

# Mezzi di contrasto radiologici (MDC)

Farmaci ad uso diagnostico in radiologica  
(radiologia tradizionale, angiografia, TC) e RM.

Da non confondere con i Radiofarmaci

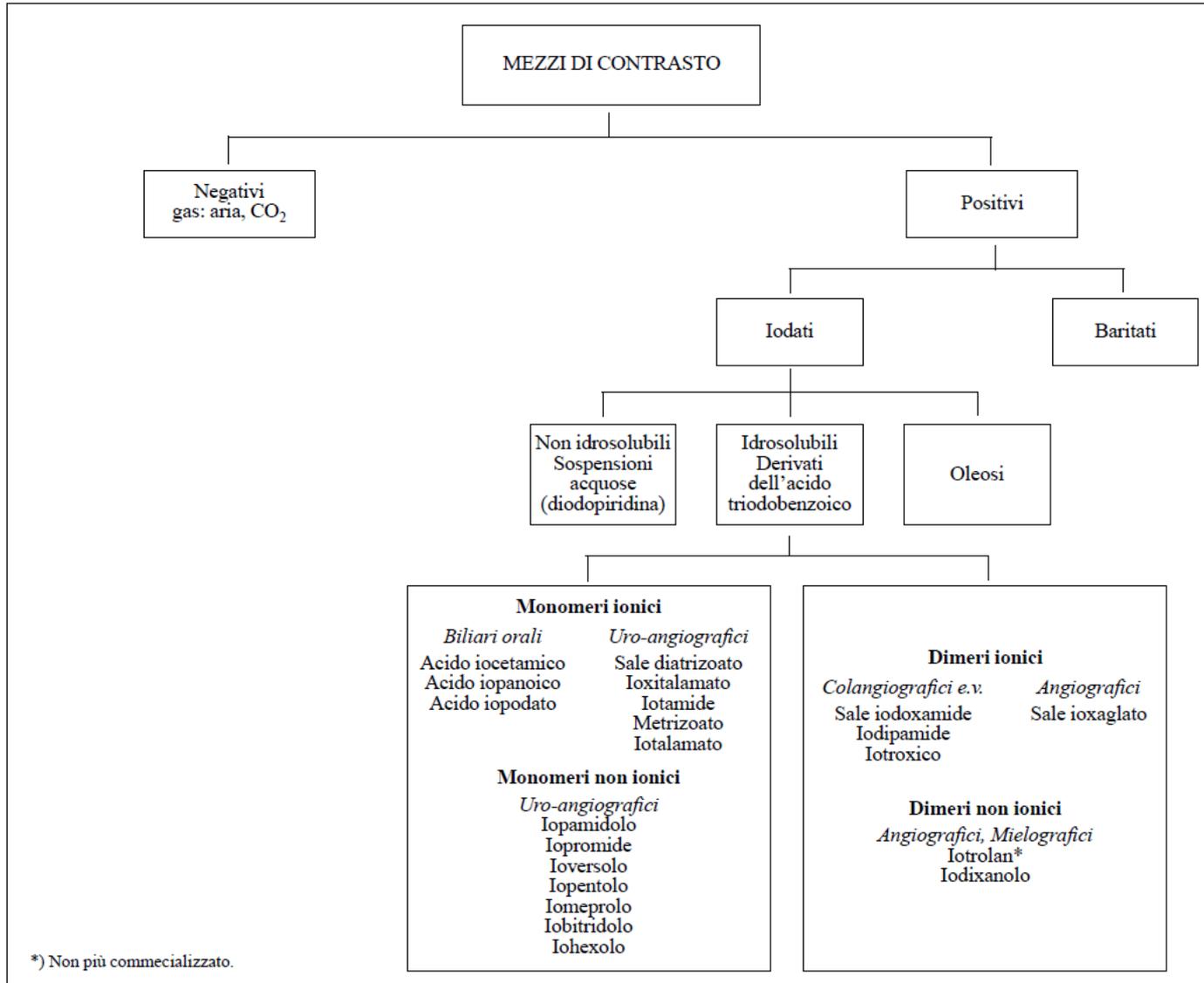
- I raggi X vengono rallentati in maniera proporzionale al numero atomico delle molecole che attraversano
- Tuttavia le strutture del ns organismo hanno in genere struttura omogenea e quindi non sono facilmente evidenziabili (eccezioni: ossa, polmone).
- I mdc sono sostanze che hanno alterano la capacità di assorbire i raggi X di una determinata regione, facilitando il contrasto con i tessuti circostanti e quindi l'analisi di dettagli non altrimenti evidenziabili.
- La loro capacità opacizzante deriva dal loro **numero atomico** e dalla loro **concentrazione nell'organo osservato**

# Scopo della contrastografia

- Il contrasto non dà solo informazioni sulla **anatomia e morfologia** del tessuto/organo/apparato ma anche sulla sua **funzione**, in quanto la presenza e la scomparsa del MDC in quell'organo forniscono, ad es. informazioni sul grado di vascolarizzazione, sulla clearance, sul trasporto, etc...

- Assorbimento inferiore (**MDC negativi**) o superiori (**MDC positivi**) rispetto ai tessuti nei quali sono iniettati
- **MDC negativi**: aria, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>
  - Contrasto gassoso: RX torace (inspirazione)
  - Colonscopia virtuale
  - Clisma doppio contrasto
- **MDC positivi**: composti baritati e iodati
- Urografia, angiografia, salpingografia, mielografia, colangiografia
  - **caratteristiche ideali di un mdc positivo**:
    - Elevata radio-opacità
    - Buona tollerabilità
    - Assenza di attività farmacologica
    - Rapida e totale eliminazione

TABELLA I. — Classificazione dei mezzi di contrasto (MdC) per esami radiografici.



# Solfato di Bario ( $\text{BaSO}_4$ )

- Utilizzato nella diagnostica gastroenterologica
- Sale insolubile in acqua. Non assorbito, farmacologicamente inattivo, facilmente eliminato
- Somm per via orale («pasto baritato») per evidenziare esofago, stomaco o duodeno e anse intestinali.
- Somm per via rettale («clisma opaco») per sigma, colon e retto. Doppio contrasto (insuff aria).
- Permane nelle feci per qualche giorno.
- Effetti collaterali: **tossico** se viene a contatto col peritoneo o il mediastino
- Controindicato in presenza di occlusioni, fistole o perforazioni

# MDC iodati

- Chimicamente eterogenei
- I più comuni derivano dal nucleo dell'acido benzoico (2,4,6 triiodobenzoico)
- Insolubili in acqua: [Lipiodol](#), [Iofendilato](#), [Propiliodone](#), [Lopydol](#)
- Solubili in acqua: [Acido iotalamico](#), [acido metrizoico](#), [acido diatrizoico](#), [acido ioglicico](#), [Diodone](#)

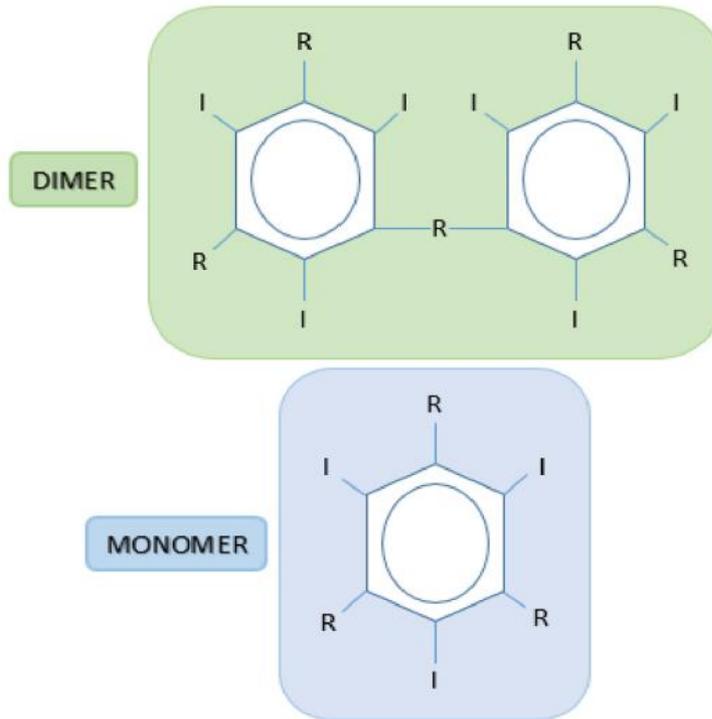


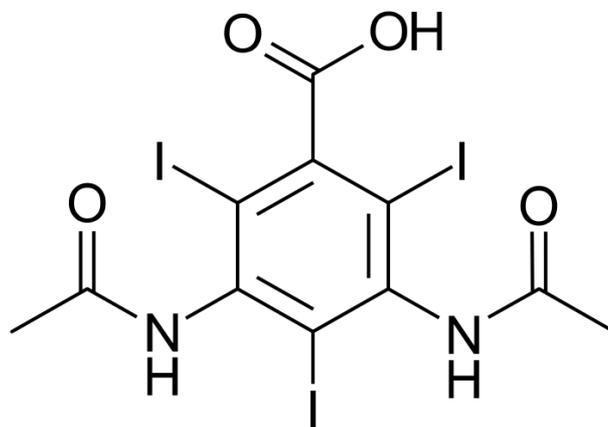
Fig. 1. Basic structure of dimeric and monomeric iodinated contrast molecules.

Caschera Pharm Res 2016

Il legame benzene-iodio è stabile. Lo iodio fornisce la radiopacità, ottimo ass dei raggi X, relativa bassa tossicità in forma libera

Le posizioni 1, 3 e 5 sono occupate da diversi sostituenti che conferiscono le proprietà fisico-chimiche e biologiche. In particolare, i gruppi ossidrilici, amminici e carbossilici, idrofili, garantiscono:

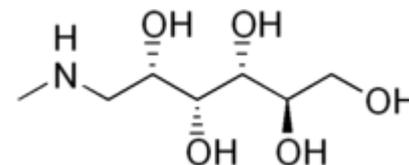
Solubilità, bassa viscosità, scarsa interazione con le strutture biologiche

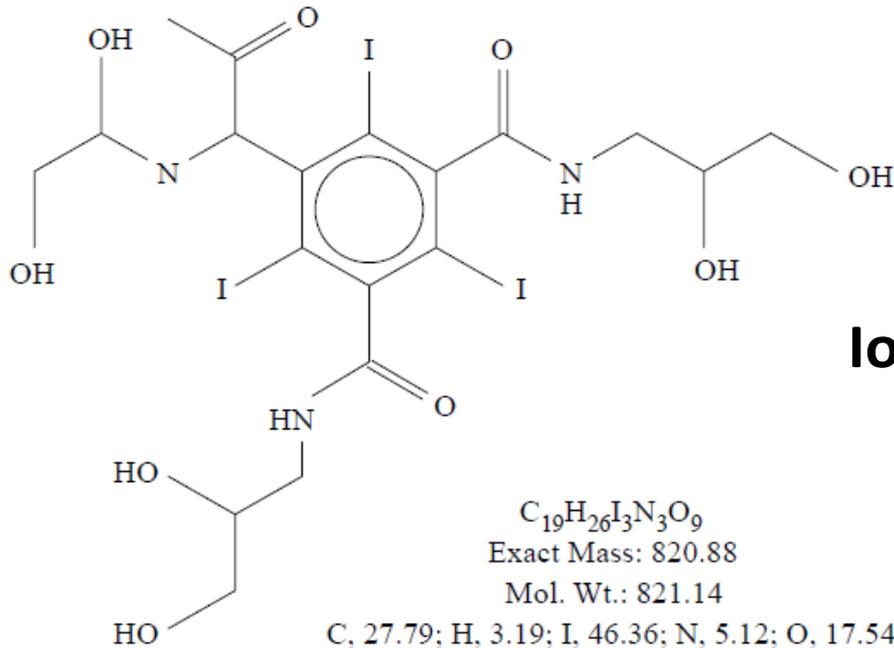


## Acido diatriazoico (monomero, ionico)

I MDC convenzionali sono dissociabili. Danno quindi problemi legati alla alta osmolalità (numero osmoli soluto per Kg di soluzione) che è dirett prop al numero di ioni in soluzione  
(HIGH OSMOLARITY CONTRAST AGENTS, **HOCA**)

L'acido carbossilico è salificato con Na<sup>+</sup> o meglumina





**Ioxolo: monomero, non ionico:**

Molecola priva di cariche elettriche

Non contiene atomi di sodio

La molecola lipofila è schermata da gruppi idrofili

# Classificazione (atomi Iodio:ioni)

- I classe: monomeri ionici 3:2 (rapporto 1.5)
- II classe: monomeri non ionici 3:1 (rapp 3)
- III classe: dimeri ionici 6:2 (rapp 3)
- IV classe: dimeri non ionici 6:1 (rapp 6)

Il **rapporto** atomi Iodio:ioni è importante perché determina la relazione tra l'efficacia contrastografica (attenuazione dei raggi X, numero di atomi di iodio) e l'effetto osmotico del contrasto. Rapporti alti sono desiderabili

**1.5 = agenti iperosmolari (HOCA) 1500 mOsm/Kg H<sub>2</sub>O**

**3 = agenti ipoosmolari (LOCA) 699-900 mOsm/Kg H<sub>2</sub>O**

**6 = agenti isosmolari (IOCA): iodixanolo, iotrolan (270-300 mOsm/Kg H<sub>2</sub>O)**

**Table 1**

Iodine-based contrast agents: structure, ionicity, osmolality, and mg-iodine/ml.

Contrast agent	Trade name	Structure	Charge	Osmolality	Mg-Iodine/ml
Diatrizoate	Renografin, Hypaque	Monomer	Ionic	High	358–370
Amidotrizoate	Urografin	Monomer	Ionic	High	300
Iothalamate	Conray	Monomer	Ionic	High	370
Ioxithalamate	Telebrix	Monomer	Ionic	High	350
Ioxaglate	Hexabrix	Dimer	Ionic	Low	320
Iopamidol	Iopamiro, Isovue	Monomer	Non-ionic	Low	370
Iohexol	Omnipaque	Monomer	Non-ionic	Low	350
Iomeprol	Iomeron, Imeron	Monomer	Non-ionic	Low	400
Iopentol	Imagopaque	Monomer	Non-ionic	Low	300
Ioxilan	Oxilan	Monomer	Non-ionic	Low	350
Ioversol	Optiray	Monomer	Non-ionic	Low	350
Iopromide	Ultravist	Monomer	Non-ionic	Low	370
Iotrolan	Isovist	Dimer	Non-ionic	Iso-osmolal	320
Iodixanol	Visipaque	Dimer	Non-ionic	Iso-osmolal	320

# Fattori che influenzano il contrasto o i tempi di analisi

- Peso corporeo
  - Maggiore il peso, minore il contrasto
- Output cardiaco
  - Minore l'output, più lento il picco e maggiore la dispersione
- Velocità di iniezione, velocità di trasporto iodio (**iodine delivery rate**= gr/mg iodio per sec)
  - Più rapida la velocità, più elevato il contrasto arterioso. Però finestre più strette per lo scan
- Concentrazione, osmolalità e viscosità
  - **Concentrazione iodio**
  - Disponibilità MdC con 200-400 mg Iodio/ml. Maggiore è la conc maggiore è il contrasto

- **Osmolarità e Osmolalità**

- Potere osmotico di una soluzione, direttamente proporzionale al numero di particelle sciolte in essa (indipendente dalla natura ionica e al PM)
- Osmolarità: numero particelle per unità di volume (mOsm/L).
  - Dipende dalla temperatura
- **Osmolalità**: numero particelle per unità di peso (mOsm/Kg)
  - Indipendente dalla temperatura
- Nel ns organismo, che è a T costante, le due misure sono sostanzialmente sovrapponibili
- **Osmolalità** plasma 300 mOsm/Kg acqua
- In genere i MdC monomeri hanno osmolalità maggiore

- **Viscosità**

- Indica la propensione a fluire negli aghi/cateteri e nel sangue
  - **Dirett prop al PM**, numero OH, concentrazione (quindi i dimeri hanno viscosità maggiore dei monomeri)
  - Inv prop alla Temperatura
  - Si fa riferimento alla temp di iniezione 37°C.

# farmacocinetica

- Altamente idrosolubili, non lipofilici
- Comunemente somministrati per via **endovenosa o intrarteriosa**.
  - Possibile somministrazione per via orale (non assorbita, visualizza GI) o diretta nel sito da visualizzare (es artrografia, mielografia).
- Distribuzione rapida ( $T/2$  2-5 min). Non passano (o passano poco) la BEE.
- Non evidenze di accumulo intracellulare (a parte nei tubuli renali dove si concentrano)
- Basso legame alle proteine plasmatiche (eccezione per iotroxato che si lega all'albumina e viene eliminato per via biliare: colangiografia)
- Eliminazione renale (99%). No riassorbimento
- No metabolismo
- $T/2$  1-2 ore (con funzione renale normale), ritardata nei pz con insufficienza renale

# Dopo iniezione e.v.

- Inizialmente accumulo nel plasma. Più contrastati i vasi (prima arterie poi vene). Evidenziato il «pool vascolare», e i distretti più vascolarizzati.
- Poi distribuzione negli spazi extravascolari («pool di diffusione»). Favoriti i parenchimi (più ricchi di liquidi) rispetto ai connettivi.
- L'eliminazione renale determina una progressiva chiarificazione del sangue, con un movimento opposto dagli spazi extracellulari al plasma.
- Il rene trattiene il MdC, che passa all'interno dei tubuli
- Fase di eliminazione lenta
- Eliminazione modello a 2 compartimenti

# Reazioni avverse da MdC

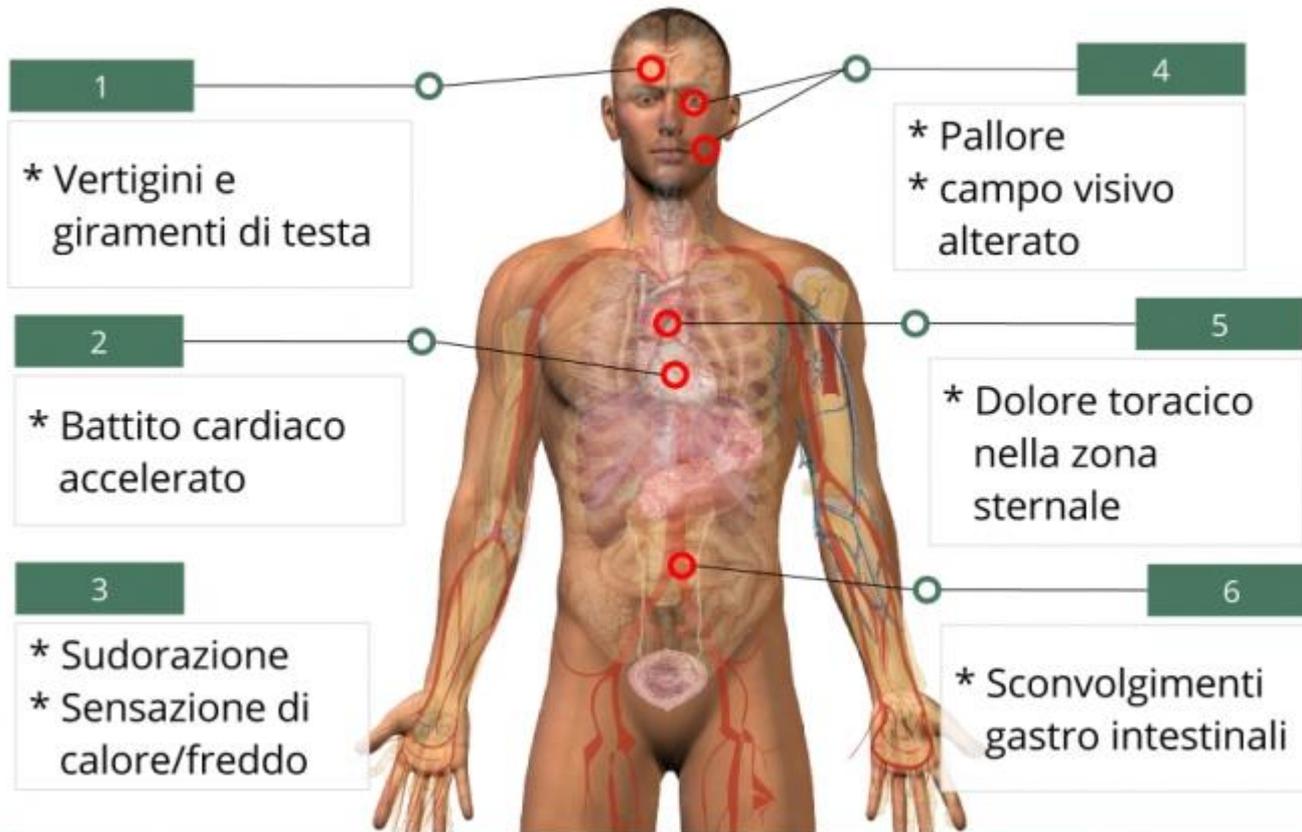
- Bassa incidenza (<1%) e mortalità (1/60mila)
- **Dovute alla procedure di iniezione**
  - Perforazioni vasale, sindrome vaso-vagale
- **Dovute al mezzo di contrasto**
  - Di natura idiosincrasica
  - Anafilattoidi
  - Anafilattiche

Katayama (1990): ionici > 4 volte non ionici

Gravi: ionici (0.22%) > non ionici (0.04%)

- Valutare fattori di rischio
  - (insuff renale, pregresse reazioni avverse a composti iodati; atopia, asma, ipertiroidismo)

## ■ Sintomi della **sincope vasovagale**



- A seconda della loro **severità** le reazioni avverse vengono suddivise in:
- **Lievi** (le più comuni, 1-50%): sapore metallico, sensazione di calore, leggera nausea e vomito, sudorazione, disestesia periorale, dolore nella sede dell'iniezione, orticaria, emicrania;
  - Di solito NON richiedono trattamento
- **moderate**: persistenza ed aumento di intensità dei sintomi minori, dispnea, sindrome vaso-vagale, dolore toracico;
- **severe**: broncospasmo, ansia, diarrea, parestesie, edema localizzato e non, dispnea, cianosi, ipotensione marcata, bradicardia, shock, edema polmonare, aritmie, convulsioni, paralisi, coma, morte.
  
- A seconda del **tempo** di comparsa:
- **Immedieate** (entro 1 ora)
- **Ritardate** (entro 1 settimana): rare (essenzialm cutanee)

# Nefropatia da MDC

- Una delle cause più frequenti di insufficienza renale acuta nei pz ospedalizz
- La nefrotossicità da MdC è legata alle condizioni cliniche del pz (fattori di rischio)
  - Nefropatia cronica preesistente
  - Diabete
  - Malattie cardiovascolari
  - Insufficienza cardiaca
  - Età avanzata
- **Meccanismi: su base vascolare e tossica diretta**
- Inizialmente aumento perfusione e flusso renale, con aum velocità di filtrazione glomerulare (GFR) (da iperosmolarità). Poi contrazione della arteria renale e riduzione perfusione renale e GFR (con rischio ischemia midollare).
- I MdC non ionici (classe 6) vengono pinocitati a livello del tubulo renale, dove permangono al lungo (prolungato nefrogramma alla TC): l'elevata permanenza non sembra essere associata a tossicità
- Tutti i MdC inducono rapida apoptosi delle cell tubulari (iperosmolarità? Viscosità?, effetti diretti?)
- **Prima di somministrare un mezzo di contrasto, in tutti i pazienti è necessario dosare la creatinina serica e calcolare la GFR.**

# Fattori di rischio

- Possono essere considerati potenzialmente a rischio:
  - i soggetti con pregressa reazione nota ai MdC;
  - i soggetti asmatici ed i soggetti allergici che fanno ricorso a trattamento farmacologico continuo e periodico;
  - i soggetti con allergia al lattice.
  - i nefropatici
  - soggetti molto giovani o molto anziani
  - soggetti di sesso femminile
  - uso di farmaci nefrotossici (es FANS, cisplatino, aminoglicos)
- Fondamentale appare l'accurata valutazione dello stato clinico del paziente: la ridotta funzionalità renale e cardiovascolare rappresentano i veri fattori di rischio.

# Neurotossicità da MDC

- Le complicazioni cerebrovascolari legate ad angiografia cerebrale e coronarica non sono comuni (< 1%)
- **Principali:** vasospasmo da cateterizzazione, lesioni vascolari, embolismo
  - Possono indurre danni neurologici transitori o permanenti
- **Raramente** si possono verificare: convulsioni, cecità, confusione e delirio, nausea, vomito, disartria, emiparesi, parkinsonismo, emianopsia, convulsioni
- In genere la neurotossicità si instaura rapidamente (2-12 ore) e si risolve entro 2 o 3 giorni.
- **Meccanismi:**
  - Il MDC può passare la BEE e causare edema cerebrale.
  - Il MDC è tossico per i neuroni e causa depolarizzazione di membrana (vd alterazioni EEG)

# Cardiotossicità da MDC

- L'iniezione intracoronarica di MDC HOCA provoca depressione della contrattilità miocardica, vasodilatazione e fibrillazione ventricolare, effetti che in invece sono molto rari con i LOCA e IOCA.
- Gli MDC ionici causano bradicardia

# Altri effetti (rari)

- Crisi tireotossica (in pz con ipertiroidismo)
- Peggioramento scompenso per aumento del precarico (ipervolemia da iperosmolarità)
- Tumefazione gh salivari (su base infiammatoria, idiosincrasica?)
- Crisi emolitica in pz con anemia falciforme
- Crisi ipertensive in pz con feocromocitoma

# Vantaggi MdC non ionici

(LOW OSMOLARITY CONTRAST AGENTS, **LOCA**)

- Bassa osmolalità
- Ridotta interazione con le strutture biologiche
- Minore propensione a dare effetti collaterali generali (nausea, vomito reazione anafilattoidi minore rispetto ai MdC ionici), anche se difficile stabilire se ridotti gli eventi fatali (rari)
- Ridotta neurotossicità

- **Premedicazione**
- Dati discordanti sull'effetto della premedicazione con cortisonici ed antistaminici nei pazienti a rischio di reazione avversa al mezzo di contrasto
- Non esiste ad oggi alcuno studio randomizzato nell'uomo o nell'animale, che abbia provato l'efficacia di una profilassi con antistaminici e/o corticosteroidi nel prevenire le reazioni.
- **È stato osservato che la premedicazione con cortisonici ed antistaminici ha ridotto l'incidenza delle reazioni avverse lievi, senza modificare l'incidenza delle reazioni più gravi.**
- Per i pazienti che abbiano mostrato gravi reazioni avverse è fondamentale somministrare un trattamento ad hoc nel primo minuto dalla comparsa dei sintomi.

# MdC contenenti $Gd^{3+}$

(GBCA= Gadolinium Based Contrast Agents)

- Il Gadolinio è un metallo appartenente alla famiglia dei Lantanidi. Scoperto nel 1880 (e chiamato  $\alpha$ -yttrio).
- $Z=64$  (iodio  $Z=53$ ) e assorbe una maggiore quantità di raggi X rispetto allo Iodio.
- Ha attività paramagnetica. Assorbe neutroni.

- Gli ioni  $Gd^{3+}$  liberi aumentano il segnale MRI perché riducono i tempi di rilassività  $T1$  e  $T2$  dei protoni dell'acqua.
- Hanno le stesse dimensioni degli ioni  $Ca^{2+}$  ed interferiscono con diversi target, tra cui enzimi e canali al  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti (VOC). Sono epatotossici, splenotossici, e provocano discrasie ematiche.
- Dunque, i  $Gd^{3+}$  devono essere chelati per prevenirne la tossicità.
- L'acido Gadopentetico è stato il primo MC approvato per RM (1988).
- Ad oggi circa il 30% delle RM utilizza GBCA.

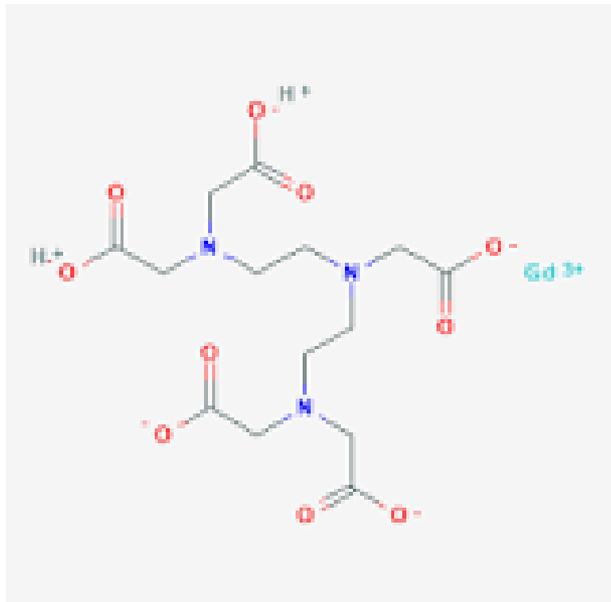
**Table 3**

Gadolinium based contrast agents approved for use in clinical practice.

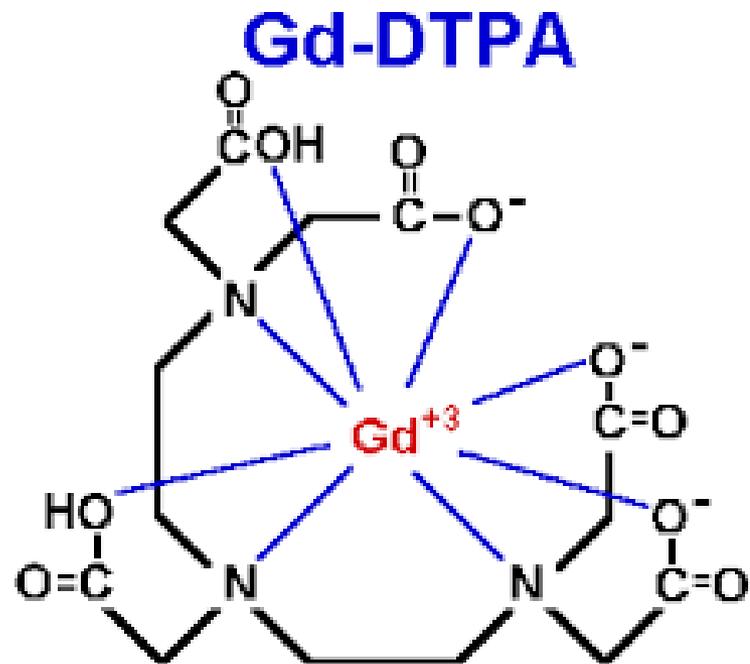
Type of agent	Name	Chemical name	Product name
Extracellular	Gadopentetate dimeglumine	Gd (DTPA)	Magnevist
	Gadodiamide	Gd – DTPA – BMA	Omniscan
	Gadoversetamide	Gd – DTPA – BMEA	OptiMark
	Gadoteridol	Gd – HP – DO3A	ProHance
	Gadoterate meglumine	Gd – DOTA	Dotarem
Tissue specific	Gadobutrol	Gd – DO3A – Butrol	Gadovist
	Gadobenate dimeglumine	Gd – BOPTA	MultiHance
	Gadoxetic acid disodium	Gd – EOB – DTPA	Primovist (EMA) Eovist (FDA)
Blood pool	Gadofosveset trisodium	Gd – DTPA – DCHP	Ablavar

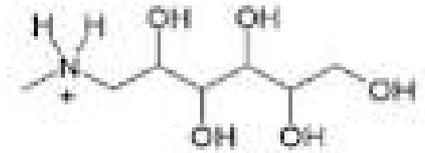
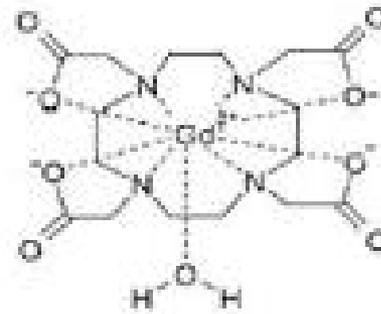
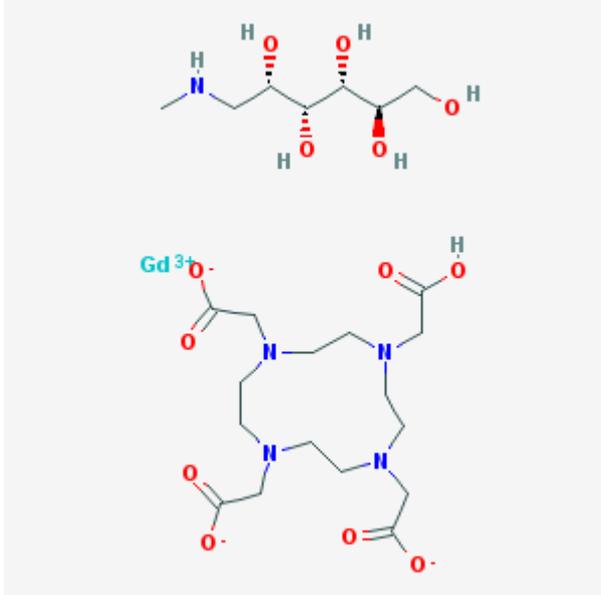
# Farmacologia

- I GBCA sono classificati sulla base del ligando che chela i  $Gd^{3+}$ :
  - **Lineari**
  - **Macro ciclici**
- **Di tipo ionico e non ionico**
- I lineari sono catene lunghe e flessibili che si avvolgono attorno ai  $Gd^{3+}$
- I macro cicli sono invece strutture cicliche rigide, all'interno delle quali vengono alloggiati i  $Gd^{3+}$ 
  - Rispetto ai lineari hanno maggiore stabilità, costanti di dissociazione più lunghe, quindi minore propensione a rilasciare  $Gd^{3+}$
- I composti ionici sembrano leggermente più stabili dei non ionici, e hanno maggiore osmolalità



DTPA: acido dietilentriamino pentacetico





Ac gadoterico salificato con meglumina

# Stabilità

- Studio del 2008: GBCA lasciati per 15 giorni in plasma alla con 1 mmol/L (clinicamente rilevante)
- **GBCA macrocicli:** stabili
  - *Gadobutrolo*
  - *Gadoteridolo*
  - *Gadoterato meglumina*
- **GBCA lineari ionici:** rilasciato il 2% di  $Gd^{3+}$ 
  - *Gadopentetato meglumina*
  - *Gadobenato dimeglumina*
  - *Gadoxetato*
  - *Gadofosveset*
- **GBCA lineari non ionici:** rilasciato il 20% di  $Gd^{3+}$ 
  - *Gadodiamide*
  - *Gadoversetamide*

**Table 1**

Properties of gadolinium-based contrast agents

Generic name	Trade name	Structure	Net charge	EMA risk class (risk of developing NSF)	Protein binding	Elimination route	Elimination half-life (h) [ref]	Plasma/serum clearance (ml/min kg <sup>-1</sup> ) [ref]	Distribution volume (ml kg <sup>-1</sup> ) [ref]
<b>Gadoterate meglumine</b>	Dotarem	Macrocyclic	Ionic	Low	No	Renal	2.0 ± 0.7 ♂ [21]	1.64 ± 0.35 ♂ [21]	211 ± 35 ♂ [21]
							1.4 ± 0.2 ♀ [21]	1.74 ± 0.12 ♀ [21]	179 ± 26 ♀ [21]
<b>Gadobutrol</b>	Gadavist/ Gadovist	Macrocyclic	Nonionic	Low	No	Renal	1.8 [1.2, 6.6] [22]	1.50 [0.83–2.50] [22]	220 [100–420] [23]
<b>Gadoteridol</b>	ProHance	Macrocyclic	Nonionic	Low	No	Renal	1.6 ± 0.1 [24]	1.50 ± 0.35 [24]	204 ± 58 [24]
<b>Gadobenate dimeglumine</b>	MultiHance	Linear	Ionic	Medium	<10%	Renal Hepatobiliary (<4%)	1.2 ± 0.3 to 2.0 ± 0.6 [25]	1.55 ± 0.17 to 2.22 ± 4.5 [25]	170 ± 16 to 282 ± 79 [25]
<b>Gadoxetate</b>	Primovist/ Eovist	Linear	Ionic	Medium	10%	Renal (50%) Hepatobiliary (50%)	1.9 ± 0.2 to 3.1 ± 0.8 [26]	2.13 ± 0.16 to 2.72 ± 0.18 [26]	380 ± 50 to 550 ± 30 [26]
<b>Gadofosveset</b>	Ablavar/ Vasovist	Linear	Ionic	Medium	79.8–87.4%	Renal Hepatobiliary (5%)	16.3 ± 2.6 [105]	0.11 ± 0.02 [105]	148 ± 16 [105]
<b>Gadopentetate dimeglumine</b>	Magnevist	Linear	Ionic	High	No	Renal	1.6 ± 0.1 [106]	1.94 ± 0.28 [106]	266 ± 43 [106]
<b>Gadodiamide</b>	Omniscan	Linear	Nonionic	High	No	Renal	1.3 ± 0.3 [107]	1.80 [107]	200 ± 61 [107]
<b>Gadoversetamide</b>	OptiMARK	Linear	Nonionic	High	No	Renal	1.7 ± 0.3 [108]	1.20 ± 0.27 [108]	162 ± 25 [108]

**Table 4**  
Chemical characteristics of gadolinium-based contrast agents.

Generic name	Structure	Ionicity	T <sub>1/2</sub>	Log K <sub>therm</sub>	Log K <sub>cond</sub>	Stability	NSF risk	Gd retention
Gadodiamate	Linear	Non-ionic	<5 s	16.9	14.9	Low	High	+++
Gadoversetamide	Linear	Non-ionic	<5 s	16.6	15.0	Low	High	+++
Gadopentate dimeglumine	Linear	Ionic	<5 s	22.1	17.7	Intermediate	High	++
Gadobenate dimeglumine	Linear	Ionic	<5 s	22.6	18.4	Intermediate	Intermediate	++
Gadoxetic acid disodium	Linear	Ionic	<5 s	23.5	18.7	Intermediate	Intermediate	++
Gadofosveset trisodium	Linear	Ionic	<5 s	22.1	18.9	Intermediate	Intermediate	++
Gadoteridol	Macrocyclic	Non-ionic	3.9 h	23.8	17.1	High	Low	+
Gadobutrol	Macrocyclic	Non-ionic	43 h	21.8	14.7	High	Low	+
Gadoterate meglumine	Macrocyclic	Non-ionic	338 h	25.6	19.3	High	Low	+

# Farmacocinetica

- *Agenti extracellulari*
  - Basso PM, rapida distribuzione ( $t/2$  distribuzione 5 min), eliminazione renale
  - $T_{1/2}$  eliminazione 1.5 ore, 98% in 24 ore
  - Dose media 0.1 mmol/Kg peso corporeo
  - Agenti fegato-specifici 0.05-1 mmol/Kg
  - MR angiografia o CNS imaging fino a 0.3mmol/Kg

# Farmacocinetica

- *Agenti del distretto ematico*
  - Alto PM, contenenti uno ione metallico. Unico rappresentante *Gadofosveset* trisodico (non in EU)
  - Elevato legame alle proteine plasmatiche
  - Elevata permanenza nel distretto ematico. Non diffondono nel parenchima
  - Eliminati dal rene dopo lenta metabolizzazione (il che contribuisce a mantenere concentrazioni stabili nel sangue per 1 ora)
  - $T_{1/2}$  16 ore
  - MR angiografia

# Farmacocinetica

- *Agenti specifici per il fegato*
  - Gabobenato dimeglumina (Gd-BOPTA)
  - Acido Gadoxetico disodico (Gd-EOB-DTPA)
- Doppia fase: fase extracellulare (imaging vasi epatici) seguita da uptake epatico ed eliminazione biliare (imaging della struttura/funzione epatica)
- Contengono una porzione lipofila legata al DTPA con affinità per il trasportatore OATP del fegato, e MRP dei canalicoli biliari.
- Gabobenato: elim preval dal rene, solo 1-3% catturato dal fegato. Imaging ritardato (1-3 ore).
- Acido Gadoxetico: rapido ed esteso (50%) uptake epatico

# Effetti collaterali

- Ben tollerati, minori effetti collaterali degli agenti iodinati:
  - Nausea, ansia (0.03%), reazioni di ipersensibilità acute (0.08-0.1%)
- ***Nefrosi sistemica nefrogenica (NSF) anche nota come dermatopatia nefrogenica fibrosante***
  - Diagnosticata nel 1997, riconosciuta la correlazione con i GBCA solo nel 2006.
  - Fibrosi tissutale e d'organo, che si manifesta in maniera ritardata (da alcuni giorni a parecchie settimane) dopo esposizione a GBCA instabili (**gadodiamide** > gadopentato, gadoversetamide)
  - Sintomi: ispessimento e iperpigmentazione cutanea, fibrosi cardiaca e pleurica, dolore osseo, debolezza muscolare, exitus
  - A rischio: pz con grave insuff renale (eGFR <30 ml/min) o che hanno avuto trapianto di fegato (o che sono in attesa). Anche neonati < 1anno.
  - Patogenesi ancora poco nota: deposizione di Gd<sup>+</sup> nei tessuti con effetti pro-infiammatori prolungati (fibrosi)
  - EMA ha diviso GBCA in 3 categorie di rischio per NSF: alto, medio e basso
    - Alto rischio: lineari non ionici
    - Medio rischio: lineari ionici
    - Basso rischio: macrociclici
- ***Gadodiamide (Omniscan) non raccomandata nei pz con insuff renale e/o inattesa trapianto fegato***

- ***Deposizione di Gd nei tessuti (in pz con funzione renale normale)***
  - **Ossa** (2004): GBCA lineari> ciclici (Gd<sup>3+</sup> incorporato nell'osso?)
  - **Cervello** (2010): nucleo dentato cervelletto/ globo pallido
- Descritta da alcuni una «*malattia da deposizione di gadolinio*» caratterizzata da dolore centrale e periferico, dolore osseo, obnubilamento mentale, alterazioni cutanee.
- Tuttavia i sintomi non correlano con le aree cerebrali in cui si è depositato il Gd. Poi sono studi incompleti (es senza controlli), e limitati a pz con malattie infiammatorie, infettive, tumori.
- Quindi vi è il dubbio che la deposizione nel tess cerebrale sia effettivamente tossica.
- Tuttavia EMA in 2017 ha ristretto l'uso dei lineari:
  - Sospeso l'uso di gadodiamide, ac gadopentetico e gadoversetamide per i.v.
  - Consentito l'uso di ac gadopentetico per MRI intrarticolare
  - Consentito l'uso di acido gadoxetico e acido gadobenico e.v. per MRI epatiche