

Medios de contraste: determinación de especies de gadolinio por IC-ICP/MS

Pfundstein, Peter¹; Martin, Christian²; Schulz, Wolfgang³; Ruth, Katinka Meike⁴; Wille, Andrea⁴; Moritz, Thomas⁴; Steinbach, Alfred⁴; Flottmann, Dirk¹.

(1) Aalen University, Beethovenstraße 1, D-73430 Aalen, Alemania.

(2) Leibniz Center for Tropical Marine Ecology (ZMT), D-28359 Bremen, Alemania.

(3) Zweckverband Landeswasserversorgung, Betriebs- und Forschungslaboratorium, D-89129 Langenau, Alemania.

(4) Metrohm International Headquarters, Ionenstrasse, CH-9101 Herisau, Suiza.

En este artículo se observa hasta dónde y en qué relación las plantas de tratamiento de agua liberan el tóxico gadolinio, mediante el proceso de floculación por hierro. El gadolinio proviene de los quelatos utilizados en la IRM (obtención de imágenes por resonancia magnética, o MRI = magnetic resonance imaging) como medios de contraste. La especiación del gadolinio se realiza por la cromatografía iónica en serie con la espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (IC-ICP/MS).

El uso de agentes o medios de contraste en el diagnóstico no invasivo provee una imagen específica y muy detallada de los órganos, y hace posible diferenciar entre tejidos sanos y enfermos. Mientras que los medios de contraste radiológicos (RCA = radiocontrast agents) cambian la absorción de los rayos X del órgano radiografiado en relación con el tejido circunvecino, los agentes contrastantes para la IRM se basan en el uso de campos magnéticos causados por partículas elementales cargadas, tales como protones y electrones. En comparación con las imágenes tradicionales por rayos X, la IRM no utiliza una radiación ionizante. La IRM se basa en los mismos principios que la espectroscopia RMN (resonancia magnética nuclear; NMR = nuclear magnetic resonance), y por eso se aprovecha de las ventajas de la absorción y emisión de la energía en el rango de la radiofrecuencia.

El núcleo de átomo de hidrógeno, el protón, es de particular importancia en la IRM debido a las diferencias del momento magnético causado por el momento angular intrínseco (espín) y la frecuencia con la cual ocurre en agua, lípidos o proteínas en el organismo. Un pulso breve de una radiofrecuencia alta cambia la orientación del espín de las partículas. Después de apagar la señal, las partículas disipan la energía previamente absorbida, y vuelven al estado inicial. Este fenómeno se denomina relajación. Las señales emitidas son registradas mediante bobinas, que funcionan como sensores muy sensibles, y se presentan gráficamente en forma de cortes y de alto contraste.

Los medios de contraste paramagnéticos, que tienen electrones impares en la capa exterior, y por ende un momento

magnético, se utilizan para mejorar las imágenes. Los electrones afectan a los protones, ya que ellos tienen un momento magnético 657 veces más fuerte que los protones. Como consecuencia, la densidad de protones en el tejido es afectada directa e indirectamente; el campo magnético local es cambiado por la interacción entre el espín del electrón del agente de contraste y los núcleos de hidrógeno circunvecinos.

Aparte de los elementos paramagnéticos manganeso e hierro, el lantánido gadolinio, con sus siete electrones sin pareja en la capa exterior de electrones, es uno de los metales más frecuentemente utilizados como medio de contraste en la IRM. Sin embargo, debido a su toxicidad intrínseca, el gadolinio no puede ser utilizado en su estado de ion libre (Gd^{3+}), sino solamente en forma de un complejo quelato y soluble en agua (véase Figura 1). En particular, se ha comprobado que los derivados del ácido dietileno triamino pentaacético (DTPA) son exitosos como medio de contraste para realzar las imágenes de la IRM. Hoy por hoy, uno de cada dos procedimientos IRM se optimiza por medio de contrastes.

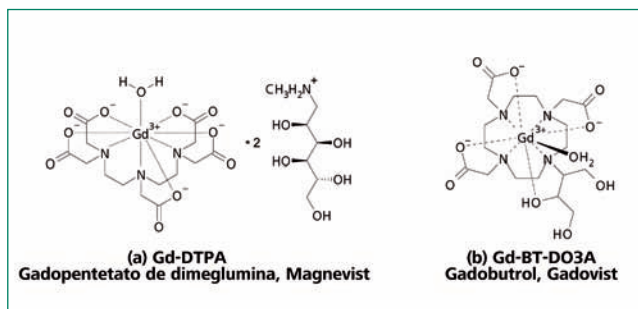


Figura 1. Estructura química de dos quelatos de gadolinio típicamente utilizados en la IRM a) Magnevist con ligandos lineares y b) Gadovist con ligandos macrocíclicos de poliamino policarboxilato.

Los medios de contraste de gadolinio, que suelen administrarse por inyección intravenosa, se caracterizan por su estabilidad sobresaliente tanto *in vivo* como *in vitro*. Con un tiempo medio de permanencia en el cuerpo de unas dos horas, son separados por el riñón y excretados sin alteración por la vía urinaria, y de esa forma son transferidos posteriormente al agua residual. Se realiza una floculación con sales de Fe^{3+} o Al^{3+} en las plantas de tratamiento de agua residuales para intensificar la precipitación del material disuelto y coloidal. Los iones metálicos trivalentes añadidos compiten con el Gd^{3+} por los ligandos orgánicos. Según la estabilidad termodinámica del complejo, la adición de las sales metálicas trivalentes produce una recomplejación (transmetalación) en el medio de contraste y por eso la floculación libera los iones tóxicos Gd^{3+} [1, 2]. En la Figura 2 se muestra el intercambio de metales en el quelato de gadolinio Magnevist, que se realiza como parte de la floculación por hierro.

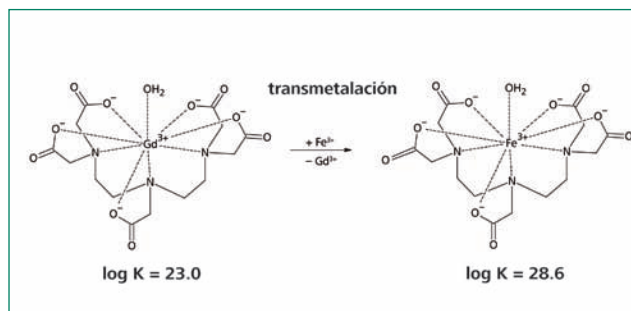


Figura 2. Sustitución del gadolinio en el Magnevist por adición del Fe^{3+} . Las constantes de la estabilidad termodinámica se indican debajo de cada complejo [3].

Utilizando la cromatografía iónica (IC) seguida por la espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP/MS), este estudio hace hincapié en la medida en que se liberan los iones tóxicos del Gd^{3+} , debido a la floculación por Fe^{3+} realizada durante el tratamiento de aguas residuales. Se investiga el impacto de la floculación, en escala de bancada, en soluciones acuosas con los compuestos modelo Gadovist y Magnevist.

Experimental

La IC-ICP/MS permite diferenciar entre los diferentes estados de oxidación de iones metálicos (especiación) y entre iones libres y enlazados. Con estas habilidades se pueden determinar los efectos de la adición de Fe^{3+} en la estabilidad de los quelatos de gadolinio. La especiación de los medios de contraste fue realizada con una columna Metrosep A Supp 3 - 250/4.6, mientras que el análisis de la sustitución de iones de Gd^{3+} fue realizado con una columna de separación de cationes Nucleosil 5 SA - 125/4.0 utilizando como eluyente ácido 2-hidroxiisobutírico, ya que el acoplamiento en línea del IC con el ICP/MS ha sido dificultado por el alto contenido de materia orgánica del eluyente, la cual ha formado depósitos de carbono en los orificios de los conos de muestra y skimmer. En un primer acercamiento fueron mezcladas las fracciones del IC (4,5 mL) con ácido nítrico concentrado (2,5 mL) antes de inyectarlas al ICP/MS. La acidificación previa ha facilitado la oxidación de los compuestos orgánicos y la combustión en el plasma del ICP.

Las soluciones acuosas del Gadovist y Magnevist con concentraciones de gadolinio de 1 mg/L simularon el medio de contraste. Las concentraciones del Fe^{3+} de 5, 10 y 20 mg/L fueron utilizadas para investigar la estabilidad de los medios de contraste de gadolinio.

El analizador IC-ICP/MS utilizado fue un 850 Professional IC (Metrohm) y un VG PQ ExCell ICP-MS (Thermo Scientific). Los parámetros analíticos del ICP/MS se muestran en la Tabla 1, y los parámetros relevantes del IC se detallan en los cromatogramas relevantes en las Figuras 3 y 4.

Tabla 1. Parámetros analíticos del ICP/MS.

Modo: Sin gas
Potencia: 1.200 W
Nebulizador: Concéntrico
Flujo: 1 mL/minuto
Gas del plasma: Ar, 13 L/minuto
Flujos: Gas auxiliar: Ar, 1 L/minuto
Gas del nebulizador: Ar, 1 L/minuto
Gas del plasma: Ar, 13 L/minuto
Gas auxiliar: Ar, 1 L/minuto
Gas del nebulizador: Ar 1 L/minuto
Detección: ¹⁵⁶ Gd, ¹⁵⁸ Gd, ¹⁶⁰ Gd

Resultados

El análisis por IC-ICP/MS, con la columna de intercambio aniónico (Metrosep A Supp 3 - 250/4.6), genera dos picos bien separados para Gadovist y Magnevist. Por ser un compuesto polar sin carga eléctrica, el Gadovist eluye después de unos pocos minutos, mientras que el Magnevist es retenido con mayor fuerza debido a que posee una carga doblemente negativa, por lo que eluye mucho más tarde (véase Figura 3).

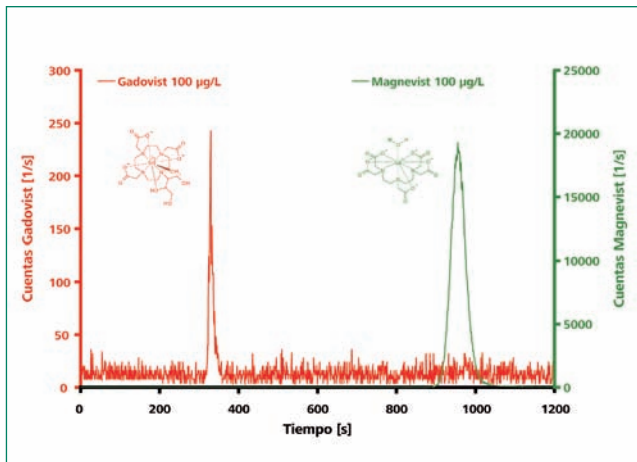


Figura 3. Cromatograma IC-ICP/MS del Gadovist polar y eléctricamente neutral, y el Magnevist iónico (ambos 100 µg/L). La separación de los quelatos intactos fue realizada con un Metrosep A Supp 3 - 250/4.6. Eluyente 6,8 mmol/L NaHCO₃, 7,2 mmol/L N₂CO₃, 1,0 mL/minuto, temperatura de la columna: 25 °C, volumen de la muestra: 100 µL.

Las concentraciones de los iones Fe³⁺ y Gd³⁺ están en competencia por los ligandos poliamino policarboxilato, y por eso el grado de la transmetalación se puede determinar utilizando la columna de separación cationes Nucleosil. La separación completa por cromatografía iónica fue realizada por fraccionamiento. Para este fin se ha añadido Fe³⁺ a una solución Gadovist (concentración de Gd de 1 mg/L) hasta obtener una concentración final de

5 mg/L. Para el Gd³⁺ liberado, se muestra el perfil de concentraciones en la Figura 4. El Gadovist, siendo un complejo eléctricamente neutral, eluye con el pico del solvente y por eso, se lo encuentra en una fracción de elusión rápida. Por lo general esto implica, que un acoplamiento en línea de IC-ICP/MS permitiría separar entre quelatos y cationes del metal libre.

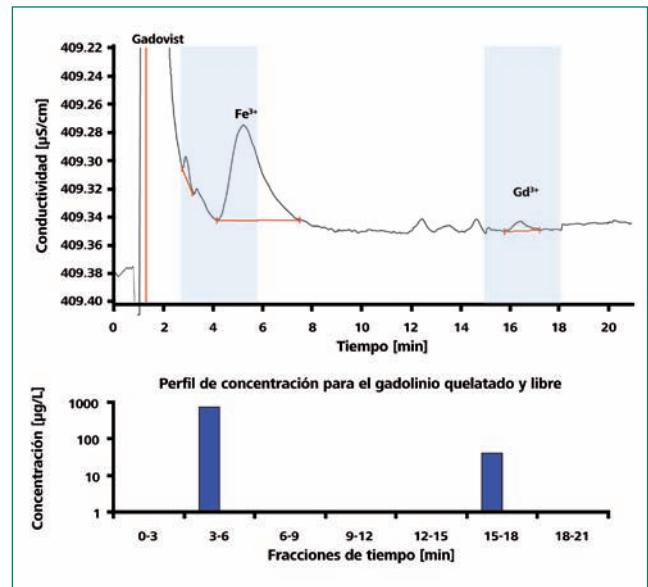


Figura 4. Perfiles de concentraciones para las especies del gadolinio quelatado y libre y del Fe³⁺ en una muestra de Gadovist a la cual se ha añadido Fe³⁺ hasta una concentración final de 5 mg/L. Condiciones: Columna Nucleosil 5 SA - 125/4.0, eluyente 10 mmol/L ácido 2-hidroxiisobutírico, 2 mmol/L etilendiamina, 1.5 mL/minuto; temperatura de la columna: 30 °C, volumen de la muestra: 100 µL.

La Figura 5 muestra la sustitución del gadolinio con un aumento de la concentración de Fe³⁺ para los dos medios de contraste IRM Gadovist y Magnevist. Este efecto es más pronunciado para el Magnevist.

Debido a la estabilidad termodinámica mayor del complejo DTPA con hierro (III), (log K = 28,6 [3]), el Magnevist (log K = 23,0 [3]) puede ser recomplejado hasta aproximadamente un 80% con concentraciones de Fe³⁺ de solo 5 mg/L. Con una concentración de Fe³⁺ de 20 mg/L, más del 90% está presente en forma de un complejo de quelato de hierro. En cambio, menos de 10% de los iones de Gd³⁺ son liberados del Gadovist - aun con un suministro superior de Fe³⁺. La corona del ligando ácido poliamino policarboxílico, similar al éter, circundando de forma esférica al gadolinio, y blindándolo eficientemente en el Gadovist contra el ion competitivo Fe³⁺. Por eso la transmetalación es inhibida mayoritariamente.

En comparación, los ligandos lineales del DTPA del Magnevist solo proveen un blindaje débil del átomo central, de forma que el gadolinio es sustituido en gran medida por hierro, formando un complejo más estable con hierro (III) [4].

control de aguas

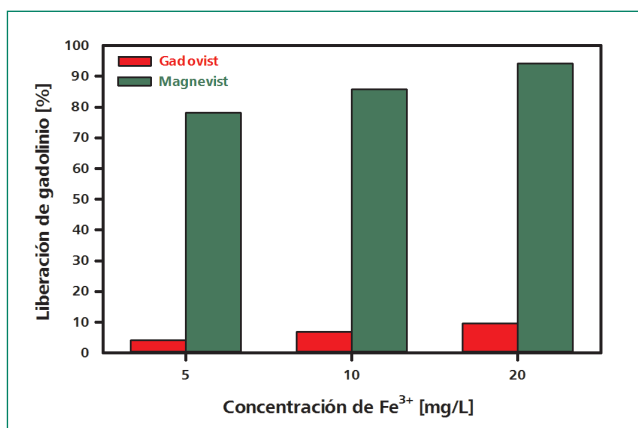


Figura 5. Sustitución del gadolinio determinado de Gadovist y Magnevist en función de la concentración final del Fe³⁺.

Conclusión

La combinación de la cromatografía iónica (IC) y la espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (IC-ICP/MS) provee un análisis rápido, fiable y sensible de las especies libres y queladas de gadolinio en agua residual. La determinación por IC-ICP/MS es un procedimiento sin preparación de muestras costosas y provee informaciones importantes sobre el suministro, degradación y destino de los medios de contraste en el agua residual. Este método es también claramente apto para determinar compuestos que contienen gadolinio en matrices biológicas tales como orina o sangre.

Referencias

- [1] J. Künemeyer, L. Terborg, B. Meermann, C. Brauckmann, I. Möller, A. Scheffer, and U. Karst, Speciation analysis of gadolinium chelates in hospital effluents and wastewater treatment plant sewage by a novel HILIC/ICP-MS method, *Environ. Sci. Technol.* 43, 2884-2890 (2009).
- [2] K. Kümmerer (ed.), *Pharmaceuticals in the environment - sources, fate, effects, and risks*, Springer Verlag, Berlin, 3^a ed. (2008), 521 pp.
- [3] J. Künemeyer, L. Terborg, S. Nowak, L. Telgmann, F. Tokmak, B.K. Krämer, A. Günsel, G.A. Wiesmüller, J. Waldeck, C. Bremer, and U. Karst, Analysis of the contrast agent Magnevist and its transmetalation products in blood plasma by capillary electrophoresis/electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry, *Anal. Chem.* 81, 3600-3607 (2009).
- [4] A. Bianchi, L. Calabi, F. Corana, S. Fontana, P. Losi, A. Maiocchi, L. Paleari, and B. Valtancoli, Thermodynamic and structural properties of Gd(III) complexes with polyamino-polycarboxylic ligands: basic compounds for the development of MRI contrast agents, *Coordination Chemistry Reviews* 204, 309-393 (2000).