

# Fibrosis Sistémica Nefrogénica

## **Dr. Marcelo Aguirre Caicedo**

*Especialista en Medicina Interna - Nefrología - Epidemiología - Ultrasonido e intervencionismo - Gerencia en seguridad Social*

*Master en Patología Renal Universidad Rey Juan Carlos (España)*

*Miembro Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI), American College of Physicians (ACP), Comité Nefrología Intervencionista de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión Arterial (SLANH), International Society of Nephrology (ISN)*

*Director Médico NEFROCHOCO - Quibdó - Chocó*

## **Introducción**

La fibrosis sistémica nefrogenica (FSN), es una condición iatrogénica, incapacitante y potencialmente mortal, descrita en pacientes expuestos a medios de contrastes basados en gadolinio (MCBG), en el contexto de la realización de estudios de resonancia magnética nuclear.

Se trata de una condición caracterizada por un excesivo depósito de material fibroso en la piel y órganos internos. Los acontecimientos relacionados con la historia de esta entidad clínico-patológica, desde sus primeras descripciones hasta la actualidad, son un prototipo de como el adecuado enfoque epidemiológico y el trabajo mancomunado de diferentes especialidades médicas, pueden modificar de manera excepcional, la historia de una enfermedad. Gracias a ello, los casos reportados de FSN en los últimos son años, son escasos.

El conocimiento de los aspectos físico-químicos inherentes a los MCBG, Su clara relación con el desarrollo de FSN, su fisiopatología y el registro de pacientes con esta entidad, han permitido estimar, de manera precisa su verdadera incidencia, factores asociados y criterios clínico-patológicos para su diagnóstico, permitiendo así, estimar el riesgo real de desarrollar FSN en estos pacientes, dándonos la posibilidad de realizar estudios contrastados con este tipo de moléculas en los casos en que su beneficio, supera de forma ostensible el riesgo.

## Generalidades del Gadolinio

El gadolinio es un elemento químico que pertenece al grupo de los lantánidos o tierras raras, cuya principal característica, es la capacidad de crear imanes permanentes con una potencia nunca antes vista, o imanes con comportamientos muy específicos, que pueden personalizar su magnetismo (Magnetismo a la carta). El gadolinio, posee características en su configuración electrónica que lo hacen único: Cuenta con 7 electrones desapareados en su órbita 4f que le confieren un singular carácter paramagnético. El paramagnetismo es una propiedad que permite a algunos elementos y compuestos, adquirir un carácter magnético transitorio cuando son expuestos a un campo de radiofrecuencia, sin embargo, dicho magnetismo desaparece, cuando esta radiofrecuencia, es suspendida.

## Principios Básicos de la resonancia magnética

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica de imagen diagnóstica no invasiva, cuyo fundamento se basa en la capacidad que tienen las partículas con carga eléctrica y que se encuentran en movimiento, de generar campos magnéticos. Las tres palabras que componen su denominación, explican de manera sucinta sus principios básicos:

**Resonancia:** Hacer coincidir dos fuentes de energía (Protones y radiofrecuencia)

**Magnética:** Se interpretan las diferencias en los tejidos acorde a sus características magnéticas intrínsecas

**Nuclear:** Los fenómenos acontecen en los núcleos de hidrogeno (Protones)

Las imágenes de RMN van a ser el resultado de la señal que emiten los protones de los átomos de hidrogeno (no por rayos X), que forman parte del agua y la grasa que abundan en los organismos vivos. El fenómeno de resonancia se obtiene al aplicar una onda electromagnética que proporciona energía que es absorbida por estos protones, lo que va a permitir que se exciten. Posteriormente se suspende la onda de radio, con lo que los protones inicialmente excitados van a volver a su posición original, librando la energía absorbida también en forma de radio, pero no como la onda original, lo harán acorde con unas características específicas en función del entorno molecular donde se encuentra (tejidos). Es precisamente esta onda

electromagnética la que es utilizada por el equipo de RMN para formar las imágenes (1).

## Medios de contrastes basados en Gadolinio (MCBG)

Dada la toxicidad directa del gadolinio al interactuar con los tejidos vivos, aun a dosis muy bajas, no puede ser introducido al organismo, sin que previamente sea unido a un ligando, que evite dicha interacción y toxicidad. Los medios de contraste basados en gadolinio, contienen en su estructura, una molécula que actúa como ligando llamado quelante. Con base en la estructura química tridimensional del quelante, podemos clasificar los MCBG en lineales y macro cíclicos: los primeros ubican el gadolinio como parte del andamiaje de su estructura, en tanto que los macrocíclicos lo incorporan en el centro de la molécula como una especie de jaula. Es precisamente esta ubicación excepcional del gadolinio en los medios macrocíclicos, que no permite que sea fácilmente liberado de su quelante y, por lo tanto, le confiere menor posibilidad de inducir fibrosis sistémica nefrogénica (Figura 1). La osmolalidad no es un problema a considerar en los MCBG, ya que a dosis clínica (0.1-0.2 mmol/kg) producen incrementos en la osmolalidad plasmática del orden de 0.5 a 1.2 mOsm/kg, en tanto que los medios yodados de baja y alta osmolalidad conllevan a incrementos de él orden de los 4.8 y 17.28 mOsm/kg, respectivamente. De igual forma, la ionicidad está implicada en la fisiopatología de la injuria renal relacionada con medios de contraste yodados, en tanto que, en el caso de los MCBG no, ya que, en estos últimos, los medios iónicos poseen menor capacidad de inducir FSN (2).

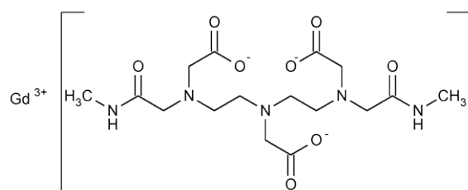
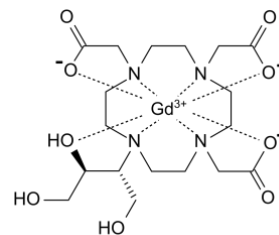


Figura 1: Gadodiamida (Lineal)



Gadoteridol (Macrocíclico)

## Clasificación

Con base en la posibilidad de desarrollar fibrosis nefrogénica sistémica posterior a la exposición a MCBG, el American College of Radiology (ACR), elaboró la siguiente clasificación en 3 grupos (3) (Tabla 1):

**Grupo I:** Incluye aquellos MCBG asociados con el mayor número de casos de FSN.

**Grupo II:** Incluye aquellos MCBG con pocos casos sin factores de confusión, si es que hay alguno, de FSN.

**Grupo III:** Incluye aquellos MCBG para los cuales los datos siguen siendo limitados con respecto al riesgo de FSN, pero para los cuales se han informado pocos casos, si es que hay alguno, de FSN sin factores de confusión.

Nombre Químico	Nombre Comercial	Ligando	Carga	Distribución	Vía de Eliminación	Unión de Proteínas	FSN
<b>Grupo I</b>		<b>Mayor Número de casos</b>					
Gadodiamida	Omniscan	Lineal	No iónico	Extracelular	Renal	No	Si
Gadopentetato dimeglumina	Magnevist	Lineal	Iónico	Extracelular	Renal	No	SI
Gadoversetamida	Optimark	Lineal	No iónico	Extracelular	Renal	No	Si
<b>Grupo II</b>		<b>Pocos o Ningún Caso</b>					
Gadobenato Dimeglumina	Multihance	Lineal	Iónico	Extracelular	Renal 97% Biliar 3 %	<5 %	Si

Gadobutrol	Gadovist	Macro-cíclico	No iónico	Extracelular	Renal	No	No
Gadoterato Meglumina	Dotarem	Macro-cíclico	iónico	Extracelular	Renal	No	No
Gadoteridol	Prohance	Macro-cíclico	No iónico	Extracelular	Renal	No	No
Grupo III Administraciones limitadas							
Gadofosveset trisódico	Ablavar	Lineal	iónico	Vasos sanguíneos	Renal 91% Biliar 9%	>85%	No
Gadoxetato disódico	Eovist	Lineal	iónico	Hepatocelular	Renal 50 % Biliar 50%	<15%	No

**Tabla 1.** Modificado ACR Manual on Contrast Media, ACR Committee on Drugs and Contrast media. 2021.

## Fibrosis Nefrogénica Sistémica

### Historia

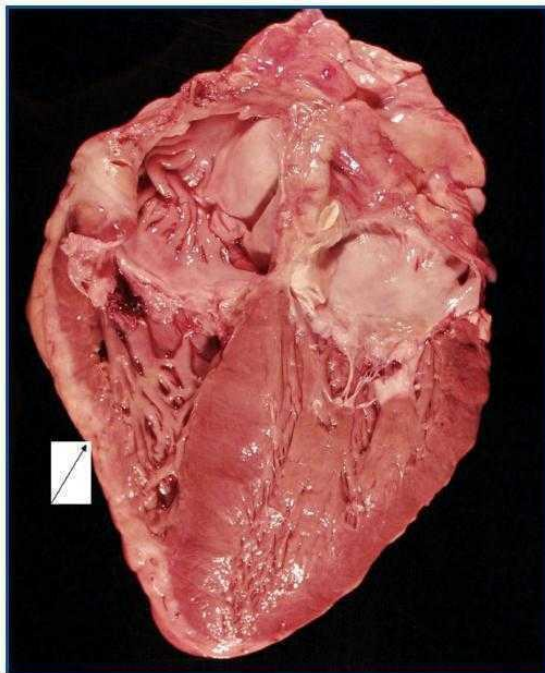
Cowper SE et al, en el año 2000 realizaron la primera descripción de esta entidad y la denominaron “Dermopatía fibrosante nefrogénica”, ya que se consideraba propia de pacientes en terapia de reemplazo renal (diálisis) y su compromiso era exclusivo de la piel (Scleromyxedema-like) (4). Posteriormente se describieron casos en pacientes sin terapia de reemplazo renal, por lo que se determinó que la condición subyacente, era la presencia de enfermedad renal (5).

La primera autopsia de un paciente con FSN en el año 2005, demostró además del compromiso cutáneo, fibrosis esofágica, diafragmática y del psoas, con lo que se redefinía esta entidad como un trastorno sistémico y se adoptó el nombre de Fibrosis Sistémica Nefrogénica (6).

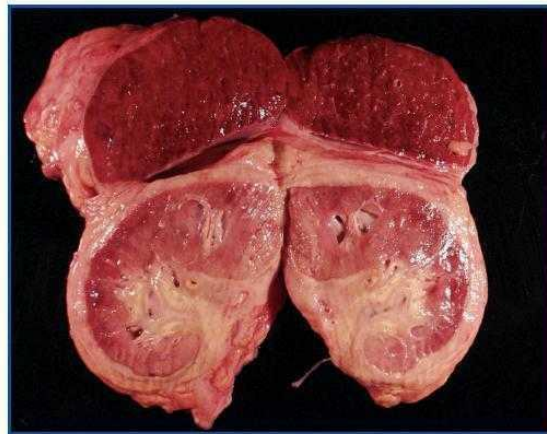
Finalmente, En el año 2006 se demostró la relación entre el uso de gadodiamida y el desarrollo de FSN, evidenciando así el agente etiológico de esta entidad clínico patológica (7). Lo que llevo a la FDA (Food Drug Administration) a lanzar en diciembre del 2006 la advertencia del riesgo potencial a presentarse FSN en paciente con moderada ERC expuestos a Gd. ([http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium\\_agents.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm)).

## Definición

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es un trastorno fibrosante que ocurre predominantemente en pacientes cuya tasa estimada de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o que están en diálisis. Existen tres hallazgos definitorios de la FSN: Engrosamiento y endurecimiento de la piel de predominio en las extremidades y el tronco, Compromiso de estructuras profundas como fascia, músculo y visceral (Figura 2); Finalmente, Expansión marcada y fibrosis de la dermis en asociación con fibrocitos CD34+ (8).



A. Afectación fibrótica en coraza a nivel cardíaco (flecha).



B. Se aprecia, banda fibrótica, a modo de coraza perirrenal y periesplénica.

**Figura 2.** Tomado de Rodríguez et al. (9)

## Fisiopatología

La estimulación de los fibroblastos, con el subsecuente incremento en la formación y depósito de material fibroso, junto, con una disminución en su degradación, son los fenómenos fundamentales como sustratos fisiopatológicos de la FSN. El gadolinio liberado del complejo Gd-quelato, a través del proceso de transmetalación (Figura 2), donde es intercambiado por metales endógenos como el  $Zn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ , interactúa libremente con los tejidos, Induciendo la liberación de citoquinas que estimulan a los macrófagos de la piel través de vías como MAPK/ERK y NF- $\kappa$ B, de igual forma que, el complejo Gd-quelato estimula los monocitos de la sangre periférica (PBMC). Los estudios in vitro han mostrado elevaciones significativas en las citocinas pro inflamatorias como interleucinas IL-4, IL-6, IL-13, interferón-gamma (IFN-gamma), TGF- $\beta$ , factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) cuando los PBMC incubados se exponen a diversas concentraciones de Gd. Estas citoquinas pueden atraer y/o activar fibrocitos circulantes derivados de la medula ósea que expresan CD34 y procólgeno-1, fibroblastos residentes, células progenitoras endoteliales y precursores mesenquimatosos. De igual forma, se incrementa la diferenciación de monocitos de sangre periférica en fibrocitos. Todos estos fenómenos se traducen en un efecto proliferativo sobre los fibroblastos, a través de vías de señalización intracelular tipo MAPK y Fosfatil-inositol- 3 quinasa (PI-3K). Finalmente, el TFG-B, También atrae fibrocitos derivados de la medula ósea, promueve su diferenciación en miofibroblastos, aumenta la síntesis de colágeno y proteoglicanos; además previene la degradación de la matriz extracelular al aumentar el TIMP-1 y el inhibidor del activador del plasminógeno (Figura 4) (10).

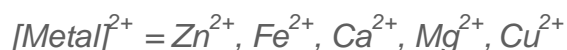
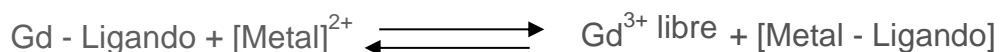


Figura 3.

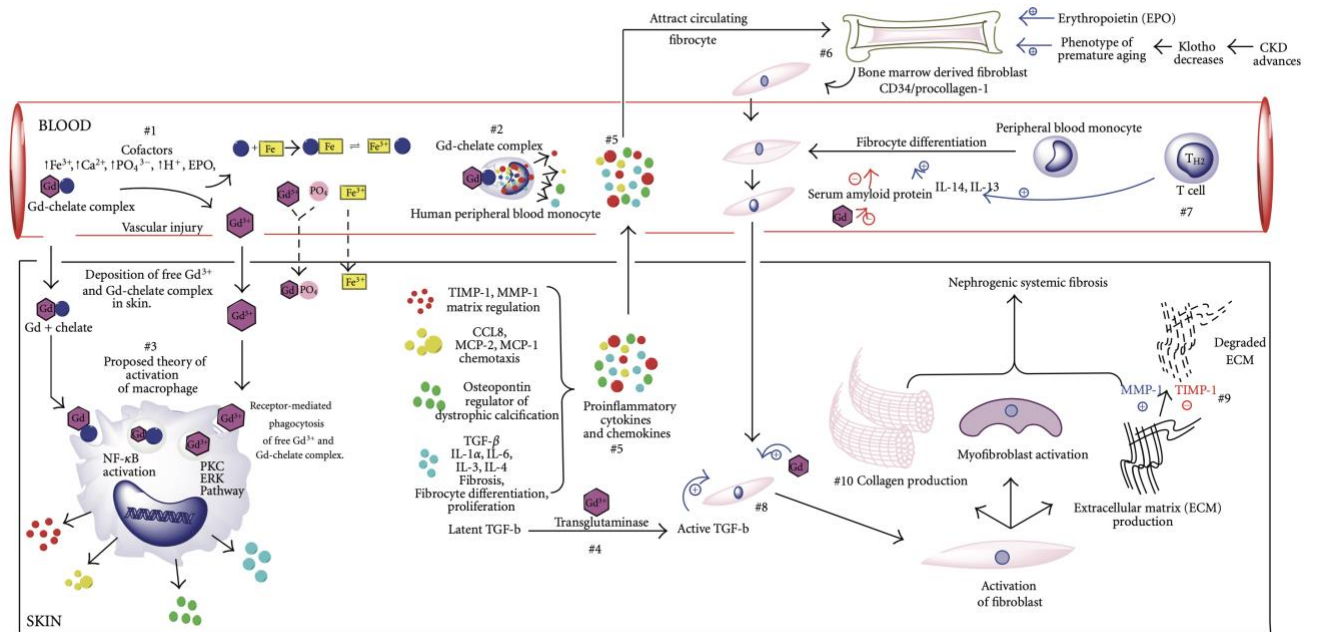


Figura 4. Tomado de C Tushar et al (10).

## Depósitos Intracraneal de Gadolinio

La exposición intravenosa a MCBG desencadena depósitos en el tejido neuronal, en el contexto de una función renal relativamente normal. Los depósitos se han evidenciado en el núcleo dentado y el globus pallidus en imágenes ponderadas en T1 no mejoradas, y podrían ser consecuencia de administraciones anteriores de MCBG. Estos hallazgos confirman la presencia de forma prolongada del gadolinio en el sistema nervioso, sin que hasta la fecha se tenga certeza sobre la connotación que puedan tener estos sobre la salud humana (11).



## **Epidemiología y factores de riesgo**

La condición subyacente fundamental para el desarrollo de la FSN es la reducción de la TFG, Especialmente en casos de enfermedad renal crónica avanzada con un OR 26,7 (IC 95% 10,27– 69,24); Igualmente, el riesgo es significativamente mayor con el uso de MCBG de tipo lineal no iónicos. El conocimiento de este último aspecto, ha cambiado de forma drástica la frecuencia de presentación de nuevos casos de FSN. En un registro de 639 biopsias confirmatorias de la enfermedad, solo siete fueron reportadas posterior a la exposición a MCBG después de 2008, evidenciando el impacto que la limitación del uso de los medios pertenecientes al grupo I de la ACR (12).

No existe predilección por sexo, raza, edad, etiología o duración de la enfermedad renal, Tampoco por el tiempo que el paciente se encuentra en diálisis, más común en la diálisis peritoneal con respecto hemodiálisis.

Algunos factores referenciados como asociados a un mayor riesgo de desarrollar FSN incluyen condiciones pro-inflamatorias como la Manipulación vascular, eventos tromboticos o estados pro-coagulantes, presencia de edema, infección, enfermedad hepática, hepatitis C crónica y trasplante hepático. Otras condiciones bioquímicas incluyen medicamentos (Ej. eritropoyetina), Hipotiroidismo, Acidosis, Sobrecarga de Hierro, calcio y fosfatos (13).

## **Criterios diagnósticos**

La FSN Constituye una entidad patológica con un componente clínico e histológico claramente definido. Partiendo de este concepto, Girardi et al. (14), Elaboraron un sistema de puntuación diagnóstica con base en los hallazgos del examen físico y del estudio histopatológico, que permite calificar a cada paciente como consistente, Sugestivo o excluyente, de cursar con FSN (Tabla 2) (Figura 5,6).

Características Clínicas		Puntuación	Puntuación Asignada
Criterios Mayores	Placas	3 Puntos para (1) criterio Mayor	
	Contracturas Articulares	4 Puntos más de (1)) Mayor	
	“Adoquines”		
	Induración/peau d'orange		
Criterios Menores	Arrugamiento/Banda Lineal	1 Punto por (1) criterio menor	
	Placas	2 Puntos por (2 o más) criterios Menores	
	Pápulas		
	Placas esclerales (<45 años)		
Puntuación Clínica total:			
Características Histológicas		Puntuación	Puntuación Asignada
Aumento de celularidad dérmica		1	
Células CD34+ (Travía)		1	
Paquetes de colágeno		1	
Fibras elásticas Conservadas		-1	
Compromiso Septal		1	
Metaplasia Ósea		3	
Puntuación Histológica Total:			

Tabla 2



**A.** *Patron placas*



**B.** *Patron Empedrado*



**C.** *Contracturas articulares*



**D.** *Induración marcada*



**E.** *Induración marcada*



**F.** *Piel de Naranja*



**G.** *Pápulas*



**H.** *Bandas Lineales*



**I.** *Patron arrugado*

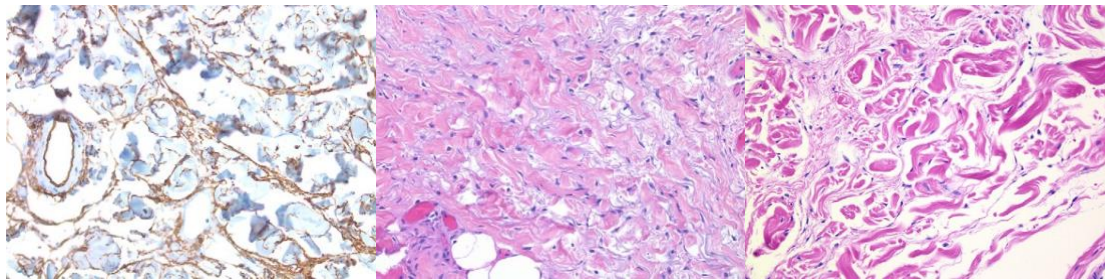


*J. Placas esclerales*

*K. Placas superficiales*

*L. Patron arrugado*

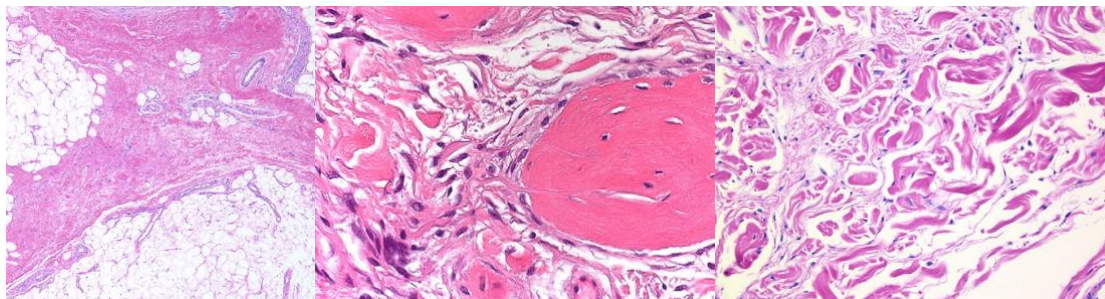
**Figura 5. Criterios clínicos**



Celulas CD34 + 1

Celularidad +1

Cambios fibra colageno +1



Compromiso septal +1

Metaplasia Osea +3

Preservación fibras elásticas -1

**Figura 6. Criterios Histológicos**

## **Diagnostico Diferencial**

Teniendo en cuenta sus características clínicas y sus características patológicas, Pueden considerarse los siguientes diagnósticos diferenciales:

**Clínicos:** Escleromixedema Lipodermartoesclerosis, Fascitis eosinofílica, Escleroderma, Escleroderma diabeticorum, Porfiria cutánea tarda, Enfermedad injerto Vs Huésped, Esclerosis digital diabética, Prurito renal/Neuropatía, Amiloidosis por  $B_2$  microglobulina, Distrofia facial congénita.

**Histológico:** Escleromixedema, Morfea/Escleroderma, Fascitis eosinofílica, Escleroderma, Síndrome mialgia-Eosinofilia, Lipodermartoesclerosis, Dermatofibrosarcoma protuberano, Distrofia facial congénita, Paniculitis septal, Pseudoxantoma elástico, Calcifilaxis

## Tratamiento

Son múltiples las estrategias terapéuticas que se han evaluado en procura de impactar la FSN, sin embargo, en la actualidad no existe alguna que haya demostrado ser efectiva. Dentro de estas podemos mencionar: Fotoforesis extracorpórea, Tiosulfato de sodio, Pentoxifilina, Glucocorticoides; Imatinib, Plasmaféresis, Hemoperfusión, Inmunoglobulina intravenosa, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Talidomida, Interferón alfa intralesional, Calcipotrieno, Psoraleno, Alefacet, derivados de hidroxipiridona, deferoxamina, entre otras (15). La única medida que ha demostrado cambiar de forma concluyente el horizonte clínico del FSN, es la optimización de la función renal posterior a la aplicación del MCBG a través del trasplante o de su recuperación en los casos de injuria renal aguda (IRA). Por otra parte, la terapia física y ocupacional, puede coadyuvar en la reducción de la limitación en la motricidad de estos pacientes (16).

## Pronostico

El pronóstico del paciente que cursa con FSN es sombrío: La limitación del movimiento se presenta en el 70,8% de los casos. Durante el seguimiento de 341 pacientes, 12 se curaron y 72 mejoraron parcialmente, Entre estos 84 pacientes notificados como curados o mejorados, 34 pacientes lo hicieron después de la restauración de la función renal. Cuatro muertes se atribuyeron a la NSF (17).

## Requerimiento de Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe)

Es importante recalcar el hecho de que los valores absolutos de creatinina no deben ser referentes para la toma de decisiones en relación al uso de MCBG, Esta es necesaria para el cálculo de la Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). No todos los pacientes requieren el cálculo de la TFGe previo al estudio contrastado con MCBG, la necesidad de esta depende de aspectos relacionados con el paciente y el entorno en que se realiza la RMN (Tabla 3):

Condición del paciente	Requerimiento TFGe
Diálisis	No Requiere calculo de TFGe
AKI	No Requiere calculo de TFGe
Hospitalizado	Estimar TFGe dentro de 2 días previos a IRM
Ambulatorio sin TFG previa	No Factores de riesgo: No requiere calculo de TFGe Factores de riesgo: Si TFGe
Ambulatorio con TFG $\geq$ 45 ml/min	No Factores de riesgo y TFG $\geq$ 60 ml/min: No nueva TFGe Factores de riesgo y/o TFGe 45-59 ml/min, TFGe dentro de 6 semanas: No nueva TFGe
Ambulatorio con TFG $\leq$ 44 ml/min	Calculo de TFGe dentro de 2 previos a IRM

Tabla 3. Requerimientos de cálculo de TFG según entorno clínico.

## Prevención

Debido a que la exposición a los MCBG es la condición sine qua non para el desarrollo de la FSN, establecer sin el estudio contrastado con estos medios es estrictamente necesario o no existen estudios imagenológicos alternativos, es el primer interrogante que debemos resolver. Una vez definamos que el estudio con MCBG debe realizarse, La medida preventiva más importante, es evitar el uso de aquellos incluidos en el grupo I, e idealmente utilizar los del grupo II de la clasificación de la ACR.



## Conclusiones

La FSN es un condición clínico patológica con un pronóstico sombrío que se relaciona casi de forma exclusiva con el uso de MCBG del grupo I de la clasificación de la ACR en pacientes con TFGe reducida, los cuales, en la gran mayoría de los países, no se encuentran disponibles en el mercado. Por otra parte, los MCBG del grupo II son seguros y raramente se asocian con casos de FSN. Esta condición fibrosante es muy rara, incluso en paciente con enfermedad renal crónica estadio 4-5, en los cuales el riesgo es de tan solo 0.07% con el uso de MCBG del grupo II.

La TFGe no es necesaria en todos los pacientes y su requerimiento va a estar determinado por condiciones propias del paciente y el entorno clínico en que se realiza la RMN. En la actualidad no existe tratamiento específico para la FSN, Por lo que se hace fundamental que Médicos generales, especialistas y demás profesionales del área de la salud, involucrados en la atención de pacientes expuestos a medios de contraste basados en gadolinio, cuenten con criterios claros, precisos y uniformes, sobre la utilización de esta herramienta diagnóstica.

## Referencias

1. Gibby WA. Basic principles of magnetic resonance imaging, February 2005. *Neurosurgery Clinics of North America* 16(1):1-64.
2. Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, et al. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. *Am J Neuroradiol* 2016 (37):1192–98.
3. ACR Manual on Contrast Media, ACR Committee on Drugs and Contrast media. 2021
4. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxedema-like cutaneous disease in renal dialysis patients. *Lancet* 2000; 356:1000-1.
5. Cowper SE. Nephrogenic Systemic Fibrosis: An Overview. *J Am Coll Radiol* 2008; 5:23 - 28.
6. Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003;139:903-6.
7. Grobner T. Gadolinium a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Apr;21(4):1104-8.
8. Mathur M, Jones JR, Weinreb J. Gadolinium Deposition and Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Radiologist's Primer. *Radiographics*. Jan-Feb 2020;40(1):153-162.
9. Rodríguez Jornet A, Andreu Navarro FJ, Orellano Fernández R, et al. Fibrosis sistémica por gadolinio en insuficiencia renal avanzada. *Nefrología* 2009;29 (4):358-363.
10. C Tushar Kandukurti K, S Silvi, et al. Understanding Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Int J Nephrol*. 2012; 2012: 912189.
11. Smith T, Steven A, Bargert BA. Gadolinium Deposition in Neurology Clinical Practice. *Ochsner J*. 2019 Spring; 19(1): 17–25.



12. Attari H, Cao Y, Elmholt TR, et al. A Systematic Review of 639 Patients with Biopsy-confirmed Nephrogenic Systemic Fibrosis.- *Radiology*. 2019 Aug;292(2):376-386.
13. Wagner B, Drel V, Gorin Y. Pathophysiology of gadolinium-associated systemic fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Jul 1; 311(1): F1–F11.
14. Girardi M, Kay J, Elston DM, LeBoit P, Abu-Alfa A. Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations. *Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1095-1106.e7.
15. Blomqvist L, Nordberg GF, Nurchi VM, Aaseth JO. Gadolinium in Medical Imaging-Usefulness, Toxic Reactions and Possible Countermeasures-A Review. *Biomolecules*. 2022 May 24;12(6):742
16. Leyba K, Wagner B. Gadolinium-based contrast agents: why nephrologists need to be concerned. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Mar;28(2):154-162.
17. Kanal E, Tweedle MF. Residual or Retained Gadolinium: Practical Implications for Radiologists and Our Patients' *Radiology*: Volume 275: Number 3—June 2015.
18. Cowper SE, Su L, Robin H, Bhawan J, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Dermatopathol* 2001;23: 383-93.
19. Ersoy H, Rybicki FJ. Biochemical safety profiles of gadolinium-based extracellular contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Nov;26(5):1190-7.
20. Wahsner J, Gale EM, Rodríguez-Rodríguez A , and Caravan P. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. *Chem Rev*. 2019 January 23; 119(2): 957–1057
21. Weinreb J, Rodby R, Yee J, et al. Use of Intravenous Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology* 2021; 298:28–35
22. Davies J, Siebenhandl-Wolff P, Tranquart F, et al. Gadolinium: pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration *Arch Toxicol*. 2022 Feb;96(2):403-429.

23. Lange S, Mędrzycka-Dąbrowska W, Zorena K, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis as a Complication after Gadolinium-Containing Contrast Agents: A Rapid Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18(6), 3000
24. Do C, DeAgüero J, Brearley A, et al. Gadolinium-Based Contrast Agent Use, Their Safety, and Practice Evolution. *Kidney360* June 2020, 1 (6) 561-568.