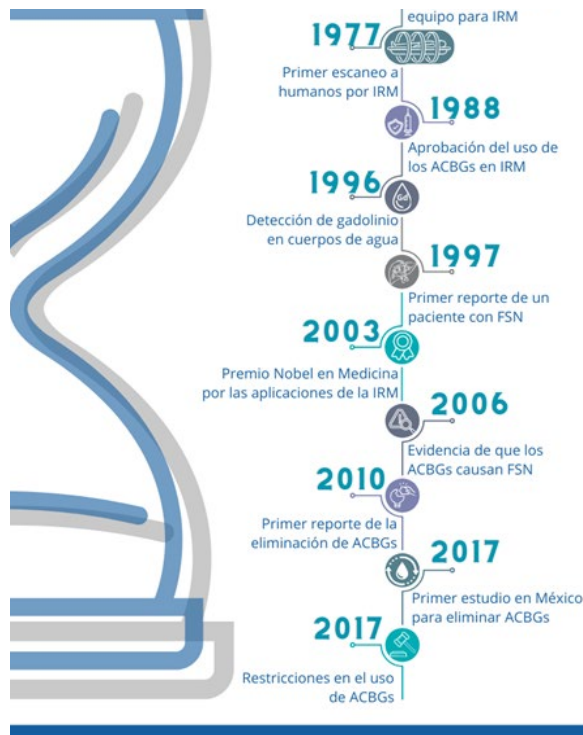


Figura 3. Hechos importantes en el desarrollo y aplicación de la Imagenología por Resonancia Magnética. IRM: Imagenología por Resonancia Magnética. ACBGs: Agentes de contraste basados en gadolinio. FSN: Fibrosis sistémica nefrogénica. Autoría propia.

Panorama actual: Un llamado a los equipos de investigación multidisciplinarios

Particularmente, en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) el grupo de investigación “Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencia de Materiales” liderado por la Dra. María de la Paz Elizalde González del Instituto de Ciencias, ha demostrado que el gadolinio proveniente del Dotarem puede liberarse al exponerse a radiación ultravioleta mediante reacciones de transmetalación que básicamente consisten en que otro metal (como el hierro) tome el lugar del gadolinio en el fármaco, liberando al gadolinio iónico (Alvarez-Aguiñaga et al., 2022).

De acuerdo con la publicación del grupo, los agentes de contraste desechados por los pacientes están expuestos a las condiciones climáticas de temperatura, radiación solar y pH del agua que los transporta. Las fotorreacciones (mediadas por la luz) que ocurren en presencia de materiales que contienen hierro, dan origen a la transmetalación del gadolinio, lo que es preocupante pues el hierro es un elemento abundante en los lechos de los ríos y todo tipo de cuerpos de agua. En consecuencia, la liberación de gadolinio iónico por transmetalación es altamente factible.

A pesar de lo anterior expuesto, la IRM no contempla la orina de los pacientes como un residuo biológico-peligroso a tratar, pues “el fin justifica los medios” y la obtención de imágenes que conduzcan a un mejor diagnóstico médico es prioridad.

Sin embargo, detectamos una omisión/área de oportunidad de desarrollo tecnológico importante al respecto. Se sabe que el Dotarem es eliminado por vía renal en las primeras 24 horas después de su aplicación, lo que posibilita la recolección y el tratamiento de la orina de los pacientes (2 L por día). Esto evitaría que el agente de contraste y sus derivados estén en el medio ambiente.

En el Laboratorio de Adsorción y Cromatografía del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la BUAP, se han desarrollado materiales capaces de eliminar el gadoterato de meglumina del agua. Carbones activados obtenidos de residuos agroindustriales como hueso de aguacate y semilla de guayaba se utilizaron para adsorber agentes de contraste con base en gadolinio (Dávila-Jiménez et al., 2018; Elizalde-González et al., 2017). La propuesta de eliminación por adsorción en carbón activado tiene el componente de la utilización de residuos que se producen a nivel local para producir el carbón, y dar un valor agregado a materiales de desecho.

Recientemente, el grupo ha publicado resultados que informan de la obtención de materiales con propiedades fotocatalíticas para la eliminación de agentes de contraste con base en gadolinio. Dicha investigación aportó información importante del mecanismo de liberación del gadolinio iónico del Dotarem, el agente de contraste más utilizado en los estudios de IRM (Figura 4). Hasta el momento, los investigadores de la BUAP que han

participado en las investigaciones mencionadas son los únicos mexicanos que han publicado respecto de la contaminación del agua por agentes de contraste.

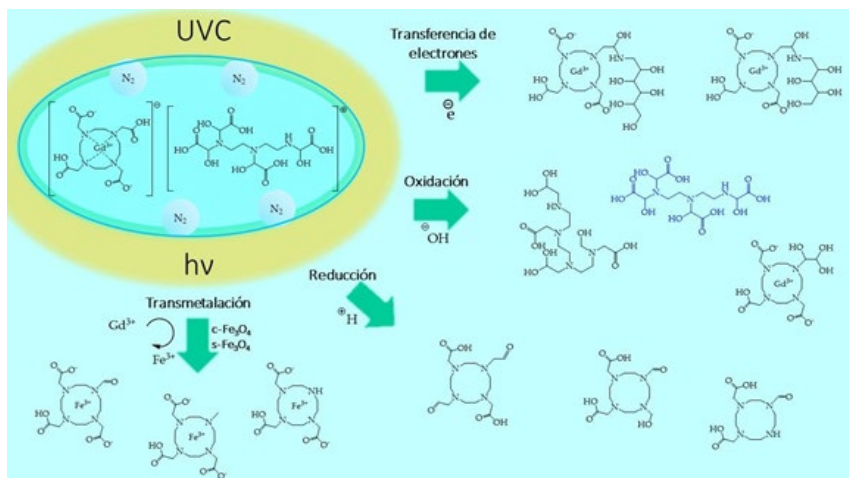


Figura 4. Reacciones químicas que ocurren durante la degradación del Dotarem expuesto a luz ultravioleta en presencia de diferentes materiales fotocatalíticos. Autoría propia.

CONCLUSIÓN

La contaminación de los ecosistemas acuáticos es un problema ambiental que requiere de estrategias inmediatas para el tratamiento eficiente de efluentes residuales y la disminución de su contenido de sustancias tóxicas. Además de la urgente legislación que gestione las descargas domésticas y las características de las aguas residuales que generan los hospitales; los desafíos más apremiantes que deben atenderse en el tratamiento de los contaminantes emergentes son su alta solubilidad, alta estabilidad química, baja biodegradabilidad y las transformaciones químicas que pueden experimentar para evaluar los efectos reales que generan en el ecosistema. En el caso particular de la contaminación del agua por ACBGs, el desarrollo de un procedimiento que permita separar, remover y recuperar gadolinio de la orina de pacientes que han estado expuestos a GBCA es urgente. De esta forma, se evitaría el incremento de gadolinio antropogénico en cuerpos de agua. La investigación que conduzca al desarrollo de materiales específicos adecuados para la implementación de un dispositivo capaz de remover y recuperar Gd^{3+} es una idea innovadora, pues además de evitar la presencia del ion de tierras raras en efluentes urbanos, el elemento recuperado podría aprovecharse en diversas aplicaciones; como en la preparación de aleaciones metálicas resistentes o materiales electrónicos, por ejemplo.

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen el financiamiento recibido para realizar las investigaciones expuestas mediante los proyectos: CONACyT INFRA-01-252847-2015 (México), BMBF-267630-2016 (Alemania) y VIEP-100043144-2019 (México). Edith Alvarez agradece la beca recibida por CONAHCyT (732898) para realizar sus estudios de doctorado.

REFERENCIAS

- Alvarez Aguiñaga, E. A. (2023). Preparación de materiales para el tratamiento de gadoterato de meglumina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Alvarez-Aguiñaga, E. A., Elizalde-González, M. P., García-Díaz, E., & Sabinas-Hernández, S. A. (2022). UV-light-driven conversion of gadoterate meglumine: Insight into the photocatalyst's influence on conversion pathway, transformation products, and release of toxic ionic gadolinium. *Catalysis Communications*, 172. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2022.106544>
- Bao, Y., Sherwood, J. A., & Sun, Z. (2018). Magnetic iron oxide nanoparticles as: T 1 contrast agents for magnetic resonance imaging. In *Journal of Materials Chemistry C* (Vol. 6, Issue 6, pp. 1280–1290). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c7tc05854c>
- Birch, G. F., Drage, D. S., Thompson, K., Eaglesham, G., & Mueller, J. F. (2015). Emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, a food additive and pesticides) in waters of Sydney estuary, Australia. *Marine Pollution Bulletin*, 97(1–2), 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2015.06.038>
- Brünjes, R., & Hofmann, T. (2020). Anthropogenic gadolinium in freshwater and drinking water systems. *Water Research*, 182. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115966>
- Dávila-Jiménez, M. M., Elizalde-González, M. P., Guerrero-Morales, M. A., & Mattusch, J. (2018). Preparation, characterization, and application of TiO₂/Carbon composite: Adsorption, desorption and photocatalysis of Gd-DOTA. *Process Safety and Environmental Protection*, 120, 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2018.09.012>
- Ebrahimi, P., & Barbieri, M. (2019). Gadolinium as an emerging microcontaminant in water resources: Threats and opportunities. In *Geosciences (Switzerland)* (Vol. 9, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/geosciences9020093>
- Elizalde-González, M. P., García-Díaz, E., González-Perea, M., & Mattusch, J. (2017). Removal of gadolinium-based contrast agents: adsorption on activated carbon. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(9), 8164–8175. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8491-x>
- Ernie Tretkoff. (2024, February 6). MRI Uses Fundamental Physics for Clinical Diagnosis. APS.
- Kim, H. K., Lee, G. H., & Chang, Y. (2018). Gadolinium as an MRI contrast agent. In *Future Medicinal Chemistry* (Vol. 10, Issue 6, pp. 639–661). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0215>
- Kuroda, K., Itten, R., Kovalova, L., Ort, C., Weissbrodt, D. G., & McArdeLL, C. S. (2016). Hospital-use pharmaceuticals in swiss waters modeled at high spatial resolution. *Environmental Science and Technology*, 50(9), 4742–4751. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00653>
- Le Fur, M., & Caravan, P. (2019). The biological fate of gadolinium-based MRI contrast agents: a call to action for bioinorganic chemists. *Metallomics*, 11(2), 240–254. <https://doi.org/10.1039/c8mt00302e>
- Liang, Z.-P., & Lauterbur, P. C. (2000). *Principles of magnetic resonance imaging. A signal processing perspective* (1st ed.). Wiley.
- Lohrke, J., Frenzel, T., Endrikat, J., Alves, F. C., Grist, T. M., Law, M., Lee, J. M., Leiner, T., Li, K. C., Nikolaou, K., Prince, M. R., Schild, H. H., Weinreb, J. C., Yoshikawa, K., & Pietsch, H. (2016). 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. In *Advances in Therapy* (Vol. 33, Issue 1, pp. 1–28). Springer Healthcare. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0275-4>
- Rogowska, J., Olkowska, E., Ratajczyk, W., & Wolska, L. (2018). Gadolinium as a new emerging contaminant of aquatic environments. In *Environmental Toxicology and Chemistry* (Vol. 37, Issue 6, pp. 1523–1534). Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/etc.4116>
- Xiao, Y. D., Paudel, R., Liu, J., Ma, C., Zhang, Z. S., & Zhou, S. K. (2016). MRI contrast agents: Classification and application. *International Journal of Molecular Medicine*, 38(5), 1319–1326. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2744>