

**UTILIDAD DE LA PROFILAXIS CON CORTICOESTEROIDES
ANTE LAS REACCIONES ADVERSAS
A LOS MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS :
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

María Simonet Redondo (mariasimonet@gmail.com),
Idoia Santos Gómez, Antonio Marín Cañete,
Rosa Cambra Martí, Yadira Barragán Requena,
Ana María Sánchez Laforga



Parc Sanitari Sant Joan de Déu Sant Boí de Llobregat

1.- INTRODUCCIÓN

- Las reacciones alérgicas a los medios de contraste yodados ocurren por mecanismos poco conocidos y son independientes de la dosis y la vía de administración.
- Pueden aparecer tras la primera administración de un medio de contraste, o en pacientes que ya hayan sido sometidos a exploraciones previas sin haber sufrido una.
- Su frecuencia de presentación es baja, oscilando entre el 0.6 % y el 3.1 % según las series publicadas, habiendo disminuido considerablemente tras cambiar de contrastes iónicos de alta osmolaridad, a contrastes no iónicos de baja osmolaridad.
- Para intentar prevenirlas puede recurrirse a la administración de premedicación con corticoides, con o sin antihistamínicos asociados, aunque la evidencia clínica acerca de su uso es limitada.

2.- OBJETIVOS

- 1) **Hacer una revisión de la clasificación de las reacciones adversas a los medios de contraste yodados, de la pauta de actuación en cada una de ellas, y dar una serie de recomendaciones para disminuir su aparición.**
- 2) **Revisar la literatura para determinar la utilidad y los motivos de controversia de la premedicación con corticoesteroides en la prevención de reacciones adversas a los medios de contraste yodados.**
- 3) **Establecer un protocolo para su administración que sirva de guía en nuestro medio.**

3.- REVISIÓN DEL TEMA: REACCIONES ADVERSAS AL CONTRASTE YODADO

A. FACTORES DE RIESGO

- **Antecedente de reacción adversa al medio de contraste yodado.**
 - ✓ Es el factor predisponente más importante, dado que la tasa de recurrencia oscila entre el 21 y el 60%.
 - ✓ La alergia al marisco o al pescado no tiene mayor valor que cualquier otra reacción alérgica
- **Asma bronquial.**
- **Trastornos alérgicos que requieran tratamiento médico.**
 - ✓ No se recomiendan las pruebas de hipersensibilidad cutánea ya que no predicen bien el peligro. A pesar de resultar negativas, pueden haber reacciones graves al realizar el estudio con dosis completas de contraste.

B. CLASIFICACIÓN

- Según el momento de presentación pueden ser:

<u>Inmediatas o agudas</u> Son las más frecuentes.	Aparecen en los 60 minutos siguientes a la administración (la mayoría en los 5 primeros minutos).	Normalmente autolimitadas. Manifestaciones dermatológicas.
<u>Tardías</u>	Aparecen entre 60 minutos y 1 semana después (la mayoría en las 6-12 horas siguientes).	Normalmente autolimitadas. Intensidad leve o moderada.

- Según la magnitud de la repercusión clínica pueden ser:

Leves (98%)	<ul style="list-style-type: none"> Enrojecimiento, prurito y urticaria. Náuseas y vómitos leves. Cefalea ligera. 	No requieren tratamiento, solo medidas de apoyo y observación.	Normalmente son autolimitadas. Pueden ser el inicio de reacciones más graves. Observación hasta estabilidad clínica o la recuperación completa.
Moderadas (1%)	<ul style="list-style-type: none"> Vómitos severos. Urticaria moderada. Grados moderados de hipotensión arterial y broncoespasmo. Hipotensión vasovagal. 	Tratamiento específico en la sala de rayos. No hospitalización.	Por lo general responden rápidamente al tratamiento adecuado.
Graves (<1%)	<ul style="list-style-type: none"> Manifestaciones exacerbadas de los signos y síntomas descritos anteriormente. Convulsiones. Pérdida de consciencia. Edema laríngeo. Edema pulmonar. Arritmias cardíacas. Parada cardiorrespiratoria. 	Tratamiento específico por servicios de urgencia. Ingreso en hospital.	Existe riesgo potencial de muerte.

C. MANEJO

- Recordar siempre el **consentimiento informado** del paciente o responsable legal.
- Al ser reacciones adversas impredecibles, sería adecuado mantener al paciente en el servicio de radiología durante 20 - 30 minutos tras la administración del medio de contraste para valorar su aparición.
- No debe retirarse el catéter venoso utilizado para la inyección del contraste hasta que se haya decidido que el paciente puede abandonar la sala, por si se necesitara administrar medicación IV.
- En caso de ocurrir una reacción adversa debe quedar constancia en el informe radiológico. Los radiólogos deberían indicar el nombre exacto del medio del contraste inyectado, junto con las características de las manifestaciones clínicas.
- El personal que administra medios de contraste debe estar preparado para el tratamiento inicial de una reacción adversa inmediata y tener accesibles en la sala de rayos los fármacos siguientes fármacos:

Antihistamínicos H1: Pueden provocar somnolencia, mareo o hipotensión.

Antiheméticos

Oxígeno a flujo alto 6-10 l/min administrado con mascarilla

Inhaladores con agonistas B2 adrenérgicos

Suero salino al 0,9% intravenoso

Atropina a dosis de 0,6-1 mg

Adrenalina (1:1000 administrada por vía intramuscular) para mejorar la respiración y el gasto cardíaco.

Benzodiacepinas: en casos de ansiedad o crisis convulsivas.

Pueden usarse dosis altas de corticoides como tratamiento de segunda línea

- A continuación se describe el tratamiento adecuado para cada tipo de reacción adversa:

<p>NAÚSEAS Y VÓMITOS</p>	<p>Pueden constituir el primer signo de una reacción más grave, por lo tanto el paciente debe permanecer en observación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Transitorios</u>: Tratamiento de soporte. • <u>Graves y prolongados</u>: Valorar el uso de fármacos antieméticos.
<p>URTICARIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Extensa y transitoria</u>: Tratamiento de soporte incluyendo observación. • <u>Extensa y prolongada</u>: Valorar el uso de fármacos antihistamínicos H1 apropiados, por vía intramuscular o intravenosa. • <u>Generalizada</u>: Administrar fármacos antihistamínicos H1 apropiados, por vía intramuscular o intravenosa. <p>Valorar administrar adrenalina 1:1.000 IM :</p> <p>0,1---0,3 ml (0,1---0,3 mg) en adultos</p> <p>50% de la dosis adulta a pacientes pediátricos entre 6 y 12 años</p> <p>25% de la dosis adulta a pacientes pediátricos < de 6 años</p> <p>Repetir si fuera necesario.</p>
<p>BRONCOESPAMO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oxígeno en mascarilla (6---10 l/min). • Inhalador dosificador β2---agonista (2-3 inhalaciones profundas). • Adrenalina : <ul style="list-style-type: none"> <u>Presión arterial normal</u>: Intramuscular: 1:1.000, 0,1---0,3 ml (0,1---0,3 mg) en adultos 50% de la dosis adulta a pacientes pediátricos entre 6 y 12 años 25% de la dosis adulta a pacientes pediátricos < de 6 años Repetir si fuera necesario <u>Presión arterial descendida</u>: Intramuscular: 1:1.000, Adultos: 0,5 ml (0,5 mg). 6---12 años : 0,3 ml (0,3 mg). < 6 años : 0,15 ml (0,15 mg).
<p>EDEMA LARÍNGEO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oxígeno en mascarilla (6---10 l/min). • Adrenalina intramuscular (1:1.000) <ul style="list-style-type: none"> Adultos: 0,5 ml (0,5 mg). Repetir si es necesario. 6---12 años: 0,3 ml (0,3 mg). < 6 años: 0,15 ml (0,15 mg).

<p>HIPO TENSION A ISLADA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oxígeno en mascarilla (6--10 l/min). • Elevar las piernas del paciente. • Fluidos intravenosos: Solución salina normal o solución de Ringer a flujo rápido. • Ante ausencia de respuesta: Adrenalina intramuscular (1:1.000) Adultos: 0,5 ml (0,5 mg). Repetir si es necesario. 6---12 años: 0,3 ml (0,3 mg). < 6 años: 0,15 ml (0,15 mg).
<p>REACCION VAGAL (HIPO TENSION Y BRADICARDIA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elevar las piernas del paciente. • Oxígeno en mascarilla (6-10 l/min). • Fluidos intravenosos: Solución salina normal o solución de Ringer a flujo rápido. • Atropina 0,6---1,0 mg por vía intravenosa. Repetir si es necesario tras 3--5 minutos hasta un total máximo de 3 mg (0,04 mg/kg) en adultos. • En pacientes pediátricos administrar Atropina 0,02 mg/kg por vía intravenosa (tope máximo de 0,6 mg por dosis). Repetir si es necesario hasta un total máximo de 2 mg
<p>REACCION ANAFILACTICA GENERALIZADA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Llamar al equipo de resucitación. • Aspiración de vía aérea si es necesario. • Elevar las piernas del paciente si está hipotenso. • Oxígeno en mascarilla (6--10 l/min). • Adrenalina intramuscular (1:1.000) Adultos: 0,5 ml (0,5 mg). Repetir si es necesario. 6---12 años: 0,3 ml (0,3 mg). < 6 años: 0,15 ml (0,15 mg). • Fluidos intravenosos (solución salina normal o solución de Ringer). • Antihistamínicos H1, por ejemplo difenhidramina, 25---50 mg por vía intravenosa.

D. REACCIONES ADVERDAS AL GADOLINIO

- **Frecuencia:** 0,17% y el 2,4% (< que a los contrastes yodados).
- La mayor parte de los casos publicados se atribuyen al **gadoteridol**.
- **Factores de riesgo:** haber presentado una reacción adversa previa al gadolinio, siendo generalmente la segunda reacción de mayor gravedad. Si el paciente ha tenido una reacción adversa previa al contraste yodado, también tiene un riesgo aumentado, pero este factor es menos importante que si la primera reacción fue al gadolinio.
- **Manifestaciones clínicas:** **reacciones locales**, hinchazón y leve dolor local, y **sistémicas de leve intensidad**, generalmente autolimitadas, tales como náuseas, vómitos, cefaleas, mareos y reacciones cutáneas. También pueden haber reacciones graves.
- **Manejo:** similar al comentado anteriormente.

E. RECOMENDACIONES PARA DISMINUIR LAS REACCIONES ADVERDAS

- Utilizar un **medio de contraste yodado distinto de aquel frente al cual el paciente presentó la reacción previa**.
 - En el caso de que la reacción se haya producido a un medio de contraste iónico, se debe cambiar a un medio de contraste no iónico, consiguiendo con ello una disminución del riesgo de reacción de hasta 10 veces.
 - Se han hecho estudios que concluyen que cambiando el tipo de contraste, entre dos contrastes no iónicos de baja osmolaridad, también se disminuyen las reacciones adversas, incluso no siendo necesaria la premedicación en estos casos [1].
 - Desafortunadamente, muchos pacientes no saben qué medio de contraste se les administró y no es posible investigar qué agente fue responsable de las reacciones anteriores.
 - Por ello, en caso de aparecer una reacción alérgica al contraste, el radiólogo debería dejar constancia del nombre exacto del medio de contraste inyectado.
- Administrar **premedicación con corticoides, con o sin antihistamínicos asociados**, aunque su eficacia clínica está en entredicho.
- En pacientes de alto riesgo, con antecedentes de haber desarrollado una reacción moderada o grave a medios de contrastes yodados, **considerar un estudio alternativo** que no requiera de su administración. Es importante consensuar la decisión con el médico solicitante.

4.- DISCUSIÓN: PROFILAXIS CON CORTICOIDES

- Consiste en administrar a los pacientes susceptibles corticoesteroides con o sin antihistamínicos asociados, para disminuir el riesgo de presentar reacciones alérgicas a los medios de contraste.
- Permite que una reacción adversa previa al medio de contraste no sea contraindicación para la realización de una nueva exploración contrastada.
- Ha sido ampliamente adoptada en EEUU, pero su uso en Europa es aún controvertido.
- Existen guías internacionales que establecen unos protocolos de premedicación:



- Tras una revisión de la literatura para valorar la utilidad de la profilaxis con corticoides se identifican al menos cuatro motivos de controversia que hacen que su uso aún no esté completamente establecido:

1. No hay un consenso establecido sobre el grupo de pacientes a los que se les debe administrar la premedicación.
2. No hay pruebas sólidas que apoyen su eficacia.
3. Existen reacciones adversas a pesar de la medicación.
4. Dudosa rentabilidad.

A- MOTIVOS DE CONTROVERSIAS DEL USO DE LA PREMEDICACIÓN

1.- No hay un consenso establecido sobre el grupo de pacientes a los que se les debe administrar la premedicación

- En las **guías internacionales de la ACR** (American College of Radiology) se recomienda que todos los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas al medio de contraste, independientemente de su gravedad, sean premedicados con corticoesteroides y antihistamínicos antes de administrarse nuevamente un medio de contraste [2].
- Mientras que en las **guías internacionales establecidas por la ESUR** (Sociedad Europea de Radiología Urogenital) se recomienda administrar premedicación únicamente a pacientes con antecedentes de reacciones adversas moderadas o severas [3].
- Por lo tanto, existe una discrepancia de indicaciones entre ambas guías. Si se siguen las guías de la ESUR, a los pacientes con antecedentes de reacciones adversas leves no se les administraría premedicación para la realización de un nuevo estudio con contraste, mientras que si se siguen las guías de la ACR, sí.
- No se recomienda la premedicación de rutina antes de administrar un medio de contraste yodado por primera vez en pacientes con reacciones alérgicas a otras sustancias (incluidos los mariscos o al gadolinio), con asma, alergias estacionales o múltiples alergias a medicamentos y alimentos [2].

2.- No hay pruebas sólidas que apoyen su eficacia

- No se ha podido demostrar una evidencia de nivel I que apoye su uso para la prevención de reacciones graves tras la administración de medios de contraste yodados de baja osmolaridad, ni para medios de contraste basados en gadolinio.
- No hay evidencia de que disminuya la mortalidad, de que reduzca la aparición de reacciones graves ni moderadas, ni de que reduzca la frecuencia de las mismas en pacientes de alto riesgo.
- Los primeros estudios y también más relevantes que se realizaron acerca de la profilaxis con corticoides fueron en los años ochenta, cuando comenzó su utilización. En aquel momento la mayoría de los medios de contraste eran de alta osmolaridad.
- En 1988 Lasser et al. pudieron demostrar que la premedicación reducía el número de aparición de reacciones adversas, tanto leves como graves, en comparación con placebo tras la administración de contrastes de alta osmolaridad.
- En 1994 quisieron repetir el estudio con contrastes de baja osmolaridad, pero debido a la falta de financiación, la muestra de pacientes obtenida era mucho menor, pudiendo demostrar únicamente que se reducían las reacciones adversas leves, pero en el caso de las graves, no resultó significativamente estadística [4].
- Por este motivo, la evidencia nivel I solo existe para medios de contraste iónicos de alta osmolaridad, y en el caso de los de baja osmolaridad, solo quedó demostrado que la premedicación sirve para prevenir reacciones leves pero no graves.

3.- Existencia de reacciones adversas a pesar de la medicación

- A pesar de administrar la premedicación pueden producirse reacciones adversas que se conocen como reacciones de avance (“Breakthrough reactions”), frente a las reacciones índice, que son las que ocurren por primera vez.
- Se han hecho múltiples estudios para evaluar este tipo de reacciones, pero resultan difíciles de comparar dada la diferencia en los criterios de inclusión de los pacientes en las muestras.
- Davenport et al [5] y Kim et al [6] obtuvieron unas tasas de reacciones posteriores a la premedicación del 18 % y del 16 % respectivamente.
- Asimismo, Davenport et al [5] y Kim et al [6] vieron que las manifestaciones clínicas y la severidad de las reacciones de avance eran la mayoría de veces similares a las de la reacción índice. Los pacientes con una reacción índice leve, tenían un riesgo extremadamente bajo de una reacción severa, mientras que los pacientes con una reacción índice moderada o severa, tenían un riesgo elevado de sufrir otra reacción moderada o severa.
- Jingu et al [7] obtuvieron unas tasas de reacciones posteriores a la premedicación del 4 % para el contraste yodado y del 4.5 % para el gadolinio. Una posible explicación para esta diferencia tan significativa en cuanto a la tasa de reacciones de avance respecto a los estudios anteriormente descritos, es que Jingu et al únicamente incluyeron pacientes con reacciones adversas previas leves, mientras que en los casos de severas o moderadas decidían una exploración radiológica alternativa. Además, también indicaban premedicación en pacientes con historia de asma bronquial u otras alergias que requieran tratamiento.
- Por tanto, la administración de profilaxis no excluye la posibilidad de tener otra reacción adversa.

4.- Dudosa rentabilidad

- La razón principal por la que se administra premedicación a los pacientes es para prevenir reacciones graves y potencialmente mortales, siendo éstas poco frecuentes y extremadamente raras respectivamente.
- Se necesita tratar a 569 pacientes para evitar una reacción severa relacionada con la administración de contraste yodado de baja osmolaridad en pacientes con antecedentes alérgicos, y a 50.000 pacientes para prevenir una reacción letal [8].
- Por lo tanto, se debe premedicar a un gran número de pacientes para lograr cualquier efecto, lo que significa que para muchos pacientes la premedicación no es beneficiosa y simplemente aporta inconvenientes y coste al sistema.
- Esto ocurre sobre todo en los pacientes hospitalizados, en los que administrar premedicación aumenta el tiempo de espera para la realización de un TC y por tanto para su diagnóstico, mayor tiempo de hospitalización y más número de infecciones nosocomiales frente aquellos que no son premedicados [9].
- En un estudio de retrospectivo de 2829 pacientes hospitalizados de alto riesgo a los que se les administró premedicación oral de 13 horas, se asoció con un aumento de la duración de la estancia hospitalaria (mediana: + 25h), mayor tiempo de TC (mediana: + 25h), mayor riesgo de infección adquirida en el hospital y mayor coste en comparación con los controles no premedicados.
- En definitiva, la rentabilidad de la administración de la premedicación con corticoides también queda en entredicho.

B.- ESQUEMAS DE PREMEDICACIÓN

- **ESTUDIOS PROGRAMADOS:** Elegir entre una de las dos pautas:

<p>Prednisolona 30 mg VO ó metilprednisolona 32mg VO DOS DOSIS PRIMERA DOSIS: 12 hs. antes SEGUNDA DOSIS: 2 hs. antes</p>	<p>Prednisona 50 mg VO ó Hidrocortisona 200 mg IV TRES DOSIS PRIMERA DOSIS: 13 hs. antes SEGUNDA DOSIS: 7 hs. antes TERCERA DOSIS: 1 hs. antes</p>
+/-	
<p>Difenhidramina 25-50 mg IV, IM o VO 1 hora antes (opcional asociado a cualquiera de los dos esquemas anteriores)</p>	

- **ESTUDIOS DE URGENCIA:**

Para pacientes que no pueden esperar a que se les administre la premedicación y sea indispensable realizar el estudio.

La utilidad de este protocolo acelerado de urgencia no ha sido demostrada, principalmente por la farmacocinética de los corticoides, que precisan de 4 a 6 horas para realizar su efecto.

La duración mínima de la premedicación oral que ha demostrado ser eficaz es de 12 horas.

Hidrocortisona IV 200 mg al menos 4 hs antes y
repetir cada 4 hs.
+
Difenhidramina IV 25-50 mg 1 hora antes

C.- EFECTOS SECUNDARIOS DE LA PREMEDICACIÓN

- Los efectos secundarios de los corticoides a estas dosis son infrecuentes, salvo en pacientes diabéticos o con procesos infecciosos.
- Se produce un leve aumento de la glucosa sérica, mayor en pacientes diabéticos que en la población general (aproximadamente 40–50 mg / dL en población general, 80 a 150 mg / dL en pacientes diabéticos). Esta elevación de la glucemia es autolimitada, durando menos de 48 horas, y en general es asintomática y no da lugar a ninguna complicación [8].
- La difenhidramina puede causar somnolencia.
- Algunos pacientes han experimentado alergias a los medicamentos individuales utilizados en la premedicación.

5.- CONCLUSIONES

- La mayoría de las reacciones adversas a los medios de contraste son leves, precisando únicamente medidas de observación y/o de apoyo. Las reacciones graves son muy poco frecuentes.
- Cambiar el agente de contraste ha demostrado ser efectivo para evitar una reacción adversa, por ello es necesario apuntar el tipo de contraste usado en cada exploración.
- La premedicación no es ninguna panacea. Su administración no excluye la posibilidad de tener otra reacción adversa. Los pacientes deben recibir información sobre este riesgo.
- En caso de presentar nuevamente una reacción alérgica a pesar de la premedicación, las manifestaciones clínicas y la severidad suele ser similar a las reacciones iniciales.
- La profilaxis disminuye la recurrencia de las reacciones leves, pero su eficacia en disminuir las moderadas y severas no ha sido demostrada. Por tanto, se debe valorar cuidadosamente el riesgo/beneficio en pacientes de alto riesgo ya que su eficacia en estos casos es limitada.
- Los protocolos de administración son diferentes según las guías de la ACR y la ESUR. En la primera se administra profilaxis a todos los pacientes con reacciones adversas previas, independientemente de su gravedad, y en la segunda, únicamente se administra en caso de reacciones moderadas o graves.
- Nosotros, al igual que Jingu et al. [7], proponemos:

- **Administrar premedicación únicamente en pacientes con antecedentes de reacciones adversas leves, en los que se ha demostrado que la profilaxis disminuye su frecuencia y en que caso de repetirse, también serían leves.**
- **Evitar realizar exploraciones con el mismo tipo de contraste, con o sin premedicación, en pacientes con historia de reacciones adversas moderadas o graves dado que la posibilidad de recurrencia es alta y la gravedad de la misma similar. Consensuar con el médico otro tipo de exploración.**

6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shoko Abe, Hozumi Fukuda, Kimiko Tobe, Kenji Ibukuro. Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: Premedication vs. changing the contrast medium. *Eur Radiol* 2016, 26: 2148-2154.
2. American College of Radiology. ACR manual on contrast media. Version 9 2013; 73-78. <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual/> Accessed July 2, 2015.
3. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Contrast Media Guidelines version 8.1 <http://www.edur.org/guidelines/> Accessed July.2, 2015.
4. Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162(3): 523–526.
5. Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH: Repeat contrast medium reactions in premedicated patients: frequency and severity. *Radiology* 2009, 253:372–379.
6. Kim SH, Lee SH, Lee SM, Kang HR, Park HW, Kim SS, Cho SH, Min KU, Kim YY, Chang YS: Outcomes of premedication for non-ionic radio-contrast media hypersensitivity reactions in Korea. *Eur J Radiol* 2011, 80:363–367.
7. Jingu A, Fukuda J, Taketomi-Takahashi A et al. Breakthrough reactions of iodinated and gadolinium contrast media after oral steroid premedication protocol. *BMC Med Imaging* 2014, 14:34.
8. Davenport MS, Cohan RH. The Evidence for and Against Corticosteroid Prophylaxis in At-Risk Patients. *Radiol Clin N Am* 55 (2017) 413–421.
9. Davenport MS, Mervak BM, Ellis JH, Dillman JR, Dunnick NR, Cohan RH. Indirect Cost and Harm Attributable to Oral 13-Hour Inpatient Corticosteroid Prophylaxis before Contrast-enhanced CT. *Radiology* 2016 May;279(2):492-501.
10. Davenport MS, Cohan RH, Ellis JH. Contrast media controversies in 2015: imaging patients with renal impairment or risk of contrast reaction. *AJR* 2015; 204:1174-1181.