



ARTÍCULO ESPECIAL

Contrastes yodados de utilización en Radiología



C. Ramírez Ribelles*, M.A. Sánchez Fuster y J. Pamies Guilabert

Área de Imagen Médica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia España

Recibido el 20 de junio de 2013; aceptado el 2 de junio de 2014

Disponible en Internet el 27 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Contrastes yodados;
TC multidetector;
Nefrotoxicidad;
Metformina

KEYWORDS

Iodinated Contrasts;
CT multidetector;
Nephrotoxicity;
Metformin

Resumen Los medios de contraste yodados son ampliamente utilizados en los Servicios de Radiología con muy baja tasa de efectos adversos. La nefropatía inducida por el contraste es la reacción adversa más importante. En la mayoría de los casos es transitoria y reversible, aunque provoca un aumento de la morbilidad intrahospitalaria en pacientes con factores de riesgo. Describiremos las diferentes medidas de prevención, siendo la hidratación y la utilización de contrastes no iónicos de baja osmolalidad las que han demostrado mayor efectividad. También trataremos en este artículo, las precauciones que se deben adoptar en algunas situaciones de riesgo como pacientes tratados con metformina y con deterioro de su función renal.

© 2014 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Iodinated contrast agents used in Radiology

Abstract Iodinated contrast media are widely used in Radiology practices with a very low rate of adverse effects, being contrast-induced nephropathy the most serious one. In the majority of cases it is temporary and reversible, even though it can increase the in-hospital morbidity and mortality in patients with risk factors. We will describe the various measures of prevention, being hydration and use of non-ionic contrast low osmolality those which have demonstrated greater effectiveness. Precautions to be taken in some risk situations, as patients treated with metformin or with impaired renal function, are also discussed.

© 2014 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El empleo de medios de contraste (MC) yodados por vía intravascular es una práctica diaria en Radiología que mejora la capacidad diagnóstica de múltiples patologías debido a

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cramiribe@hotmail.es (C. Ramírez Ribelles).

la propiedad que tienen los contrastes para aumentar la diferencia de atenuación entre los diferentes tejidos y órganos, aunque la administración de los mismos no está exenta de riesgos para el paciente.

Los contrastes yodados han evolucionado en las últimas décadas con el desarrollo de nuevas moléculas no iónicas y de menor osmolalidad que han disminuido, considerablemente, la tasa de reacciones adversas¹. Los primeros contrastes yodados utilizados en la práctica clínica fueron contrastes iónicos de elevada osmolalidad (1.000-2.000 mOsm/Kg de agua) que presentan una incidencia de reacciones adversas en hasta el 15% de los pacientes² (6 veces superior a los contrastes no iónicos) y también mayor nefrotoxicidad. En la actualidad, se comercializan contrastes yodados iónicos y diversos compuestos no iónicos. Analizaremos sus diferencias, destacando el riesgo de nefropatía inducida por contraste (NIC) que se considera el efecto adverso más importante de estos contrastes.

La incidencia de NIC es baja en la población general pero, en pacientes hospitalizados y con factores de riesgo, sigue siendo una causa frecuente de insuficiencia renal aguda adquirida. El uso generalizado y creciente de los MC yodados en la tomografía computarizada y, también, en otros estudios radiológicos como angiografías o urografías intravenosas, es una de las causas de que no desciendan estas complicaciones a pesar de las medidas que se adoptan para minimizar este riesgo. En este artículo, trataremos la nefrotoxicidad y las medidas preventivas. También veremos las precauciones de su administración en algunas situaciones de riesgo, como en los pacientes en tratamiento con metformina, así como sus contraindicaciones.

Las complicaciones inmediatas de la administración por vía intravenosa de los MC yodados, como la extravasación y los efectos adversos agudos no renales, no serán abordados en este artículo puesto que han sido tratados específicamente en otros trabajos de este suplemento.

Medios de contrastes yodados: clasificación y propiedades físico-químicas

Las reacciones adversas generales, la nefrotoxicidad e incluso los síntomas locales en el área de inyección, están relacionados con las propiedades físico-químicas de los MC yodados. La osmolalidad, osmolaridad, ionización y viscosidad están directamente implicadas en estos efectos adversos³.

La osmolalidad (partículas/Kg de agua) y la osmolaridad (partículas/litro de solución) algunas veces se confunden, pero para líquidos diluidos como la sangre o la orina son, esencialmente, lo mismo. En el caso de preparados de contrastes, la concentración de partículas se mide en miliosmoles/Kg de agua, es decir, en unidades de osmolalidad. Cuanto más difiera la osmolalidad del MC de la osmolalidad plasmática, más alteraciones se producirán en el equilibrio osmótico del compartimiento sanguíneo al ser inyectados. La ionización de un compuesto, en un catión y un anión, duplica el número de partículas libres aumentando así su osmolalidad. Por otra parte, la viscosidad es la resistencia que ofrecen los fluidos a la circulación y tiene una relación directa con el tamaño de las moléculas y la concentración de yodo. Los contrastes de elevada viscosidad se han

relacionado con un aumento de reacciones adversas tardías (en el caso concreto del iodixanol) y con un aumento de las extravasaciones, como ya se ha comentado en los artículos previos. No obstante, la viscosidad disminuye al aumentar la temperatura, por lo que se puede reducir calentando el MC a temperatura corporal (37°C).

Los MC yodados son sales de yodo. El yodo es el responsable de la absorción de los rayos X debido a su elevado número atómico, 53 y, por tanto, de la obtención de imágenes radioopacas. Los MC yodados tienen una distribución extracelular, tanto vascular como por el espacio intersticial, mediante difusión capilar en todo el organismo por lo que se comportan como contrastes no órgano-específicos. Su excreción es fundamentalmente por vía renal con una vida media corta, en individuos sanos, de aproximadamente una hora.

Todos los contrastes yodados de uso radiológico están basados en un anillo de benceno con tres átomos de yodo, la molécula triyodobenzoico (fig. 1). Dependiendo de su capacidad de ionización y del número de anillos de triyodobenzoico (monómero o dímero) se clasifican en:

Monómeros iónicos

Diferentes sales del ácido diatrozoico están comercializadas y han sido utilizadas durante décadas como contrastes yodados intravenosos. Estas sales tienen un radical carboxilo (COOH) que, en solución acuosa, se disocia en un anión y un catión. Esto duplica el número de partículas libres y es lo que les confiere una elevada osmolalidad (1.200-2.400 mOsm/Kg de agua), mayor nefrotoxicidad y tasa de reacciones adversas. Sin embargo, in vitro se ha demostrado que tienen un efecto anticoagulante menos marcado que los MC yodados no iónicos, con menor probabilidad de formación de coágulos en catéteres y jeringas⁴. Actualmente sus principales aplicaciones son los estudios radiológicos con contraste intracavitario, como la cistografía o la histerosalpingografía o como medio de contraste oral.

Monómeros no iónicos

Se desarrollaron estos contrastes con el objetivo de disminuir la osmolalidad de los contrastes iónicos. En estos monómeros, se sustituye el radical carboxilo del anillo triyodobenzoico por un radical hidroxilo (OH) que no se disocia, permaneciendo en solución como una partícula eléctricamente neutra y de menor osmolalidad. Son varios los contrastes comercializados de este grupo (fig. 2). Son considerados de baja osmolalidad (600-900 mOsm/Kg de agua) aunque todos ellos presentan una osmolalidad superior a la plasmática (270-310 mOsm/Kg de agua) y de bajo perfil nefrotóxico (tabla 1). No se han demostrado diferencias significativas en la NIC entre los diferentes monómeros no iónicos, a excepción del iohexol que sí se ha mostrado algo más nefrotóxico que el resto de ellos⁵.

Dímeros iónicos

El ioxagato es el único principio activo comercializado (Hexabrix®) de este grupo. Está formado por dos anillos de triyodobenceno y, también, contiene un radical carboxilo

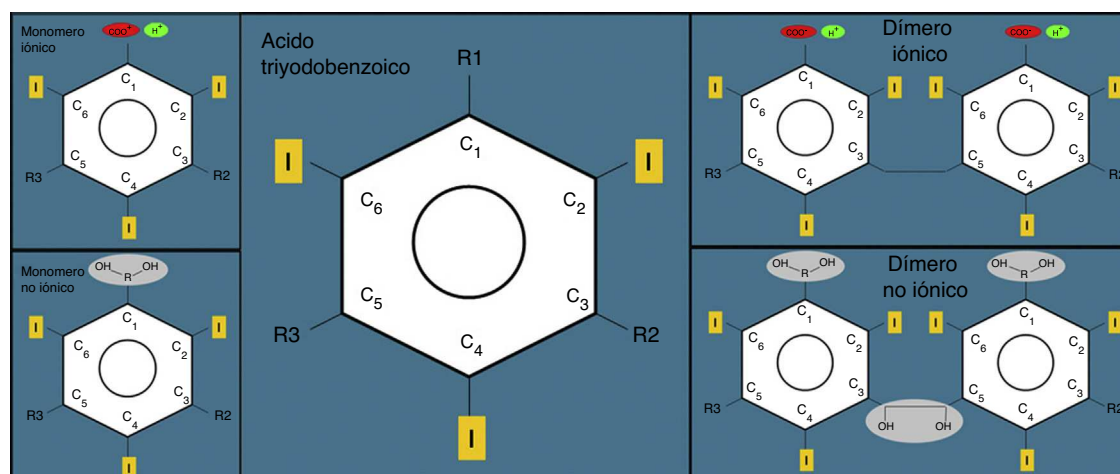


Figura 1 Moléculas de medios de contraste yodados basados en el anillo de benceno con tres átomos de yodo en las posiciones C2, C4 y C6. Diferentes radicales, según el medio de contraste yodado en las posiciones C1, C3 y C5 que determinan solubilidad, unión a proteínas y vía de excreción. C: carbono. R1, R2, R3: radicales. I: yodo. El lector puede ver esta figura a color en la versión electrónica del artículo.

responsable de su ionización. A pesar de ser un compuesto iónico, presenta una baja osmolalidad (similar a la de los monómeros no iónicos) y también una baja viscosidad (tabla 1). No obstante, ha demostrado ser más nefrotóxico que los contrastes no iónicos⁶.

Dímeros no iónicos

El iodixanol es el único representante de este grupo comercializado actualmente. Tiene la osmolalidad más baja

de todos los contrastes yodados (fig. 2), similar al plasma (isosmolar), aunque no ha demostrado menor nefrotoxicidad que otros monómeros no iónicos, como la iopromida, iomeprol, ioversol o el iopamidol. Probablemente, esto sea debido a su elevada viscosidad al tratarse de moléculas de mayor tamaño (dímeros) que provocan una circulación capilar más enlentecida^{7,8}. También se ha visto que presenta una incidencia superior de reacciones cutáneas tardías en algunos trabajos, en comparación a los monómeros no iónicos⁹.

Nefrotoxicidad

Definición e incidencia

El deterioro de la función renal es el efecto adverso más importante asociado a la inyección de un contraste yodado. Los MC yodados administrados por vía intravascular se eliminan casi por completo por filtración glomerular renal, por lo que es, en este órgano, donde pueden tener el efecto tóxico más importante.

No existe un consenso para establecer los criterios diagnósticos de la nefrotoxicidad o NIC pero una de las definiciones más utilizadas en la literatura y que asume la ESUR es «un aumento absoluto de al menos 0,5 mg/dl (44 µmol/l) o relativo del 25%, de los niveles de creatinina sérica con respecto a los valores basales que ocurre en los tres días siguientes a la administración intravascular de un medio de contraste en ausencia de otra etiología»¹⁰. El riesgo de que esto ocurra es bajo en la población general, con una incidencia en personas con función renal normal del 0,6-2,3%, pero en población de riesgo puede incrementarse, incluso hasta el 20%, particularmente con insuficiencia renal crónica y diabetes^{11,12}. No obstante, no se conoce con exactitud la incidencia real, entre otras cosas, por la falta de un criterio estándar para el diagnóstico de nefrotoxicidad.

La mayoría de los episodios de disminución de la función renal secundarios a la NIC, son autolimitados y transitorios. La creatinina plasmática, normalmente, alcanza los niveles máximos entre el tercer y el quinto día, recuperando sus valores normales en una o dos semanas. El daño renal

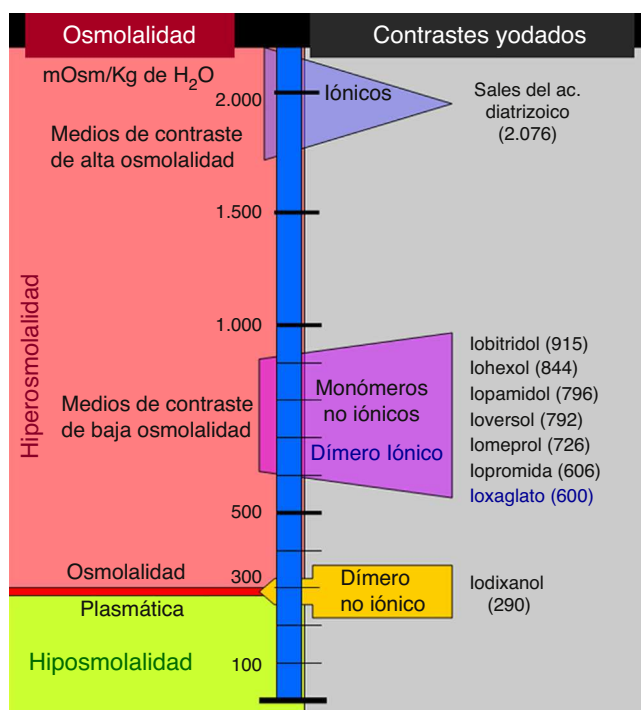


Figura 2 Osmolalidad de los medios de contraste yodados con concentraciones de yodo superiores a 300 mg de I/ml. El lector puede ver esta figura a color en la versión electrónica del artículo.

Tabla 1 Nefrotoxicidad, osmolalidad y viscosidad de los diferentes medios de contraste yodados

Principio activo/preparado comercial	Tipo de contraste	Nefrotoxicidad	Osmolalidad*	Viscosidad**
Iobitridol Xenetix®	Monómero no iónico	+	++	++ (9-20)
Iomeprol Iomeron®	Monómero no iónico	+	++	++ (9-20)
Iopamidol Scanlux®	Monómero no iónico	+	++	++ (9-20)
Iopromida Ultravist®	Monómero no iónico	+	++	++ (9-20)
Ioversol Optiray®	Monómero no iónico	+	++	++ (9-20)
Iodixanol Visipaque®	Dímero iónico	+	+	+++ (11-25)
Iohexol Omnipaque®	Monómero no iónico	++	++	++ (9-20)
Ioxagato Hexabrix®	Dímero iónico	++	++	++ (7-15)
Ac. Diatrizoico Plenigraf®	Monómero no iónico	+++	++	++ (9-18)

* Osmolalidad: alta osmolalidad (+++); baja osmolalidad (++) e isosmolalidad (+).

** Viscosidad en mPa.s desde 37 °C a 20 °C

permanente ocurre en muy pocos casos y solo entre el 0,4 y el 2% de los pacientes con esta afectación necesitan diálisis en el momento agudo^{11,13}. No obstante, la NIC representa la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados, después de la cirugía y la hipotensión arterial. Además, la NIC no solo aumenta el riesgo de muerte por fallo renal, sino que también se ha asociado a una mayor morbilidad por sepsis, hemorragia, coma o insuficiencia respiratoria^{11,14}.

Fisiopatología y manifestaciones clínicas

La fisiopatología de la NIC sigue sin estar clara, aunque parece presentar un mecanismo multifactorial. Actualmente se acepta que la osmolalidad de los MC yodados tiene un papel determinante en la patogénesis de la NIC, aunque no es el único factor. Se ha demostrado también la participación de efectos quimiotóxicos directos independientes de la osmolalidad.

Los MC yodados provocan una alteración sobre la perfusión renal. En una primera fase, que dura apenas unos segundos, se observa vasodilatación renal con el consiguiente incremento del flujo renal. En la segunda fase, se observa vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo renal con la consiguiente caída de la filtración glomerular. Esta vasoconstricción podría atribuirse a la suma de varios efectos del contraste yodado sobre el riñón: a un efecto citotóxico directo que desencadenaría necrosis e inhibición de la reabsorción tubular; a la alta osmolalidad de los MC que produciría una alteración en la regulación del flujo sanguíneo renal con la liberación de potentes vasoconstrictores como la endotelina; a la precipitación de cristales en las células tubulares; a la reducción de la producción de óxido nítrico

por la corteza renal y al estrés oxidativo producido por la liberación de radicales libres. Además, este efecto puede estar agravado por drogas nefrotóxicas que podrían eventualmente contribuir al daño renal causado por la inyección del MC yodado, como por ejemplo la furosemida, antiarrítmicos, digitálicos o beta-bloqueantes, AINE, antibióticos aminoglucósidos, penicilinas, sulfamidas o la ciclosporina¹⁵.

Las manifestaciones clínicas son variables, desde una elevación transitoria y aislada de creatininemia de forma asintomática, hasta IRA o anuria con su consiguiente prolongación de los tiempos de hospitalización y un aumento de la morbilidad intrahospitalaria. El sedimento urinario suele ser patológico en los pacientes con NIC, presentando una leve proteinuria. No obstante, como ya hemos comentado, en la mayoría de los casos la NIC es un fenómeno autolimitado, con elevaciones discretas de la creatininemia a las 48-72 horas que normalmente regresa a los niveles basales en 7-14 días.

Medidas para minimizar la nefrotoxicidad

Las estrategias de prevención son de gran importancia, puesto que una vez establecida la NIC yodado, no hay tratamientos efectivos. Por ello es importante conocer cuáles son los pacientes de riesgo, utilizar preferentemente los contrastes de bajo perfil nefrotóxico y aplicar los tratamientos preventivos más efectivos.

Factores de riesgo

La medida más eficaz para disminuir la incidencia y gravedad de la NIC es identificar a los pacientes con factores de riesgo, con el objetivo de evitar someterlos a la administración

de contraste yodado o bien instaurar medidas profilácticas frente a esta complicación.

Dentro de los factores de riesgo, el más importante es la presencia de insuficiencia renal (IR) estadio 3 o superior, expresada como una tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m². Además, cuanto más severo sea el grado de insuficiencia renal mayor es el riesgo de desarrollarla. Thomsen et al.¹⁶ en un estudio retrospectivo con 301 pacientes en IRC estable en estadio 3-5 (TFG <60 ml/min/1,73 m²), muestran una frecuencia global de 2,3% de NIC tras la utilización de contrastes yodados no iónicos de baja e isosmolalidad. El riesgo de NIC fue de 0,6% en pacientes con TFG >40 ml/min/1,73 m², de 4,6% en pacientes con TFG entre 30 y 40 ml/min/1,73 m², y de 7,8% en pacientes con TFG <30 ml/min/1,73 m².

La estimación de la TFG se ha establecido como un indicador de función renal más preciso que la creatinina sérica, para identificar a los pacientes de riesgo. Es un adecuado marcador de la función renal en situaciones de estabilidad como la IRC, aunque en situaciones agudas puede ser confusa, puesto que ni la creatinina ni la función renal son estables. La estimación de la TFG puede realizarse a través de distintas fórmulas, aunque por exactitud y facilidad de cálculo, la conocida como CKD-EPI¹⁷ es la más recomendada. Para ello, simplemente se requiere el valor de creatinina sérica, la edad y sexo del paciente, aunque en caso de raza negra también hay que tener en cuenta esta variable. Hay disponibles aplicaciones para dispositivos móviles y distintas páginas web (entre otras www.senefro.org de la Sociedad Española de Nefrología) con calculadoras para obtener su valor.

Otros factores de riesgo reconocidos son la deshidratación, la diabetes mellitus y la edad avanzada, sobre todo, en combinación con la IR. La hipotensión arterial y la insuficiencia cardíaca grado III/IV New York Heart Association también demostraron, en un importante estudio multivariante, ser factores de riesgo de NIC en pacientes sometidos a tratamiento de angiografía coronaria¹⁸. En este estudio, donde la administración del MC yodado fue por vía intraarterial, también mostraron riesgo de NIC la utilización de balón de contrapulsación aórtico y la presencia de bajos niveles de hematocrito.

Otros estudios han identificado factores de riesgo adicionales como el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, entre otros, los antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos y vancomicina, así como de diuréticos de asa como la furosemida, cuya administración se recomienda suspender al menos 48 horas antes de la inyección del contraste. La administración de antihipertensivos que pueden reducir la perfusión renal, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), puede mantenerse siempre que no exista una situación de deshidratación del paciente¹⁵. Algunos estudios incluyeron el mieloma múltiple como factor de riesgo, pero posteriormente se ha constatado que, en estos casos, la NIC es infrecuente si el estado de hidratación del paciente es correcto¹⁹.

La identificación de los pacientes de riesgo para desarrollar NIC va a requerir, por tanto, una determinación de creatinina con estimación de la TFG, en los pacientes que presenten alguno o más de los factores de riesgo. En la [tabla 2](#) se exponen las situaciones en las que se recomienda una

Tabla 2 Pacientes en situación de riesgo de nefrotoxicidad en los que se recomienda una analítica, con creatinina y estimación de la TFG, previamente a la realización de un estudio con contraste yodado

Pacientes que requieren medición de función renal

En estudios programados

Pacientes, conocidos previamente, con TFG < 60 ml/min/1,73m²

Administración de MC yodado por vía intraarterial

Edad > 70 años

Historia de insuficiencia renal crónica o enfermedad renal:

Trasplante renal

Tumor renal

Cirugía renal

Riñón único

Proteinuria

Historia de diabetes mellitus

Tratamiento con metformina

Historia de HTA en tratamiento

Fármacos nefrotóxicos (AINE, aminoglucósidos, furosemida)

Gota

En estudios de urgencias (pacientes con los factores de riesgo anteriores)

Determinar la TFG si el estudio puede demorarse hasta obtener el resultado

Si la TFG no puede ser obtenida, adoptar medidas profilácticas como si:

TFG < 60 ml/min/1,73 m², en administración intraarterial

TFG < 45 ml/min/1,73 m², en administración intravenosa

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; HTA: hipertensión arterial; MC: medio de contraste; TFG: tasa de filtrado glomerular. Modificada de Stacul et al²⁴.

determinación de creatinina, previamente a la realización del estudio y de la administración del MC yodado.

Medio de contraste: tipo, vía de administración y dosis

La osmolalidad de los MC, como ya hemos comentado, está relacionada con la nefrotoxicidad. No obstante, no se ha demostrado beneficio en la administración de MC de isosmolalidad (iodixanol) frente a los de baja osmolalidad (monómeros no iónicos) en pacientes con IR previa^{20,21}. En cambio, la utilización de MC yodados de alta osmolalidad (sales de ac. diatrazoico) deben evitarse puesto que se asocian con una mayor frecuencia de NIC²².

No debe plantearse el uso de MC basados en gadolinio como alternativa a los yodados, ya que son más nefrotóxicos que estos a dosis equivalentes de atenuación de rayos X²³. Por otro lado, su utilización en pacientes con una marcada reducción de la TFG puede inducir la aparición de fibrosis sistémica nefrogénica.

La administración intraarterial del MC yodado presenta un mayor riesgo de complicaciones (incluyendo la NIC) que la inyección intravenosa del contraste. Esto se deduce de los diferentes trabajos publicados que determinan la frecuencia de NIC tras la administración de MC por vía intraarterial, aunque la mayoría de los estudios son de angiografías coronarias. No hay estudios disponibles que comparen directamente la administración intraarterial e intravenosa. Las medidas de prevención deben extremarse en pacientes sometidos a exploraciones que utilicen la vía intraarterial²⁴.

En cuanto a la dosis, en pacientes de riesgo, se recomienda utilizar la menor dosis posible de contraste que asegure la calidad diagnóstica de la prueba radiológica²⁵. Una dosis «segura» no existe e incluso pequeños volúmenes de contraste pueden causar NIC en pacientes de alto riesgo. La administración de múltiples dosis de contraste intravascular en un corto periodo de tiempo, se ha propuesto como un factor de riesgo de NIC. La vida media de los contrastes de baja osmolalidad es de 2 horas en pacientes con función renal normal, por lo que en aproximadamente 20 horas se elimina todo el contraste. La Guía sobre el uso de MC de la ACR recomienda, en pacientes de riesgo, evitar la administración de nuevas inyecciones en intervalos inferiores a 24 horas, excepto en situaciones de urgencias²⁶.

Estrategias profilácticas

En pacientes sanos y sin factores de riesgo no son necesarias medidas profilácticas añadidas porque la incidencia de nefropatía inducida por los MC yodados es prácticamente nula. En pacientes de riesgo, especialmente cuando existe un deterioro de la función renal previa que es el principal factor de riesgo de desarrollar una NIC, las medidas de prevención que se recomiendan son:

a) Evitar la administración de contraste yodado: sobre todo en pacientes con una tasa de filtrado glomerular muy disminuido ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y cuando dispongamos de otras técnicas de imagen médica que aporten la información diagnóstica necesaria sin requerir de la administración de contrastes yodados intravasculares. No obstante, incluso en circunstancias de alto riesgo, no existe una contraindicación absoluta de la administración de contraste yodado si la gravedad o urgencia de la situación lo requiere.

b) Hidratación intravenosa: es la medida profiláctica que ha demostrado ser más efectiva y la base de la prevención de la NIC. Se recomienda la hidratación por vía intravenosa, en todos los pacientes de riesgo con deterioro de la función renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ para la inyección intraarterial de contraste yodado o $\text{TFG} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ para la intravenosa)²⁵. A pesar de numerosos estudios, no existe evidencia concluyente de superioridad de ninguna pauta de hidratación intravenosa, ni cuantitativa ni cualitativa (suero salino al 0,9% frente a bicarbonato sódico 1/6 M)²⁷. Se han propuesto múltiples modelos de hidratación intravenosa, aunque dos de los más utilizados, siempre teniendo en cuenta la situación cardiovascular y de hidratación previa del paciente, son:

- Suero salino al 0,9% (1 ml/kg/h durante al menos 6 horas antes y después de la administración del MC).
- Bicarbonato sódico 1/6 molar (3 ml/kg/h durante una hora antes de la inyección de contraste y 1 ml/kg/h durante 6 horas tras la misma).

c) Medidas farmacológicas: la N-acetilcisteína se ha utilizado de manera habitual como elemento profiláctico frente a la NIC, sobre todo a raíz de un estudio publicado en el año 2000²⁸ en base a sus efectos antioxidantes y vasodilatadores. No obstante, varios metaanálisis^{29,30} y ensayos clínicos³¹ posteriores con diferentes dosis y pautas de administración de N-acetilcisteína han arrojado resultados contradictorios, por lo que en la actualidad no existe evidencia de nefroprotección³². No obstante, dada su prácticamente nula toxicidad existen guías locales en las cuales se recomienda su administración en los pacientes de alto riesgo³³.

Otros fármacos como teofilina³⁴, estatinas^{34,35}, iloprost³⁶ o probucol³⁷ han sido objeto de ensayos clínicos, pero tampoco han demostrado efectos protectores consistentes frente a la NIC, hasta la fecha.

d) Profilaxis con técnicas depurativas extrarrenales: técnicas como la hemodiálisis o la hemofiltración pueden depurar rápidamente el medio de contraste del torrente sanguíneo en pacientes con IR. No obstante, y a pesar de un ensayo clínico que sugiere que la hemofiltración preventiva podría reducir la incidencia de NIC en pacientes con IR avanzada³⁸, un metaanálisis posterior no corroboró esta conclusión³⁹, por lo que hasta la fecha no hay evidencias de peso que recomienden su uso profiláctico frente a la NIC.

En pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal por IRC estadio 5, las medidas preventivas de NIC carecen de sentido y además no debe realizarse hidratación previa a la prueba, por el riesgo de sobrecarga de volumen que conlleva. Tampoco son necesarias nuevas sesiones ni sincronizar la administración del contraste yodado, con las sesiones de hemodiálisis o recambio de líquido de diálisis peritoneal.

En situaciones de urgencia, en aquellos casos en que esperar a obtener un resultado analítico para calcular la TFG podría conllevar un riesgo para el paciente, puede indicarse una hidratación intravenosa de suero salino o bicarbonato 1/6 molar de entre 300 y 500 cc³³, antes de la administración del contraste y completarse con cualquiera de las pautas de hidratación antes referidas, tras la prueba.

En la [tabla 3](#), se resumen las medidas preventivas recomendadas.

Contrastes yodados y metformina

Un manejo especial requieren los pacientes diabéticos en tratamiento con metformina e insuficiencia renal. La metformina es un antidiabético oral de excreción renal, cuyo mecanismo de acción es disminuir la producción de glucosa por el hígado bloqueando la captación hepática del lactato e inhibir la absorción intestinal de la glucosa.

No hay interacción conocida entre la metformina y los MC yodados, ni la metformina es un fármaco nefrotóxico. El principal riesgo radica en la posibilidad de que suceda un eventual daño renal agudo inducido por el contraste yodado, produciéndose una disminución de la excreción urinaria de la metformina y consecuentemente, un aumento de su vida media en el organismo. Este evento es más probable en pacientes con deterioro previo de la función renal. La coincidencia temporal de estos tres factores (insuficiencia renal previa, NIC y aumento de los niveles de metformina) puede ocasionar un acúmulo del lactato con el riesgo de desarrollar un cuadro de acidosis láctica. No todos los pacientes que

Tabla 3 Medidas profilácticas en paciente de riesgo de NIC**RECOMENDACIONES: PREVENCIÓN DE NIC**

Pacientes con TFG >60 ml/min/1,73 m² (administración de contraste intrarterial)

Pacientes con TFG >45 ml/min/1,73 m² (administración intravenosa)

– Tienen un riesgo bajo de NIC y no precisan de medidas profilácticas más allá de mantener un estado de hidratación adecuado.

Pacientes con TFG <60 ml/min/1,73 m² (administración de contraste intrarterial)

Pacientes con TFG <45 ml/min/1,73 m² (administración intravenosa)

Previo a la prueba:

– Considerar estudios de imagen médica que no requieran la administración de medios de contraste yodados.

– Evitar situaciones de deshidratación. No es recomendable el ayuno de líquidos previo a la prueba.

– Retirar (si la situación clínica lo permite) fármacos nefrotóxicos como AINEs, vancomicina, aminoglucósidos y metformina, entre otros, desde 48 horas antes de la administración del contraste.

– Iniciar pauta de hidratación intravenosa con suero salino al 0,9% o con bicarbonato sódico 1/6 molar.

Durante la prueba:

– Utilizar medios de contrastes de baja o iso-osmolalidad, reducir el volumen de contraste a la dosis mínima diagnóstica y evitar dosis repetidas, espaciándolas al menos 24 horas (salvo situaciones de urgencias).

Posterior a la prueba:

– Continuar con pauta de hidratación intravenosa

– Control de TFG entre las 48 y 72 horas posteriores a la prueba

NIC: nefropatía inducida por contraste; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Modificada de ESUR Guidelines on contrast media. Version 8.¹²⁵.

desarrollan NIC y que estén tomando metformina desarrollarán una acidosis láctica. Sigue siendo incierta la relación exacta entre la acumulación de metformina y el desarrollo de clínica evidente de acidosis láctica, pudiendo manifestarse esta con vómitos, náuseas, somnolencia, anorexia, dolor epigástrico, hiperpnea, letargia, diarrea y sed.

Existen discrepancias en cuanto a las recomendaciones descritas para prevenir la acidosis láctica, en estos pacientes, por las distintas sociedades radiológicas y urológicas tanto europeas como americana⁴⁰. En la [tabla 4](#) se resumen las recomendaciones según la última versión de la Guía de la ESUR²⁵ que varían dependiendo de la función renal del paciente (valorada por la estimación de la TFG), de la vía de administración del contraste (intraarterial o intravenosa), así como de la urgencia del estudio.

Contraindicaciones y precauciones

No se han descrito en la literatura contraindicaciones verdaderamente absolutas al uso de contrastes yodados

Tabla 4 Recomendaciones en pacientes en tratamiento con metformina

Recomendaciones: en tratamiento con metformina

Pacientes con TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m²: no precisan de medidas adicionales. Pueden seguir tomando el tratamiento con metformina

Pacientes con TFG ≥ 45 ml/min/1,73 m², con administración de contraste por vía intravenosa: pueden continuar el tratamiento con metformina sin cambios

Pacientes con TFG entre 30 y 59 ml/min/1,73 m² (administración de contraste intraarterial)

Pacientes con TFG entre 30 y 44 ml/min/1,73 m² (administración intravenosa)

Supresión de metformina 48 horas previas a la administración del medio de contraste

Adoptar medidas de prevención de NIC (ver [Tabla 3](#))

Control analítico a las 48 horas posteriores. Reiniciar el tratamiento si no existe agravamiento de la función renal respecto a la situación basal

Pacientes con TFG <30 ml/min/1,73 m² (IRC estadios 4 y 5), o en situaciones de riesgo para acidosis láctica (alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica o muscular periférica, sepsis o infección grave):

La metformina está contraindicada y deben evitarse los medios de contraste yodados

Si exploración urgente con contraste yodado + IRC + tratamiento con metformina:

Interrumpir el tratamiento con metformina

Adoptar medidas de prevención de NIC con hidratación intravenosa

Monitorizar la función renal e indicadores de acidosis láctica (ácido láctico >5 mmol/L o pH sanguíneo $<7,5$)

Vigilar síntomas de acidosis láctica (vómitos, náuseas, somnolencia, anorexia, dolor epigástrico, hiperpnea, letargia, diarrea y sed)

Reiniciar la toma de metformina 48h después, si creatinina y TFG no se han deteriorado con respecto a sus niveles previos a la exploración

IRC: insuficiencia renal crónica; NIC: nefropatía inducida por contraste; GF: tasa de filtrado glomerular. Basada en: ESUR Guidelines on contrast media. Version 8.¹²⁵.

por vía intravascular, pues siempre se valora la relación riesgo/beneficio primando la utilidad diagnóstica de la exploración radiológica si esta es vital. Aun así, se puede considerar como una contraindicación una historia previa de reacción aguda severa a un MC yodado. En caso necesario, se recomienda utilizar un MC yodado diferente al que causó la reacción aguda y realizar el estudio bajo supervisión del equipo de emergencias.

Los MC yodados contienen pequeñas cantidades de yodo libre que puede desencadenar un cuadro de tirotoxicosis en pacientes de riesgo con hiperfunción tiroidea, como en la enfermedad de Graves o en el bocio multinodular con autonomía tiroidea, especialmente en ancianos o habitantes de zonas con déficit de yodo. Esta, es una reacción adversa muy tardía que ocurre entre las 4 y 6 semanas posteriores a la inyección. Por ello, en pacientes con hipertiroidismo manifiesto se considera una contraindicación el

Tabla 5 Contraindicaciones y situaciones de riesgo**Contraindicaciones**

Reacción adversa previa aguda grave
Hipertiroidismo no controlado

Situaciones de riesgo

- Riesgo de reacciones adversas agudas
 - Reacción adversa previa aguda no grave al contraste yodado
 - Historia de asma o reacción alérgica moderadas a otras sustancias
- Riesgo de reacciones adversas tardías
 - Tratamiento con interleucina 2
 - Hiperfunción tiroidea en pacientes de riesgo
- Riesgo de NIC
 - Insuficiencia renal
 - DM, deshidratación, fármacos nefrotóxicos, enfermedad cardiovascular
- Otros riesgos
 - Embarazo
 - Feocromocitoma
 - Miastenia gravis

NIC: nefropatía inducida por contraste.

uso de MC yodados. La profilaxis no es generalmente necesaria, aunque en pacientes seleccionados, el endocrino puede prescribir un tratamiento profiláctico, y realizar un control y seguimiento²⁵.

Aunque no se han descrito otras contraindicaciones, sí se han de adoptar precauciones en determinadas situaciones de riesgo (tabla 5). En el embarazo se debe evitar su uso, puesto que los contrastes yodados atraviesan la barrera placentaria. Únicamente deberían ser administrados en aquellos casos en los que el estudio sea esencial para el diagnóstico y siempre con el consentimiento informado de la paciente. Si bien no se han demostrado efectos teratógenos ni mutagénicos de los MC, su inocuidad no ha sido tampoco documentada. Un riesgo sí conocido sobre el feto es la posible depresión de la función tiroidea. Así, en mujeres embarazadas que hayan recibido contrastes yodados hay que realizar la determinación sérica de THS en neonatos durante la primera semana de vida para valorar dicha función. En caso de embarazadas con deterioro de la función renal hay que prevenir las reacciones adversas renales como en cualquier otro paciente con la misma alteración renal, sin necesidad de tomar precauciones adicionales para el feto²⁵.

Una historia previa de reacción adversa aguda no grave al contraste yodado, asma o reacción alérgica moderada a otras sustancias, son situaciones de riesgo para reacciones adversas agudas, aunque este tema ya ha sido tratado en este suplemento. También se ha visto que los pacientes en tratamiento con interleucina 2 que reciben MC yodado por vía intravenosa, presentan mayor incidencia de reacciones adversas tardías de tipo cutáneo⁴¹.

Existe controversia sobre la administración intravascular de MC yodados en pacientes con sospecha de feocromocitoma, por la atribución clásica de riesgo de desencadenar una crisis hipertensiva al elevar los niveles de catecolaminas. Sin embargo, estos casos son anecdóticos en la literatura y se han producido con contrastes iónicos. Estudios recientes no han encontrado diferencias estadísticamente

significativas en el aumento de las catecolaminas después de la inyección de contraste yodado no iónico y de suero salino. No obstante, se recomienda realizar un bloqueo alfa y beta adrenérgico mediante fármacos por vía oral cuando existe un diagnóstico establecido de feocromocitoma⁴². También en casos de miastenia gravis se ha descrito que el MC yodado puede agravar los síntomas, aunque no hay evidencias suficientes que justifiquen una contraindicación del contraste yodado. Se recomienda utilizar contrastes de baja osmolaridad y un seguimiento clínico, en estos pacientes.

Conclusión

Los actuales MC yodados no iónicos, de baja o isosmolalidad, muestran una baja incidencia de NIC en la población general, inferior a los contrastes iónicos (más nefrotóxicos y con mayor incidencia de reacciones adversas). No obstante, la NIC sigue siendo el efecto adverso más importante de los contrastes yodados. La insuficiencia renal preexistente es el principal factor de riesgo. Las estrategias para minimizar estos efectos no deseables, se basan en la identificación de los pacientes de riesgo y en medidas profilácticas de hidratación intravenosa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Thomsen HS, Morcos SK. Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology. Management of acute adverse reactions to contrast media. *Eur Radiol*. 2004;14:476-81.
- 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.
- Jakobsen JA. Physiological effects of contrast media for use in multidetector row computed tomography. *Eur J Radiol*. 2007;62(S):S14-25.
- Stormorken H, Skaltei IO, Testart MC. Effect of various contrast media on coagulation, fibrinolysis and platelet function. An in vitro and in vivo study *Invest Radiol*. 1986;21:348-54.
- Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2009;250:68-86.
- Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:924-30.
- Morris TW, Kern MA, Katzberg RW. The effects of media viscosity on hemodynamics in selective arteriography. *Invest Radiol*. 1982;17:70-6.
- Llerena Rojas LR, Llerena Rojas LD. Sustancias de contraste para estudios radiográficos en cardiología intervencionista. *Rev Cubana Med*. 2002;41:167-73.
- Bellin MF, Stacul F, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, et al. Late adverse reactions to intravascular iodine based contrast media: an update. *Eur Radiol*. 2011;21:2305-10.

10. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006;100:S11–5.
11. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol.* 2003;76:513–8.
12. Elicker BM, Cypel YS, Weinreb JC. IV contrast administration for CT: a survey of practices for the screening and prevention of contrast nephropathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:1651–8.
13. Mathew R, Haque K, Wothipoom W. Acute renal failure induced by contrast medium: steps towards prevention. *BMJ.* 2006;333:539–40.
14. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1673–89.
15. Fernández-Cimadevilla OC, Barriales-Alvarez V, Lozano-Martínez Luengas I. Nefropatía inducida por contraste. *Med Clin (Barc).* 2011;137:84–90.
16. Thomsem HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT: a pooled analysis of two randomized trials. *Eur Radiol.* 2009;19:891–7.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–12.
18. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1393–9.
19. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology.* 1992;183:519–21.
20. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007;115:3189–96.
21. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, et al. Contrast induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol.* 2006;41:815–21.
22. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993;188:171–8.
23. Thomsen HS. Gadolinium-based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses. *Eur Radiol.* 2004;14:1654–6.
24. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011;21:2527–41.
25. ESUR Guidelines on contrast media. Version 8.1. European Society of Urogenital Radiology [consultado 22 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.esur.org/guidelines/>
26. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media Version 9. 2013. [consultado 20 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual>
27. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:1038–46.
28. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343:180–4.
29. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med.* 2007;5:32.
30. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med.* 2008;148:284–94.
31. ACT, Trial, Investigators. AT Rationale, design, and baseline characteristics of the Acetylcystein for Contrast-induced nephropathy (ACT). Trial: a pragmatic randomized controlled trial to evaluate the efficacy of acetylcysteine for the prevention of contrast-induced, nephropathy. *Trials.* 2009;10:38.
32. ACT: No benefit of N-acetylcysteine to reduce contrast-induced nephropathy. [consultado 15 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.theheart.org/article/1151175.do>
33. S Owen F RJ, S Hiremath F S, S Myers F A, S Fraser-Hill FM, S Barrett F B. Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy. Canadian Association of Radiologists. 2011. Canada. Disponible en: www.car.ca. [consultado 15 Feb 2013].
34. Kwok CS, Pang CL, Yeong JK, Loke YK. Measures used to treat contrast-induced nephropathy: overview of reviews. *Br J Radiol.* 2013;86:20120272.
35. Toso A, Maioli M, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol.* 2010;105:288–92.
36. Spargias K, Adreanides E, Demerouti E, Gkouziouta A, Manginas A, Pavlides G, et al. Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation.* 2009;120:1793–9.
37. Li G, Yin L, Liu T, Zheng X, Xu G, Xu Y, et al. Role of probucol in preventing contrast-induced acute kidney injury after coronary interventional procedure. *Am J Cardiol.* 2009;103:512–4.
38. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med.* 2003;349:1333–40.
39. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, Corradi V, de Cal M, Kuang D, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:361–71.
40. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology.* 2010;254:261–9.
41. Vivas I, Nicolás AI, López Picazo JM, Elduayen B, Delgado C, Añó M, et al. Reacciones adversas a los medios de contraste yodados en pacientes tratados con interleuquina-2. *Radiología.* 2000;42:393–6.
42. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with IV administration of nonionic contrast material. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:970–4.