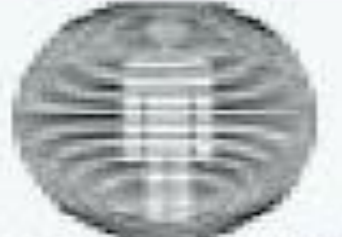




IMPACTO MEDIOAMBIENTAL DEL GADOLINIO USADO EN RM: LO QUE EL RADIÓLOGO DEBE SABER

Diego Andrés Gaitán Nievas, María del Mar
Torrecillas Cabrera, Gonzalo Rodríguez Madroñal,
Antonio Sánchez Torrente

Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada



OBJETIVO DOCENTE:

Analizar y describir el impacto medioambiental en aguas fluviales y marinas del gadolinio usado en RM, ya que los niveles anormales del mismo constituyen un riesgo potencial para la salud del ser humano y especies marinas del que el radiólogo debe ser consciente, así como proponer posibles soluciones para dicho problema.

REVISIÓN DEL TEMA:

El aumento del uso de gadolinio está incrementando la concentración del mismo en ríos y sistemas de agua potable. Una vez eliminado por orina, el gadolinio termina alcanzando aguas residuales, y tras entrar en contacto con los rayos ultravioleta se vuelve tóxico.

Existen algunos estudios, la mayoría realizados en países asiáticos, en los que se está constatando ya el impacto sobre especies marinas y sobre el sistema digestivo humano. Existen diferentes medios de contraste basados en gadolinio con distintas formas de presentación, presentando más riesgo potencial los complejos macrocíclicos ya que estos son más estables que los lineales, lo que puede derivar en mayor biodisponibilidad al ser ingeridos vía oral.

INTRODUCCIÓN:

El gadolinio es un elemento raro perteneciente al grupo de los lantánidos. En la tabla periódica su símbolo es Gd, su número atómico es 64 y su peso atómico 157,52. En su forma iónica (Gd^{3+}) es tóxico en humanos por lo que para su uso debe ser quelado con ligando orgánico.

Dependiendo de la estructura de su ligando se clasifican en:

- Moléculas macrocíclicas: en las que el ión Gd^{3+} está alojado en una cavidad preorganizada del ligando
- Llineal o molécula de cadena abierta: en la que el ión no está completamente cerrado.

Cada uno de estos tipos se pueden subclasificar en iónico o no iónico en función de su carga. Los más estables son los macrocíclicos seguidos de los lineales iónicos; los no iónicos serían los menos estables.

Según su biodistribución también se pueden clasificar en:

- Extracelular: excreción renal.
- Intracelular-extracelular: excreción renal/hepática
- Sanguínea: utilizados para angiografía por RM

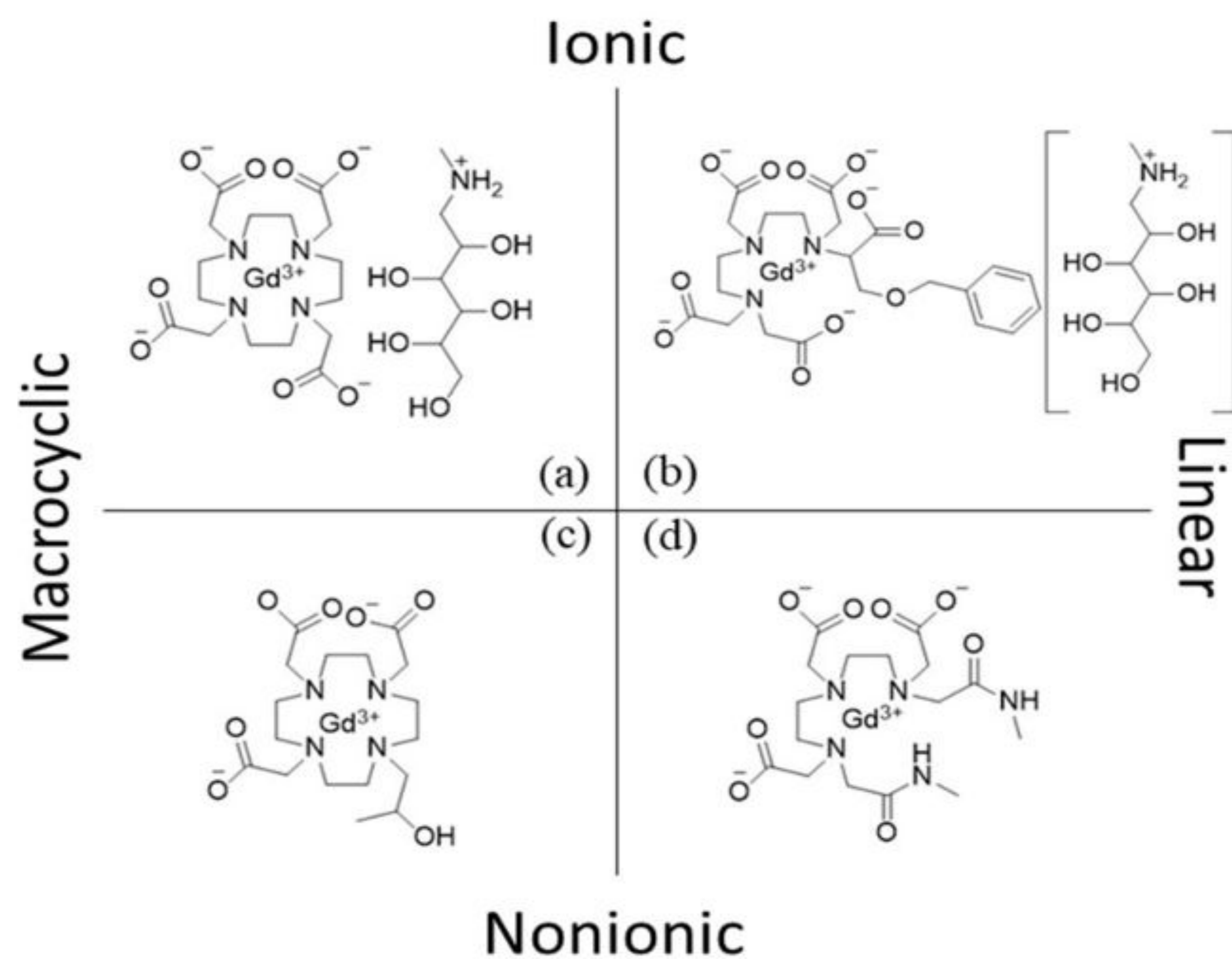
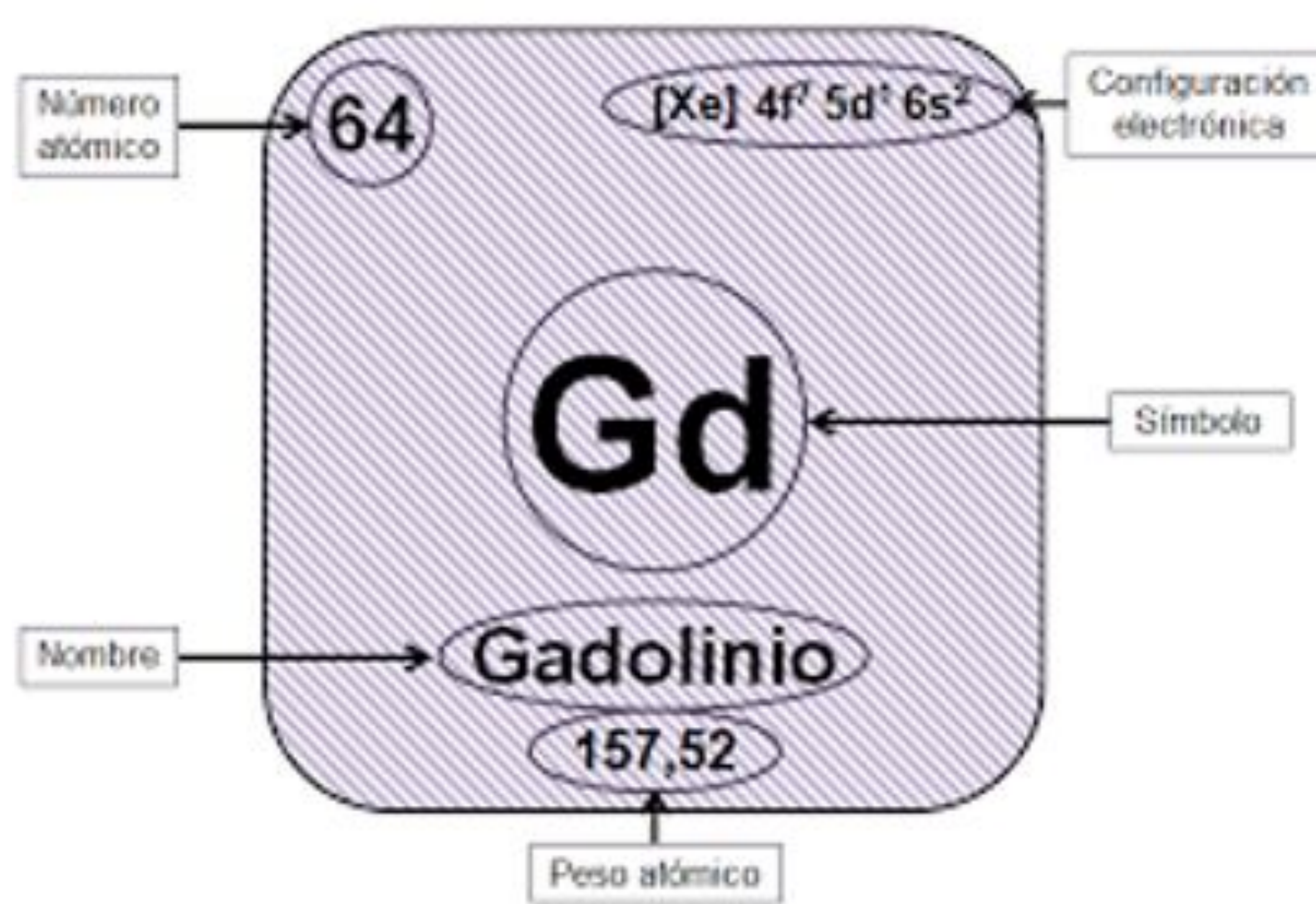


Fig 1. Estructura y tipos de agentes de contraste basados en gadolinio comercialmente aprobados. (a) Gd-DOTA (Dotarem), (b) Gd-BOPTA (MultiHance), (c) Gd-HP-DO3A (ProHance), and (d) Gd-DTPA-BMA (Omniscan) (tomado de Unruh C. *Molecules* 2020 25(23): 5762)

ELIMINACIÓN

El gadolinio es eliminado, sin modificar, por vía renal (en función del filtrado glomerular). Como hemos visto anteriormente, algunos se eliminan por vía hepatobiliar. La vida media de estos compuestos en pacientes sanos es de 90 minutos y más del 95% se ha eliminado en menos de 24 horas. Si el paciente padece insuficiencia renal moderada la vida media puede llegar a ser de 6 horas, y si esta insuficiencia es severa hasta 9 horas. En aquellos casos donde la tasa de filtrado glomerular es menor de 5 ml/min llega a alcanzar 30 horas, por lo que permanecen más tiempo en el organismo dando lugar a su disociación y posible toxicidad. En pacientes con función renal normal, el gadolinio no es tóxico a dosis bajas (0.1-0.3 mmol/Kg).

TOXICIDAD

La toxicidad del Gd^{3+} se relaciona con dos propiedades:

- Insolubilidad en pH fisiológico.
- Competencia biológica con el calcio.

Esto puede condicionar un bloqueo de los canales del Ca, pudiendo inhibir procesos fisiológicos como la contracción cardíaca o de la musculatura lisa o esquelética, la transmisión de impulsos nerviosos o la coagulación sanguínea. También puede inhibir algunas enzimas como la ATP quinasa, la deshidrogenasa y la glutatión-S-transferasa, así como aumentar la expresión de algunas citoquinas, inhibir la función mitocondrial o inducir estrés oxidativo.

APLICACIONES: DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

Las aplicaciones diagnósticas se basan en sus excelentes propiedades paramagnéticas. La FDA aprobó su uso (en forma de dimeglumida gadopentato) en 1988. En la tabla 1 exponemos los agentes de contraste basados en gadolinio aprobados para su uso clínico, así como sus características principales.

El gadolinio también tiene aplicaciones terapéuticas. Se emplea para el tratamiento de glioblastoma por la capacidad del gadolinio de captar neutrones produciéndose mayor liberación de radiación alfa. También se ha demostrado que es citotóxico por su capacidad de reducir la proliferación celular e inducir apoptosis.

Chemical name [3]	Trade name	Net charge	Class	Concentration (mol/L)	Conditional stability (pH 7.4) log K_{cond} [4]	Excretion
Gadobenate dimeglumine	Multihance®	Ionic	Linear	0.5	18.4	Renal Hepatobiliary (4–5%)
Gadobutrol	Gadovist®	Non-ionic	Macrocyclic	1.0	15.5	Renal
Gadodiamide	Omniscan®	Non-ionic	Linear	0.5	14.9	Renal
Gadofosveset trisodium	Ablavar® Vasovist®	Ionic	Linear	0.25	18.9	Renal Hepatobiliary (4–5%)
Gadopentetate dimeglumine	Magnevist®	Ionic	Linear	0.5	18.4	Renal
Gadoterate meglumine	Dotarem®	Ionic	Macrocyclic	0.5	19.3	Renal
Gadoteridol	Prohance®	Non-ionic	Macrocyclic	0.5	17.2	Renal
Gadoversetamide	Optimark™	Non-ionic	Linear	0.5	15.0	Renal
Gadoxetate disodium	Primovist® Eovist®	Ionic	Linear	0.25	18.7	Renal (50%) Hepatobiliary (50%)

Tabla 1. Características de los contrastes basados en gadolinio (tomado de Mallio CA et al)

REACCIONES ADVERSAS:

Se han descrito reacciones adversas severas en el 0.03% de los casos. Estos efectos adversos son más comunes en pacientes con historia de asma, alergias, insuficiencia renal o tras la infusión rápida del contraste.

Fibrosis Sistémica Nefrogénica

En 1997 se describió el primer caso de Fibrosis Sistémica Nefrogénica. Se caracterizaba por engrosamiento, induración y decoloración cutánea. En 2006 se comprobó la relación entre este medio de contraste y la Fibrosis Sistémica Nefrogénica, que se caracteriza histológicamente por la fibrosis tisular generalizada provocada por depósitos de fibroblastos y colágeno. Afecta fundamentalmente a la piel pero puede incluir otros órganos como pulmones, hígado, corazón y músculos. Se diferencia de la esclerosis sistémica, el escleromixedema y la vasculitis eosinofílica por tener los Ac anticentrómero y anti scl-70 negativos.

Parece ser que la disociación del ión Gd^{3+} de sus ligandos es la causa más aceptada y es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal, pues tienen tasas de filtrado glomerular y de aclaramiento menores, dando más tiempo a que los quelatos se disocien in vivo. Este proceso se denomina transmetalación. En este proceso el catión Gd^{3+} es sustituido por cationes endógenos (Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} y Ca^{2+}). Una vez liberado se puede unir a citratos, fosfatos o carbonatos, formando sales insolubles que se pueden depositar en los tejidos donde son fagocitados por macrófagos que liberan citoquinas que atraen otras células inmunes provocando la proliferación de fibroblastos. Se ha descrito con más frecuencia con los compuestos lineales no iónicos pero también con agentes lineales iónicos.

Desde 1997 se han publicado 400 casos. Desde 2009 no se ha descrito ningún caso de Fibrosis Sistémica Nefrogénica gracias al uso de compuestos más estables y su limitación en pacientes con insuficiencia renal. En paciente con una correcta función renal se pueden emplear con seguridad.

DEPÓSITO DE GADOLINIO

En los últimos años se está describiendo el depósito de gadolinio en el cerebro, incluso en pacientes con función renal normal. Se aprecian estos depósitos en los ganglios basales y/o en núcleo dentado del cerebelo y el tálamo. No se sabe el mecanismo por el que atraviesan la barrera hematoencefálica, pero se asocia con la administración múltiple de estos agentes, sobre todo los agentes lineales tanto en su forma no iónica como iónica. Por este motivo se relacionó con la inestabilidad del quelato y entrada de Gd^{3+} , pero los canales de transporte de la BHE son muy específicos y además poseen transportadores para expulsar moléculas del SNC. Parece más probable que pasen los quelatos y después se produzca la metilación en el interior. Si se han encontrado sales de fosfato en pacientes con tumores cerebrales en los que la barrera hematoencefálica puede estar alterada.

La inyección i.v. seriada de estos agentes de contraste y los depósitos de Gd en el cerebro no se han asociado hasta ahora con alteraciones patológicas evidenciables en estudios preclínicos animales y humanos. En las tabla 2,3 y 4 se exponen los estudios que evalúan los efectos del gadolinio en las células neuronales. Por ejemplo, Erdoğan MA et al. publicaron un estudio en 2021 donde se evalúa la toxicidad de los contrastes basados en gadolinio con cultivos celulares expuestos a diferentes dosis demostrando una disminución de la viabilidad neuronal dosis-dependiente respecto al grupo control (mayor efecto para los compuestos lineales) (fig. 2), en las que intervienen proteínas apoptóticas (fig 3).

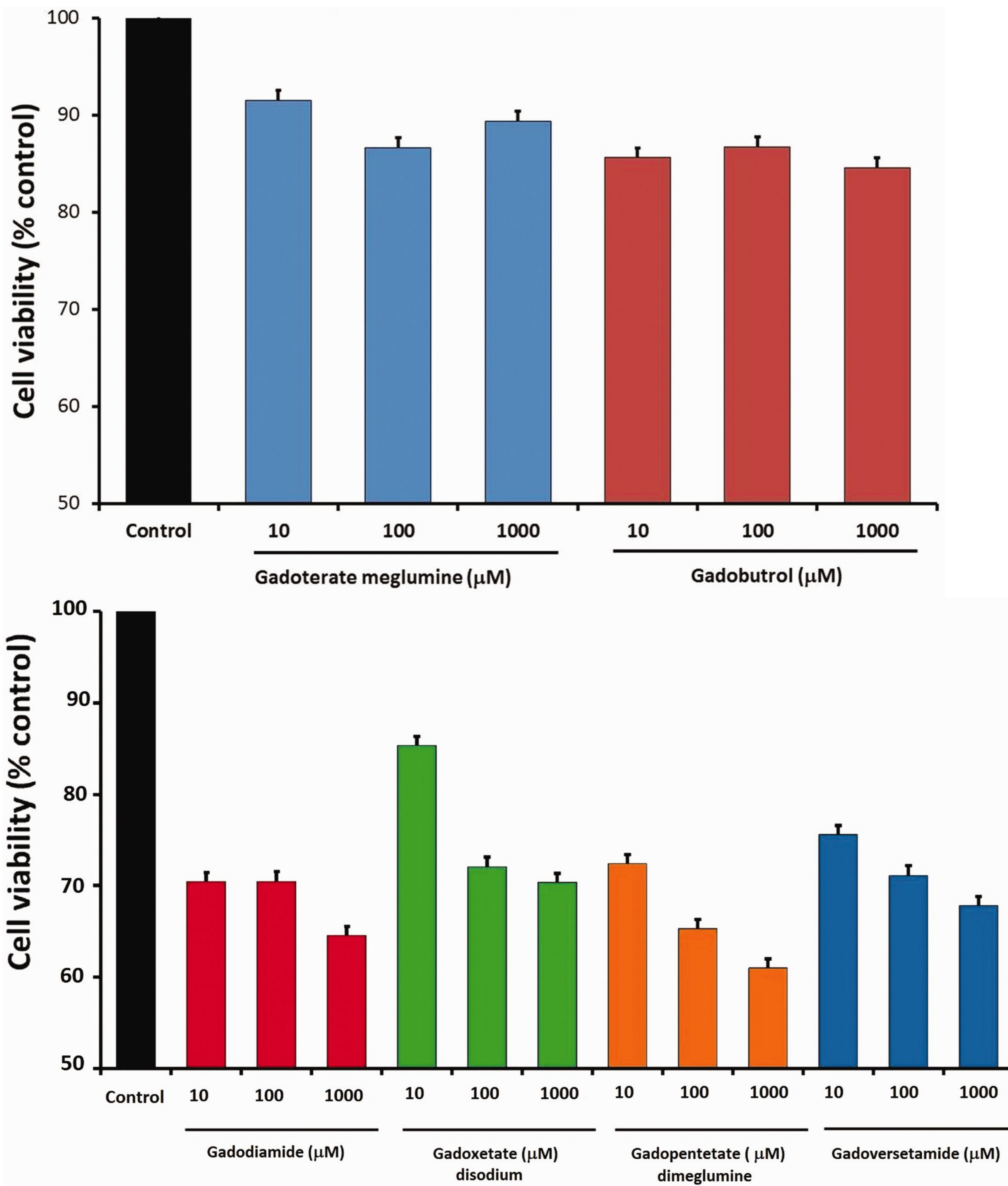


Fig 2. Efectos de los agentes de contraste basados basados en gadolinio, macrocíclicos y lineales, en la supervivencia celular (tomado de Erdoğan MA et al)

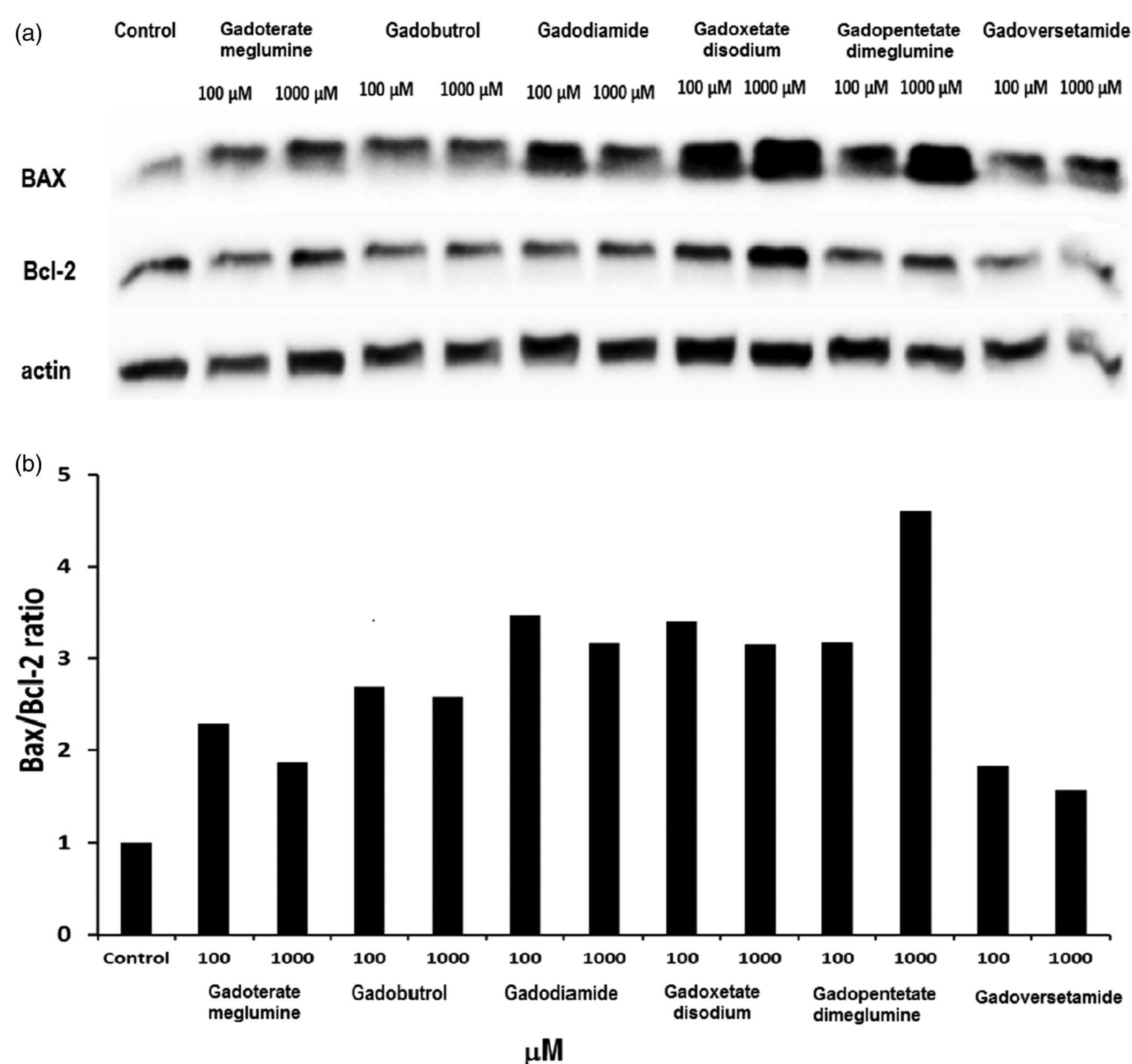


Fig 3. Efecto de los agentes de contraste basados en gadolinio lineales en la expresión de Bax y Bcl2 (a) y Bax/Bcl2 ratio (b) relacionadas con la apoptosis celular. (tomado de Erdoğan MA et al)

Investigators and year	Cellular lines	Gadolinium applied	Findings
Sharonova et al. 2008 [24]	Purkinje cells	Gd ³⁺	Reduced amplitude of proton-activated currents
Feng et al. 2010 [25]	Cortical neurons	GdCl ₃	Neuron cell apoptosis through disturbances of mitochondrial function and oxidative stress
Xia et al. 2011 [26]	Cortical neurons	GdCl ₃	> stress markers, accumulation of intracellular ROS, > cellular Ca ²⁺ and cell death
Feng et al. 2011 [27]	Cortical astrocytes	GdCl ₃	Disruption of cellular calcium hemostasis and modulation of unfolded protein responses
Ariyani et al. 2016 [28]	Purkinje cells	GdCl ₃ ; gadodiamide; gadoterate meglumine	Disruption of the action of thyroid hormones on nuclear receptors
Bower et al. 2019 [29]	Basal ganglia neurons	Gadodiamide; gadopentetate dimeglumine; gadoxetate disodium; gadobenate dimeglumine; gadoterate meglumine; gadobutrol; gadoteridol	< mitochondrial membrane potential, < mitochondrial oxidative respiratory and cell death

Tabla 2. Estudios preclínicos in vivo investigando los efectos del gadolinio en células del sistema nervioso central (tomado de Mallio CA et al)

Investigators and year	Model	Gadolinium applied	Findings
Weinmann et al. 1984 [32]	Rodent (IV)	Gadopentetate dimeglumine	Loss of motor coordination
Di Chiro et al. 1985 [33]	Primate (IT)	Gadopentetate dimeglumine	No toxicity
Roman-Goldstein et al. 1991 [34]	Dog (IV)	Gadopentetate dimeglumine	Dose-dependent increase of seizures (animals with osmotic BBB disruption)
Vogler et al. 1995 [35]	Rodent (IT)	Gadobutrol; gadopentetate dimeglumine; gadoteridol; gadodiamide; gadoterate meglumine	Lower median lethal dose for macrocyclic with respect to linear
Ray et al. 1996 [36]	Rodent (IT)	Gadopentetate dimeglumine	Acute (stereotyped movements and myoclonus) and mid-term (ataxia and tremor) neurotoxicity, with CNS neuropathologic lesions
Ray et al. 1998 [37]	Rodent (IT)	Gadodiamide; gadopentetate dimeglumine	Symptoms and CNS neuropathologic lesions, with agent-specific patterns of neurotoxicity
Skalpe et al. 1997 [38]	Pig (IT)	Gadodiamide; gadopentetate dimeglumine	Somatomotor irritation only after maximal dose (i.e., 500 mmol/L)
Toney et al. 2001 [39]	Rodent (IT)	Gadopentetate dimeglumine	Absence of acute or subacute changes
Smith et al. 2017 [40]	Rodent (IV)	Gadodiamide; gadopentetate dimeglumine	No brain histologic changes
Lohrke et al. 2017 [41]	Rodent (IV)	Gadodiamide; gadopentetate dimeglumine; gadobutrol; gadoteridol	No brain histologic changes
El Hamrani et al. 2019 [42]	Rodent (IV)	Gadodiamide	No changes of metabolic biomarkers and no histological abnormalities

Tabla 3. Estudios preclínicos en animales investigando los efectos del gadolinio en células del sistema nervioso central (tomado de Mallio CA et al.)

Investigators and year	Cohorts	Gadolinium applied	Findings
Welk et al. 2016 [45]	99,739 patients with at least 1 injection of GBCAs	NA	No significant increase hazard of parkinsonism
McDonald, 2017 [46]	1092 patients with at least 1 injection of GBCAs	NA	No prediction of cognitive decline, dementia, and impairment of neuropsychological or motor performances
Perrotta et al. 2017 [47]	10 patients with 28.2 ± 5.3 injections of GBCAs	Gadoterate meglumine	Neither cerebellar syndrome nor symptoms or signs suggestive for cerebellar toxicity
Cocozza et al. 2019 [48]	74 relapsing-remitting multiple sclerosis with mean GBCAs injection at follow-up of 7.2 ± 3.8	Gadobutrol; gadoterate meglumine; gadopentetate dimeglumine	DN T1 hyperintensity and DN R1 did not explained EDSS changes and significant clinical worsening
Mallio et al. 2019 [49]	15 Crohn's disease patients with at least 4 GBCAs injections	Gadodiamide	Absence of neurological and neurocognitive-psychological significant abnormalities
Zivadinov et al. 2019 [50]	203 patients with multiple sclerosis and mean GBCAs injections of 9.2	Gadodiamide	No associations with clinical outcomes of disease severity
Vymazal et al. 2019 [51]	4 patients with glioblastoma multiforme and at least 50 GBCAs injections	Gadodiamide; gadopentetate dimeglumine; gadobenate dimeglumine; gadobutrol; gadoteridol; gadoterate meglumine	No neurological and neuropsychological impairment related to gadolinium deposition in the DN and GP

Tabla 4. Estudios que muestran ausencia de impacto clínico en funciones neurológicas y neurofisiológicas tras administración de contrastes basados en gadolinio (tomado de Mallio CA et al.)

En conclusión, respecto al depósito cerebral de gadolinio:

- 1) El gadolinio es neurotóxico a través de varios mecanismos, fundamentalmente involucrando a la homeostasis del calcio y las funciones mitocondriales, como se ha demostrado en estudios preclínicos in vitro.
- 2) Las inyecciones intravenosas seriadas de compuestos basados en gadolinio y los depósitos cerebrales del mismo no están asociados a cambios histológicos, como se ha demostrado en estudios preclínicos animales, RM y autopsias en humanos.
- 3) Hasta ahora no se ha demostrado en pacientes relación causa-efecto entre la hiperintensidad cerebral relacionada con el gadolinio y la aparición consecuencias clínicas neurológicas.

DEPÓSITO DE GADOLINIO (2)

También se ha objetivado depósito en hueso (caderas) de pacientes sometidos a este tipo de contrastes. La concentración fue mayor en pacientes que recibieron el contraste de estructura lineal respecto a los que recibieron medio de contraste macrocíclico. La función renal era normal. En estos pacientes también se observaron depósitos en el cerebro, aunque en menor proporción que en el hueso. Además, se ha demostrado que el tiempo que permanece el Gd en el hueso es de unos 8 años. Este proceso podría ser preocupante a largo plazo para pacientes con osteoporosis, ya que si durante el desarrollo de esta enfermedad coincide con una insuficiencia renal, podría verse comprometida su eliminación.

Embarazo

El Gd^{3+} puede atravesar la placenta por difusión simple y, aunque estudios realizados en animales de experimentación, han descartado efectos tóxicos, debemos administrarlos a las dosis más bajas posibles. En caso de lactancia se recomienda interrumpirla 24 h tras la administración del contraste

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL.

El gadolinio se excreta por riñón sin metabolizar y posteriormente no sufre procesos de degradación en las plantas de tratamiento de aguas residuales por lo que acaban llegando al ecosistema acuático, tanto en la superficie de agua, como en los sedimentos y en organismos vivos. Posteriormente, las plantas y los organismos acuáticos pueden captar el gadolinio del agua. Debido a los potenciales efectos negativos en humanos, estas observaciones son importantes porque estos complejos de gadolinio pueden alcanzar la cadena alimentaria humana a través del crecimiento de plantas terrestres que crecen en áreas irrigadas por agua contaminada o de plantas y animales que crecen en los ecosistemas acuáticos contaminados.

Desde su aprobación para uso diagnóstico en 1988 se calcula que se han realizado más de 400 millones de RM con agentes de contraste basados en gadolinio hasta 2018. En 2016 se realizaron casi 200000 RM diarias con contraste en EEUU y UE. Alemania es el país con más exploraciones en proporción a la población, casi 32000 cada día, estimándose que se emiten 4 toneladas de Gd al año (asumiendo que el 50% de la RM usan agentes de contraste con Gd y que se emplean 1.1 g por cada exploración). Según Vriens et al. (2017) en EEUU se emiten 21 toneladas y en UE 19 toneladas anuales. En resumen, **el grado de contaminación medioambiental causada por la emisión de gadolinio se está incrementando***

**Recientemente, con la pandemia COVID-19 se ha producido un descenso en los niveles de Gd en estos ecosistemas acuáticos, probablemente por el importante descenso en la realización de RM, al haberse desviado la mayoría de los recursos sanitarios al tratamiento de estos pacientes.*

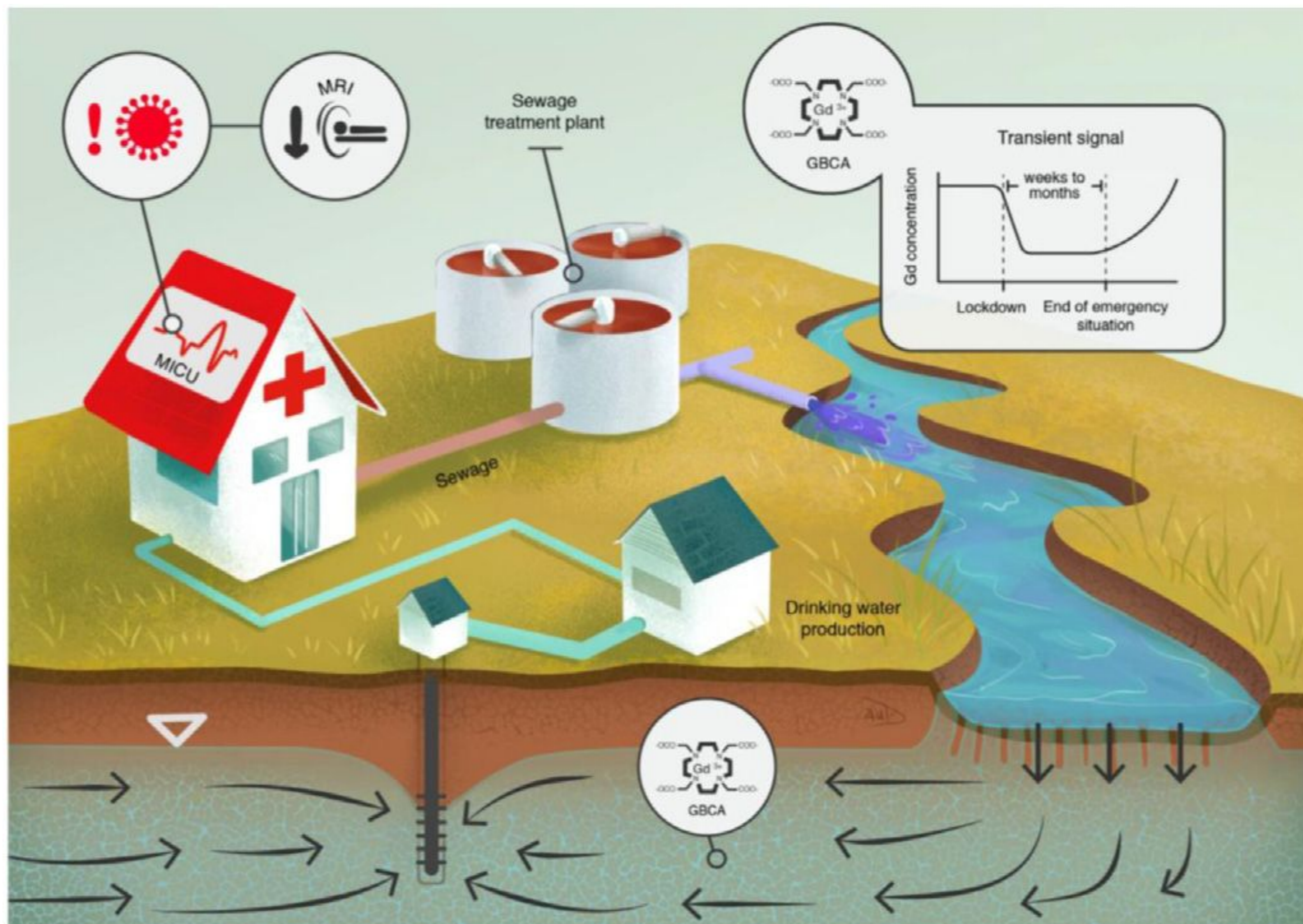


Fig 4. Contaminación de aguas residuales y acuíferos. Tomado de Brujes y Hofmann 2020.

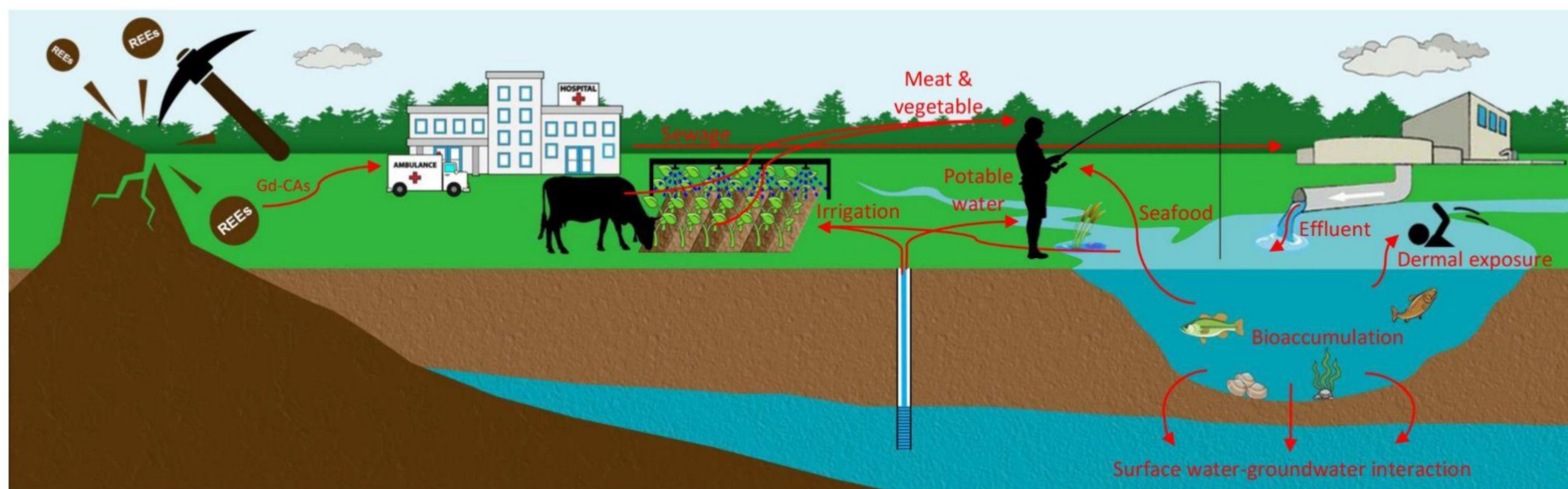


Fig 5. Circuito del gadolinio desde su forma natural hasta los diferentes ecosistemas acuáticos y animales, tras su uso como agente de contraste en hospitales (tomado de Ebrahimni P. et al)

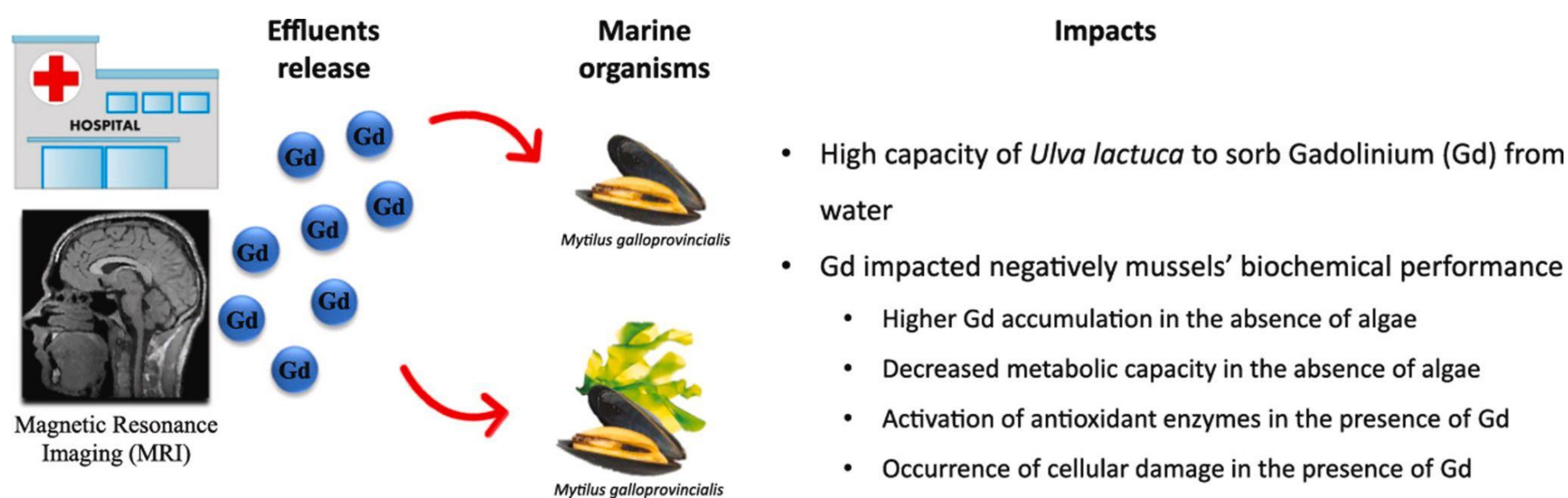


Fig 6. El gadolinio termina alcanzado los ecosistemas acuáticos, donde puede dañar a diferentes especies. La acumulación del gadolinio en algunas algas protege a otros organismos acuáticos de sus efectos tóxicos (menor capacidad metabólica, mayor daño celular, etc) (tomado de Trapasso et al. 2021)

Todo este incremento de los niveles de Gd se ha detectado en ecosistemas acuáticos: ríos, estuarios, aguas subterráneas incluso en las aguas efluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales. Estas concentraciones elevadas son más frecuentes en ciudades grandes que disponen de hospitales que ofertan RM y en zonas cercanas a áreas industriales. Este incremento en la concentración de Gd no sólo afecta al agua, también puede acumularse en plantas, algas y animales que finalmente pueden acabar en los seres humanos si forman parte de la cadena alimentaria. Trapasso et al. 2021 han publicado la presencia de Gd en animales invertebrados, y también sus posibles efectos inducidos como la alteración en la expresión de genes, en la homeostasis celular, formación de la concha, capacidad metabólica y mecanismos antioxidantes.

Tratamiento de aguas residuales

Las plantas de tratamiento de aguas residuales actúan en tres etapas:

- Sedimentación, con lo que se pueden retirar elementos flotantes.
- Degradación por cultivo de bacterias
- Pasar el agua a través de múltiples filtros.
- Almacenaje en depósitos para nueva degradación por microbios o por descomposición.

La evidencia destaca que la eliminación de los agentes de contraste basados en gadolinio es insuficiente en las plantas de eliminación habituales (10%) por lo que los quelatos de gadolinio son excretados al medio ambiente en su práctica totalidad; tan solo en las de plantas más avanzadas la eliminación se acerca al 100%.

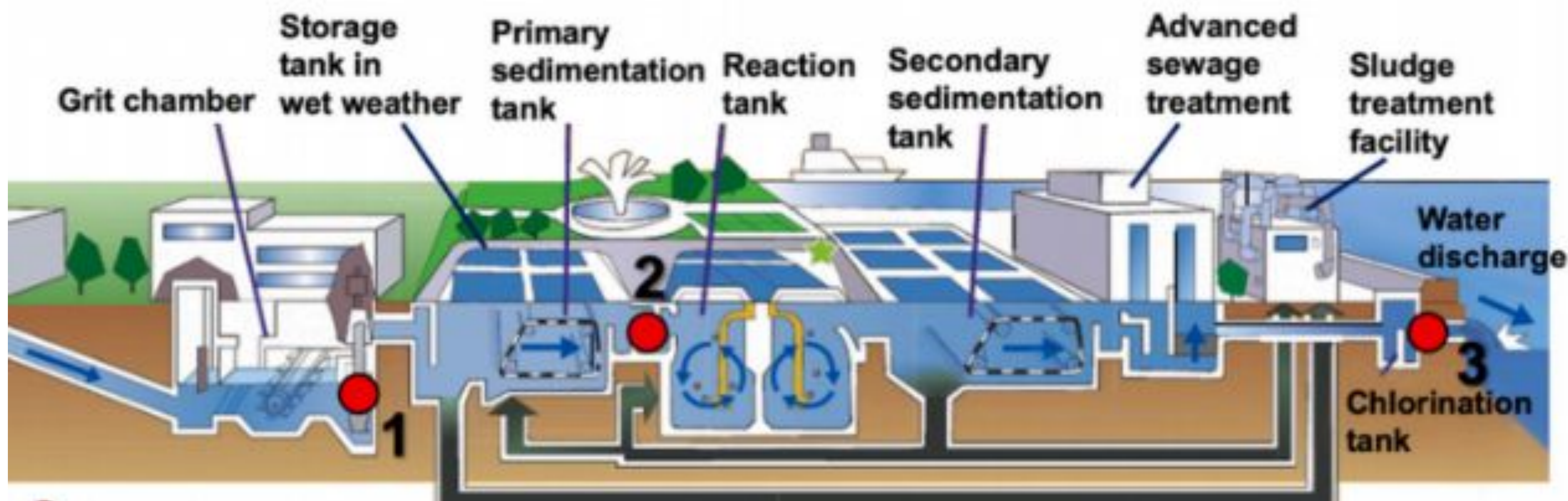


Fig 7. Planta de tratamiento de aguas residuales. *Tomado de Inoue et al 2022.*

Las concentraciones de Gd en la superficie acuática es más alta cuanto más próximos nos encontramos a la planta de tratamiento y también fueron más elevadas en el sedimento lo que sugiere que los humedales actúan como sumideros para el Gd posiblemente a través de la absorción por las plantas y la incorporación en la biomasa orgánica. La presencia de Gd en macroalgas vivas pueden ser una contramedida al crecimiento observado en el medio acuático (fig 6.)

En definitiva, se acepta que el uso de agentes de contraste basado en gadolinio para la R.M. está generando una contaminación de los sistemas acuáticos de agua dulce, de agua de consumo y de riego.

El depósito de los compuestos de gadolinio en los diferentes ecosistemas, entre ellos el acuático, hace importante la investigación de métodos efectivos de eliminación del mismo para proteger los elementos bióticos y abióticos de estos ecosistemas.

Ante esta situación y en espera de más evidencia científica que respalde una determinada actuación al respecto de esta contaminación medioambiental, debemos asegurar la seguridad del paciente:

- Limitando el volumen de contraste empleado
- Contabilizando la cantidad (volumen y frecuencia) empleada así como el tipo de contraste utilizado en cada paciente.
- Vigilando a los pacientes que han recibido múltiples dosis.
- Ajustando las indicaciones.

Type of sample	Speciation form	A isolation/clean-up/enrichment/separation	Determination method	Limit of detection	Reference
WATER SAMPLES					
Estuary and river water	Gd	- Extraction: 1. 0.25 M mixture of 65% bis(2-ethylhexyl) hydrogen phosphate and 35% 2-ethylhexyl dihydrogen phosphate in heptane 2. 20% HCl	ICP-MS ^a	-	Nozaki et al. 2000
River, estuary and sea water	Gd	- Pre-concentration by complexation with bis(2-ethylhexyl) hydrogen phosphate and 2-ethylhexyl dihydrogen phosphate adsorbed on a C18 cartridge (from Shabani et al. 1992)	ICP-MS	0.5 - 0.8 pmol/l (depend from REE)	Elbaz-Poulichet et al. 2002
River water	Gd	- Pre-concentration: SPE, ethylhexyl phosphates as a solid phase, HCl as a mobile phase	ICP-Q-MS	190 ng/L	Hennebrüder et al. 2004
	Gd-DTPA	- Pre-concentration: Chelex 100 or Toyopearl as sorbent - Separation: anion exchange column IonPacAS9 and NH ₄ NO ₃ as an eluent	IC ^b -ICP-TOF-MS ^c	200 ng/L	
Surface water	Gd	-Pre-concentration: SPE cartridge - Evaporated - Dissolve in 5M HNO ₃	ICP-MS	0.01-0.1 ng/L (depend from REE)	Knappe et al. 2005
Surface water	Gd	- Clean up: SPE	ICP-MS	-	Morteani et al. 2006
River water	Gd	- Pre-concentration: adapted from Shabani et al. 1992 - Clean up: HCl washed cartridge - Extraction: HCL - Evaporated - Dissolve in HNO ₃	ICP-MS	-	Kulaksiz and Bau 2007; 2011
Wastewater	Gd-DTPA; Gd-BOPTA; Gd-DTPA-BMA; Gd-DOTA; Gd-BT-DO3A	- Filtrated sample without addition of HNO ₃	HILIC ^d -ICP-MS	1000 pmol/L	Künnemeyer et al. 2009
Wastewater, surface and groundwater	Gd	- Pre-concentration: procedure similar (slightly modified) to that reported by Shabani et al. 1992	ICP-MS	-	Rabiet et al. 2009
River water	Gd-DTPA; Gd-DTPA-BMA; Gd-DOTA; Gd-BOPTA;	- Separation – HPLC ^e : ZIC-HILIC column, mobile phase- ammonium acetate in 60/40 acetonitrile/water	HPLC/ICP-MS	22 ± 5 ng/L Gd for	Raju et al. 2010

Tabla 5 (parte 1). Diferentes métodos aplicados para determinar las concentraciones de gadolinio en muestras medioambientales (tomado de Rogowska J et al.)

Type of sample	Speciation form	A isolation/clean-up/enrichment/separation	Determination method	Limit of detection	Reference
	Gd-BT-DO3A			each contrast agent	
Surface water	Gd	- Extraction: liquid-liquid extraction technique modified from Shabani et al. 1992	ICP-MS	-	Lawrence and Bariel 2010
Wastewater	Gd-DTPA; Gd-BOPTA; Gd-DTPA-BMA; Gd-DOTA; Gd-BT-DO3A	- Filtrated and acidified sample (HNO ₃)	HILIC-ICP-MS	820 pmol/L	Telgmann et al. 2012
River water	Gd	- Filtrated and acidified sample	ICP-MS	-	Hissler et al. 2014
Surface water	Gd-DTPA; Gd-BOPTA; Gd-DTPA-BMA; Gd-DOTA; Gd-BT-DO3A	- Filtrated and acidified sample (HNO ₃) - Separation: HPLC ^a – HILIC ^b column (diol-based stationary phase)	HILIC-ICP-MS	10-970 pmol/L	Lindner et al. 2013; 2015
Surface water	Gd-DTPA; Gd-DOTA; Gd-BOPTA; Gd-BT-DO3A;	- Filtrated and acidified sample (HNO ₃) - Separation: HPLC: HILIC column (diol-based stationary phase)	ICP-MS	Gd-BT-DO3A: 8 pmol/L; Gd-DOTA: 11 pmol/L; Gd-DTPA: 14 pmol/L	Birka et al. 2016
River water and tap water	Gd	- Ion imprinted polymer (SPE)	ICP-MS	-	Moussa et al. 2017
SEDIMENT					
River sediment	Gd	- Microwave digestion: H ₂ O- HNO ₃ for 90 min at 100 psi pressure and 650 W	ICP-MS	73 ng/L	Zhu et al. 1997
River sediment	Gd	- Digested with HF-HNO ₃ in an oven at 180°C and next in HCL - Dissolved in HNO ₃ .	ICP-MS	-	Kamber Balz et al. 2005
Core sediment	Gd	- Microwave digestion: HF-HNO ₃ -HCl	ICP-MS	0.1 µg/g	Di Leonardo et al. 2009
Marine sediment	Gd	- Clean up: submerged for 3-4 days in HNO ₃ and put in an acid-cleaned Petri dishes and then oven dried at a temperature of 50°C. - Microwave digestion: HF-HNO ₃ in an oven at 200°C at 200 psi pressure for 40 minutes.	ICP-MS	-	Nor Antonina et al. 2013

Tabla 5 (parte 2). Diferentes métodos aplicados para determinar las concentraciones de gadolinio en muestras medioambientales (tomado de Rogowska J et al.)

En conclusión, algunos de los efectos del gadolinio son:

★ Ecotoxicológicos

- Disminuye el crecimiento, función y calidad nutricional de las plantas.
- Genotoxicidad y neurotoxicidad en animales.
- Bioacumulación trófica.
- Toxicidad crónica y aguda de organismos del suelo.

★ Exposición humana:

- Ingestión de agua y alimentos contaminados.
- Inhalación
- Ingesta directa durante administración médica.

Algunos de los mecanismos en estudio para disminuir los niveles de gadolinio en los ecosistemas acuáticos incluyen y sus efectos adversos descritos previamente incluyen:

- Ósmosis inversa (reduce los niveles de gadolinio).
- Oxidación química, reacciones con radicales, procesos fotoquímicos y electroquímicos.
- Terapia quelante con sales a base de calcio o Zinc.

CONCLUSIONES:

El gadolinio y los compuestos basados en él son muy utilizados en el día a día de la práctica radiológica, lo que está aumentando sus niveles en aguas residuales afectando a especies marinas y a los seres humanos. La creación de modelos de aprendizaje puede ser útil para disminuir la dosis de gadolinio o valorar la necesidad de su uso según los casos. La recogida de orina puede constituir un mecanismo eficaz para evaluar el impacto del gadolinio como residuo radiactivo hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Erdoğan MA, Apaydin M, Armagan G, Taskiran D. Evaluation of toxicity of gadolinium-based contrast agents on neuronal cells. *Acta Radiol.* 2021 Feb;62(2):206-214.
2. Mallio CA, Rovira À, Parizel PM, Quattrocchi CC. Exposure to gadolinium and neurotoxicity: current status of preclinical and clinical studies. *Neuroradiology.* 2020 Aug;62(8):925-934.
3. Rogowska J, Olkowska E, Ratajczyk W, Wolska L. Gadolinium as a new emerging contaminant of aquatic environments. *Environ Toxicol Chem.* 2018 Jun;37(6):1523-1534.
4. Liu H., Yang X., Wang K. *Effects of Lanthanide Ions (La³⁺, Gd³⁺ and Yb³⁺) on Growth of Human Normal Liver Line 7701 and Human Cervical Carcinoma and the Effect of Cell Apoptosis Induced by Lanthanide.* *J. Chin. Rare Earth Soc.* 2006;24:484-488.
5. Fu L.-J., Li J.-X., Yang X.-G., Wang K. *Gadolinium-promoted cell cycle progression with enhanced S-phase entry via activation of both ERK and PI3K signaling pathways in NIH 3T3 cells.* *J. Biol. Inorg. Chem.* 2009;14:219-227.
6. Zhang Y., Fu L.-J., Li J.-X., Yang X.-G., Yang X.D., Wang K. *Gadolinium promoted proliferation and enhanced survival in human cervical carcinoma cells.* *BioMetals.* 2009;22:511-519.
7. Long X.-H., Yang P.-Y., Liu Q., Yao J., Wang Y., He G.-H., Hong G.-Y., Ni J.Z. *Metabolomic profiles delineate potential roles for gadolinium chloride in the proliferation or inhibition of Hela cells.* *BioMetals.* 2011;24:663-677.
8. Trapasso G, Chiesa S, Freitas R, Pereira E. *What do we know about the ecotoxicological implications of the rare earth element gadolinium in aquatic ecosystems?* *Sci Total Environ.* 2021 Aug 10;781:146273