

UroImAgen

Tratado de **Urología** en Imágenes

Reservados todos los derechos de los propietarios del copyright.

Prohibida la reproducción total o parcial de cualquiera de los contenidos de la obra.

© **Editores: Ángel Villar-Martín, Jesús Moreno Sierra, Jesús Salinas Casado**

© Los autores

© Editorial: LOKI & DIMAS

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos de los autores. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Almirall, por lo que no asume ninguna responsabilidad sobre la inclusión de los mismos en esta publicación.

ISBN: 978-84-940671-7-4

Depósito legal: M-24989-2013

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti

ALERGIA A LOS MEDIOS DE CONTRASTE UTILIZADOS EN LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN UROLOGÍA

INTRODUCCIÓN.....	3
CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS CONTRASTES	4
REACCIONES ADVERSAS.....	5
CONCLUSIONES.....	10
RESUMEN.....	11
BIBLIOGRAFÍA.....	12

ALERGIA A LOS MEDIOS DE CONTRASTE UTILIZADOS EN LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN UROLOGÍA

Javier Domínguez Ortega⁽¹⁾, Beatriz Rodríguez Jiménez⁽¹⁾, Ignacio Alonso García⁽²⁾, María Mercedes Butrón Vila⁽³⁾, Cristina Kindelán Recarte⁽¹⁾, Rafael Morales Ruiz⁽¹⁾.

(1) Unidad de Alergología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

(2) Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

(3) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Cada año se administran en el mundo más de 60 millones de dosis de diferentes medios de contraste¹. En la mayoría de los casos, se hace por vía intravenosa, pero también por otras vías como la intratecal, la intraarterial o intraabdominalmente.

En urología, su uso es frecuente, empleándose tanto en técnicas radiológicas, como la radiografía simple, la urografía o la Tomografía Axial Computerizada (TAC), como en Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y en ecografía. Los contrastes más utilizados son todos modificaciones químicas a partir de un anillo bencénico triyodado en posiciones 2, 4 y 6. En la RMN se emplean sustancias magnéticas como el gadolinio o complejos de hierro, que intensifican las imágenes obtenidas por la absorción de ondas de radio por los núcleos

atómicos. El sulfato de bario también se utiliza como medio de contraste, si bien, al tratarse de una sal inorgánica, las reacciones adversas son infrecuentes.

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS CONTRASTES

El yodo posee tres características que facilitan su utilización como medio de contraste:

- Alta densidad.
- Unión firme a la molécula de benceno.
- Baja toxicidad.

Además, para cada contraste, su mayor o menor viscosidad lo hará más o menos fácil de administrar, pero esto no parece relacionarse con mayores efectos adversos².

Son más osmolares que los fluidos corporales (sangre o líquido cerebro-espinal). Este hecho y su ionicidad, es decir, la facilidad que tiene una molécula en dilución de dissociarse en su catión, positivamente cargado, y su anión, negativamente cargado, y, por tanto, aumentar la osmolaridad al hacerlo el número de moléculas por kilogramo de agua, permite clasificarlos en **(Tabla 1)**:

1. Contrastes de alta osmolaridad. Presentan una osmolaridad entre 5 y 8 veces la del plasma. Los agentes iónicos suelen pertenecer a este grupo. Su incidencia de reacciones adversas leves a moderadas es mayor (entre el 6 y el 8%).
2. Contrastes de baja osmolaridad. Presentan una osmolaridad entre 2 y 3 veces superior a la plasmática. Incluso, se utilizan cada vez más frecuentemente contrastes isoosmolares. Los agentes no iónicos tienden a ser menos osmolares.

TABLA 1. Clasificación de los principales contrastes

CONTRASTES DE ALTA OSMOLARIDAD	CONTRASTES DE BAJA OSMOLARIDAD
Amidotriozato	Iopamidol
Diatrizoato	Iohexol
Iotalamato	Ioversol
Iodamida	Iodixanol
Ácido iopanómico	Iopromida (monoméricos)
	Ioxagato (dimérico)

REACCIONES ADVERSAS

Como cualquier otro fármaco, la administración de un contraste radiológico no está exenta del riesgo de aparición de reacciones adversas. Según la Sociedad Europea de Alergología e Inmunología Clínica, las reacciones se clasifican en:

- Reacciones de hipersensibilidad (alérgicas y no alérgicas)³.
- Reacciones tóxicas: como la neuropatía, la afectación renal o el efecto tóxico directo, si se produce una extravasación.
- Una tercera categoría en la que se incluirían reacciones no relacionadas directamente con el contraste.

Nos centraremos en aquellas que pertenecen al primer grupo.

Las reacciones de hipersensibilidad, a su vez, pueden ser inmediatas, las que ocurren en un tiempo inferior a una hora desde la administración del contraste, y reacciones tardías, cuando aparecen más tarde⁴.

El 70% de las inmediatas se producen en los primeros 5 minutos desde la administración del fármaco. En cualquier caso, son infrecuentes, oscilando del 3,8 al 12,7%, para contrastes de alta osmolaridad y, del 0,7 al 3%, para los de baja osmolaridad, si nos ceñimos a reacciones leves o moderadas. La incidencia de reacciones adversas inmediatas severas es claramente menor, situándose entre el 0,1 y el 0,4% para los contrastes iónicos y no superando el 0-0,4% para los no iónicos⁵. La tasa de mortalidad se ha establecido en el 1/100.000 administraciones⁶, aunque representa un serio problema si extrapolamos esta tasa a un global de 60 millones de tratamientos/año. La presentación clínica de las reacciones de hipersensibilidad inmediata varía desde las formas leves, como el prurito o la urticaria leve, más frecuentes, hasta la aparición de cuadros con afectación cardiovascular, disnea y anafilaxia, en sus distintos grados.

En el caso de reacciones de hipersensibilidad retardada, la incidencia oscila entre el 1 y el 3%⁷, con cuadros clínicos que varían desde el exantema micropapular (en más del 50% de los casos) a las formas de afectación cutánea severa, como el síndrome de Stevens-Johnson⁸ o la necrólisis tóxica epidérmica^{9,10}, si bien, estas últimas, son de presentación infrecuente.

Aunque no existe ninguna contraindicación absoluta para administrar contraste en una técnica diagnóstica de imagen, a través de diferentes estudios epidemiológicos, se han definido algunos factores de riesgo para presentar una reacción de hipersensibilidad asociada al uso de un contraste yodado. El más importante es haber presentado una reacción previa, que incrementa 5 veces el riesgo de volver a presentar una reacción con el mismo contraste o con uno similar³. Ese riesgo de reacciones recurrentes, se reduce al 5% si se trata de un contraste no iónico³. En niños, la incidencia de reacciones adversas es muy baja¹¹ y también lo es en pacientes mayores de 50 años, si bien, en este grupo de edad, las reacciones tienden a ser más graves. El padecer asma bronquial severa aumenta 10 veces la posibilidad de presentar una reacción adversa con un contraste de alta osmolaridad y 6 veces con uno de baja osmolaridad¹². La administración de contraste puede agravar enfermedades cardíacas previas como la cardiopatía isquémica y las arritmias, el feocromocitoma y enfermedades

con afectación renal (en general, un valor de creatinina sérica mayor de 2 mg/dl, incrementa el riesgo de daño renal por administración de contraste)¹³. Otros factores de riesgo para presentar reacciones graves son: la mastocitosis sistémica, las enfermedades autoinmunes y el tratamiento con interleukina-2 en el cáncer (aumenta el riesgo de reacción tardía).

Los AINEs favorecen el daño renal inducido por los contrastes y los beta-bloqueantes pueden interferir en el tratamiento con adrenalina en las reacciones inmediatas por hipersensibilidad¹⁴. La administración de pequeñas cantidades de yodo con los contrastes, favorecen la aparición de crisis tirotóxicas en pacientes con patología tiroidea autoinmune como la enfermedad de Graves-Basedow¹⁵. Cuando sea posible, el uso de contrastes debe evitarse en mujeres embarazadas (*in vitro* se describieron algunos efectos mutagénicos y, puesto que cruzan la barrera placentaria, pueden provocar hipotiroidismo fetal transitorio)¹⁶. En caso de ser imprescindible la utilización en mujeres gestantes, se recomiendan los no iónicos de baja osmolaridad¹⁷.

La mayoría de las reacciones adversas de hipersensibilidad inmediata asociadas a la utilización de contrastes, son impredecibles y no dependen de la dosis administrada. Al menos, en una parte de todas ellas, se implica un mecanismo de liberación de histamina a partir de basófilos en sangre y mastocitos tisulares. Otros mediadores, como serotonina, prostaglandinas, leucotrienos, adenosina o bradiquinina, también juegan un papel importante. La degranulación celular podría responder a un mecanismo IgE mediado, a la activación del complemento o, incluso, directamente relacionarse con un efecto tóxico por la propia osmolaridad de la dilución y la estructura química del contraste empleado. En la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad no inmediatas, se ha descrito un mecanismo alérgico tipo IV, de hipersensibilidad retardada, mediado por la inmunidad celular linfocito T dependiente.

La historia clínica es fundamental en el diagnóstico de un posible acontecimiento adverso asociado a la utilización de un medio de contraste. Se debería detallar el tiempo transcurrido

entre la administración y la aparición de los síntomas, así como la descripción, lo más completa posible, del cuadro clínico y el tratamiento requerido para controlar la reacción. Lamentablemente, en nuestro medio, no es frecuente hallar indicado, en la historia clínica, el nombre del contraste empleado, lo cual facilitaría enormemente el estudio alergológico posterior.

Los gránulos de los mastocitos contienen triptasa en altas concentraciones (12-35 pg/célula) frente a los basófilos en los que las concentraciones de triptasa son notablemente menores (<0,05 pg/célula).

En los casos de reacción inmediata en los que existe un mecanismo de hipersensibilidad alérgica, se han descrito aumentos en la concentración sérica de este mediador en los primeros 15-20 minutos desde la reacción, si ésta es moderada o severa¹⁸. Por ello, sería conveniente tomar determinaciones séricas de triptasa seriadas en los primeros 30-60 minutos en toda reacción inmediata severa.

Cuando se necesita administrar un contraste y existe un antecedente de reacción adversa, no debería administrarse el mismo que causó la reacción anterior. Se recomienda entonces realizar un correcto estudio alergológico. La forma habitual de demostrar un mecanismo de hipersensibilidad IgE mediado, es la realización de las pruebas cutáneas del *prick* y pruebas intradérmicas con el contraste implicado. El *Prick* test con el contraste no diluido suele ser negativo en la mayoría de los casos. Sin embargo, sí se observan pruebas intradérmicas positivas con el contraste diluido hasta 1:10⁴, 1:10³ y, más frecuentemente, con las diluciones 1/100¹⁹.

Las pruebas cutáneas intradérmicas tienen una alta rentabilidad en las reacciones de hipersensibilidad retardada. En estos casos, la lectura inmediata a los 20 minutos es negativa, pero hasta 48-72 horas después de la realización de la prueba, se pueden hacer

positivas. Se suelen realizar, además, pruebas epicutáneas con los contrastes y, puesto que los resultados, a veces, son discordantes entre ambas técnicas, se sugiere combinar los dos procedimientos para alcanzar un diagnóstico preciso²⁰.

Una biopsia de la pápula obtenida en la prueba es comparable a los hallazgos que encontraríamos en una biopsia cutánea de la lesión durante la reacción (**Figura 1**). Las pruebas cutáneas presentan una alta especificidad, que alcanza entre el 96-100% lo que las hace muy útiles en la selección de un producto seguro en sujetos que reaccionaron previamente a algún contraste²¹. Aunque se han descrito reacciones cruzadas entre diferentes contrastes, en estudios realizados en sujetos sanos sin reacciones previas con estos fármacos, los falsos positivos no excedían del 2,5%¹⁹.

La determinación de IgE específica sérica frente a contrastes no se encuentra comercialmente disponible. Los resultados obtenidos por diferentes grupos, además, son muy dispares³. Las pruebas de provocación, con dosis progresivamente mayores de contraste, no se emplean de rutina y, fundamentalmente, tienen interés desde el campo de la investigación en alergología.

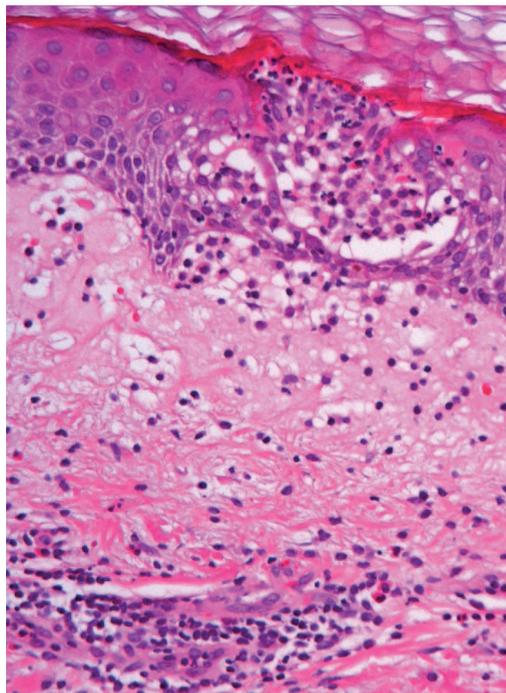


Figura 1. Biopsia realizada sobre pápula de prueba intradérmica con amidotrizoato positiva a las 48 horas. Se aprecia una epidermis discretamente engrosada con excitosis de polinucleares y células mononucleadas. En dermis, se observa infiltrado inflamatorio crónico con presencia de eosinófilos. H-E x 20.

El tratamiento de estas reacciones no difiere del que aplicaríamos en una reacción alérgica de cualquier otra etiología, incluyendo adrenalina en aquellos casos en los que exista un mayor grado de severidad. El personal médico que trabaja administrando estas sustancias, debe estar entrenado en el manejo de una reacción alérgica aguda y disponer de los medios adecuados para su tratamiento.

Hemos comentado antes que las reacciones de hipersensibilidad al contraste son impredecibles. Un estudio previo sin complicaciones no garantiza ausencia de respuesta adversa en una nueva administración de un contraste. No obstante, se han propuesto diferentes estrategias de prevención de reacciones severas, generalmente basadas en la identificación de pacientes de riesgo, incluso con la introducción de cuestionarios específicos para ello²², y la premedicación con distintas pautas de corticoides con o sin antihistamínicos asociados. La mayoría de estos procedimientos conllevan la administración de prednisona o 6-metilprednisolona de manera repetida desde, al menos, 7-12 horas antes de la prueba con contraste²³. Hoy en día, existe evidencia suficiente para no recomendar realizar premedicación de forma habitual, sino sólo a aquellos pacientes de mayor riesgo²³. La premedicación contribuiría así a reducir la comorbilidad, pero, a pesar de ello, se han descrito reacciones anafilácticas en sujetos premedicados, apuntando así a la existencia de un mecanismo IgE mediado²⁴.

CONCLUSIONES

Para concluir, hay que recordar que los medios de contraste son, sin duda, necesarios para el diagnóstico de numerosas patologías, particularmente, en el campo de la urología. Lamentablemente, no están exentos de efectos secundarios, a veces, incluso severos. Por ello, se recomiendan, en general, los contrastes de baja osmolaridad e isoosmolares, que ofrecen una mayor seguridad. No obstante, radiólogos y otros médicos que utilizan estas sustancias, deben saber identificar y enfrentarse a una reacción adversa.

Sería muy útil el señalar en la historia clínica el contraste implicado en la reacción con objeto de completar un correcto diagnóstico alergológico que permita prevenir futuras reacciones al realizar nuevos procedimientos diagnósticos posteriores.

RESUMEN

En urología, el uso de medios de contraste en las técnicas diagnósticas de imagen es frecuente. Son fármacos altamente seguros, pero, como cualquier otro fármaco, la administración de un contraste radiológico no está exenta del riesgo de aparición de reacciones adversas, algunas de ellas muy severas.

Se clasifican en: reacciones de hipersensibilidad (alérgicas y no alérgicas), reacciones tóxicas y, finalmente, aquellas no relacionadas directamente con el contraste. Entre las primeras, existen reacciones inmediatas y tardías, siendo la mayoría, reacciones leves o moderadas y, en general, infrecuentes. La incidencia de reacciones adversas inmediatas severas es claramente menor (entre el 0,1 y el 0,4 % para los contrastes iónicos y el 0-0,4% para los no iónicos).

Puesto que la mayoría de las reacciones adversas de hipersensibilidad inmediata asociadas a la utilización de contrastes, son impredecibles y no dependen de la dosis administrada ni de la tolerancia previa a los mismos, los radiólogos, y otros médicos que trabajan con estas sustancias, deben conocer los factores de riesgo para desarrollar una reacción adversa con un medio de contraste, utilizar estrategias para minimizar estos acontecimientos no deseados y estar preparados para reconocer y tratar de modo inmediato cualquier reacción asociada al uso de contraste.

En este artículo, se han revisado las reacciones de hipersensibilidad tras la administración de contraste, los mecanismos implicados, los factores de riesgo para presentar una reacción de este tipo, algunos aspectos clínicos y de diagnóstico alergológico, así como estrategias de prevención para evitar reacciones posteriores en pacientes con mayor riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrew E, Berg KJ. Nephrotoxic effects of X-ray contrast media. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:325-32.
2. Cutroneo P, Polimeni G, Curcuruto R, Calapai G, Caputi AP. Adverse reactions to contrast media: an analysis from spontaneous reporting data. *Pharmacol Resp.* 2007; 56:35-41.
3. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, Dewachter P, Guéant JL, Rodriguez Guéant RM, Mouton-Faivre C, Ring J, Romano A, Sainte-Laudy J, Demoly P, Pichler WJ. ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005; 60:150-8.
4. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Drevor S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-24.
5. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175: 621-8.
6. Mortelé KJ, Oliva MR, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital. *AJR* 2005; 185:31-4.
7. Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol.* 2003; 13: 181-84.
8. Laffitte E, Nenadov-Beck M, Hofer M, Hohl D, Panizzon RG. Severe Stevens-Johnson syndrome induced by contrast medium iopentol (Imagopaque). *Br J Dermatol.* 2004; 150:376-8.
9. Garza A, Waldman AJ, Mamel J. A case of toxic epidermal necrolysis with involvement of the GI tract after systemic contrast agent application at cardiac catheterization. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62: 638-42.
10. Rosado A, Canto G, Veleiro B, Rodríguez J. Toxic epidermal necrolysis after repeated injections of iohexol. *Am J Roentgenol.* 2001;176:262-3.

11. Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. non-ionic contrast material in children. *Am J Roentgenol.* 2007; 188:1643-7.
12. Navasivaam S, Kalra MK, Torres WE, Small WC. Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: an update. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2006;35:164-9.
13. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *Am J Roentgenol.* 2009; 192:1544-1549.
14. Gracia Bara MT, Herrero López T, Iriarte Sotés P, Cruz Granados MS, Infante Herrero S. Reacciones alérgicas inducidas por fármacos poco habituales: de masa molecular baja o inorgánica. En: Peláez Hernández A, Dávila González I. *Tratado de Alergología. Ergon 2007. Majadahonda (Madrid);76:1531-56.*
15. Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol.* 2004;14:902-6.
16. Siddiqi NH. Contrast medium reactions, recognition and treatment. [emedicine.medscape.com/article 422855](http://emedicine.medscape.com/article/422855).
17. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol.* 2005; 15:1234-40.
18. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy* 2001; 56: 250-51.
19. Laroche D. Immediate reactions to contrast media: mediator release and value of diagnostic testing. *Toxicology* 2005;209; 193-4.
20. Kanny G, Pichler W, Morisset M, Franck P, Marie B, Kohler Ch, Renaudin JM, Beaudouin E, Laudy JS, Moneret-Vautrin A. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115;179-85.
21. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, Faria E, Kanny G, Lerch M, Pichler WJ, Ring J, Rodrigues Cernadas J, Tomaz E, Demoly P, C Christiasen, for the European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: A European multicenter study. *Allergy* 2009; 64:234-41.

22. *Morcos SK, Bellin MF, Thomsen HS, Almén T, Aspelin P, Heinz-Peer G, Jakobsen JA, Liss P, Oyen R, Stacul F, van der Molen AJ, Webb JAW, on behalf of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology. Reducing the risk of iodine-based and MRI contrast media administration: Recommendation for a questionnaire at the time of booking. Eur J Radiol. 2008;66:225-9.*
23. *Tramer MR, Von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. BMJ 2006; 333:675. doi:10.1136/bmj.38905.634132.AE.*
24. *Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliewer MA. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid pre-medication. Am J Roentgenol 2001;176:1389-92.*

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti