

# Ostebea

OSASUNERAKO  
TEKNOLOGIEN  
EBALUAKETA  
EVALUACION DE  
TECNOLOGIAS  
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME

## Utilización de Contrastes Yodados en Radiodiagnóstico

- I. **Introducción**  
Los servicios de radiodiagnóstico tienen diversos productos de contrastes yodados: de alta y baja osmolalidad. **5**
- II. **Metodología**  
Se realizó una síntesis bibliográfica y un análisis económico. **9**
- III. **Clasificación** **13**
- IV. **Reacciones pseudo-alérgicas**  
Son infrecuentes y de carácter leve. **17**
- V. **Nefrotoxicidad**  
Se asocia a factores de riesgo previos. **25**
- VI. **Cardiotoxicidad**  
En la población sin riesgo la utilización de los contrastes convencionales es tan efectiva como con los de baja osmolalidad. **35**
- VII. **Utilización en pediatría**  
Las reacciones leves pueden ser importantes en la edad pediátrica. **45**
- VIII. **Responsabilidad médico-legal**  
El actuar en base a unas recomendaciones atenúa la responsabilidad del profesional. **49**
- IX. **Evaluación económica**  
Se elabora un árbol de decisión y análisis de sensibilidad. **53**
- X. **Conclusiones**  
El uso selectivo de contrastes yodados es una actitud prudente. **69**

ABENDUA/DICIEMBRE 1995

## INDICE

### ABSTRACT

### LABURPENA

### INTRODUCCIÓN

### METODOLOGÍA

### CLASIFICACIÓN

Productos yodados de alta osmolalidad  
Productos yodados de baja osmolalidad

### REACCIONES PSEUDO-ALÉRGICAS

Definición  
Clasificación  
Frecuencia de reacciones pseudoalérgicas  
Factores que modifican el riesgo de reacción pseudoalérgica  
Profilaxis de reacciones pseudoalérgicas  
Recomendaciones  
Tratamiento de las reacciones pseudoalérgicas  
Bibliografía

### NEFROTOXICIDAD

Introducción  
Fisiopatología  
Incidencia y factores de riesgo de nefrotoxicidad  
Prevención y tratamiento de nefrotoxicidad  
Conclusión  
Bibliografía

### CARDIOTOXICIDAD

Introducción  
Fisiopatología  
Incidencia y factores de riesgo de cardiotoxicidad  
Conclusión  
Bibliografía

### UTILIZACIÓN EN PEDIATRÍA

Introducción  
Incidencia y factores de riesgo de reacciones adversas  
Conclusión  
Bibliografía

### INFORME JURÍDICO

### EVALUACIÓN ECONÓMICA

Introducción.  
Método y problemática.  
Herramientas de evaluación económica: indicadores y limitaciones.  
Análisis de decisión. Estrategias de prescripción de contrastes yodados.  
- Estudio de costes.  
- Resultados  
- Conclusiones.  
- Bibliografía.

### CONCLUSIONES

## INFORME

# Utilización de Contrastes Yodados en Radiodiagnóstico

- I. **Introducción** 5  
Los servicios de radiodiagnóstico tienen diversos productos de contrastes yodados: de alta y baja osmolalidad.
- II. **Metodología** 9  
Se realizó una síntesis bibliográfica y un análisis económico.
- III. **Clasificación** 13
- IV. **Reacciones pseudo-alérgicas** 17  
Son infrecuentes y de carácter leve.
- V. **Nefrotoxicidad** 25  
Se asocia a factores de riesgo previos.
- VI. **Cardiotoxicidad** 35  
En la población sin riesgo la utilización de los contrastes convencionales es tan efectiva como con los de baja osmolalidad.
- VII. **Utilización en pediatría** 45  
Las reacciones leves pueden ser importantes en la edad pediátrica.
- VIII. **Responsabilidad médico-legal** 49  
El actuar en base a unas recomendaciones atenúa la responsabilidad del profesional.
- IX. **Evaluación económica** 53  
Se elabora un árbol de decisión y análisis de sensibilidad.
- X. **Conclusiones** 69  
El uso selectivo de contrastes yodados es una actitud prudente.

Este informe, finalizado en diciembre de 1995, ha sido elaborado por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, la Subdirección de Farmacia y Prestación Complementaria y la Asesoría Jurídica del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco:

- Dr. José Asua
- Dra. M<sup>ª</sup> Angeles Baile
- Asunción Gutiérrez, economista
- Karmele Aizpuru, farmacéutica
- Iñigo Aizpurua, farmacéutico
- Fernando Toña, jurista

Osteba agradece las sugerencias y aportaciones realizadas a los siguientes **revisores externos**:

- Dr. Javier Mar Medina. Documentalista clínico. Hospital Comarcal Alto Deba
- Dr. Jose Antonio Rekondo Bravo. Director asistencial Osatek, Tecnología Sanitaria de Euskadi, SA.
- Dr. Fernando Aros. Servicio de Cardiología. Hospital de Txagorritxu
- Servicio de Alergología del Hospital Santiago Apostol de Vitoria
- Dr. Angel Mari Gonzalo. Médico adjunto, radiólogo pediatra y responsable del área de uroradiología. Hospital de Txagorritxu
- Dr. Fernando Echeverría Albeniz Jefe de sección. Responsable del área de T.A.C.de cuerpo. Hospital de Txagorritxu
- Dr. Agustín Azpiazu Alonso-Urquijo. Médico adjunto. Área de radiología vascular e intervencionista. Hospital de Txagorritxu
- Dr. Koldo Hurtado Urionabarretxea. Médico adjunto. Área de radiología vascular e intervencionista. Hospital de Txagorritxu
- Dra. Delfina Del Pozo Alkorta. Médico adjunto radiología. Hospital de Txagorritxu
- Dr. Ramón Arrizabalaga Gereñu. Médico adjunto radiología. Hospital de Txagorritxu
- Santiago Rubio Cebrián. Economista. Jefe de Servicio de Economía de la Salud. Escuela Nacional de Sanidad

#### **Osteba**

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco  
C/Álava, 11  
01006 VITORIA-GASTEIZ  
Tel.: 945. 13 20 53  
Fax: 945. 14 59 73  
e-mail: Osteba01@sarenet. es

# IODINATED CONTRAST MEDIA IN RADIODIAGNOSIS

## ABSTRACT

### INTRODUCTION

Radiodiagnosis services at present have several iodinated radiocontrast materials at their disposal which, according to their osmolality, are classified in two groups: high and low osmolality contrast media.

The safety of the test and quality of the diagnosis imaging through the administration of either of the iodinated contrast agents is practically the same.

Adverse reactions produced by the administration of these agents is classified as pseudoallergic and specific-organ, and degrees of intensity are classified as minor, moderate, severe and fatal, the foremost being the most common in clinical practice. For most patients who present these reactions the systematic effects are transitory and well tolerated.

According to whether or not risk factors are present, the general population is grouped as either low or high risk with regard to developing an adverse reaction. The high risk population is reckoned to vary between 15 and 20% of the total population.

Osteba, the health technology assessment service, has approached this assessment bearing in mind the variability observed in clinical practice and the difference in costs of the different iodinated contrast agents.

### AIM

The aim is to assess whether or not the increase in health costs with the use of low osmolality contrast media is justified by a lower incidence of adverse reactions and the assumed reduction in costs derived from their treatment.

### METHOD

Bibliographic search of the Medline database for existing literature on the subject from April 1992 to October 1994.

Thorough analysis and synthesis of selected bibliography, as well as publications by other health assessment agencies.

Survey designed to establish consumption and variability in the use of different iodinated contrast media in clinical practice and presented to hospitals in the Basque health services network.

Preparation of a decision making tree in order to carry out a cost-effectiveness analysis on the use of contrast media, using the computer programme Decision Maker 6.0.

Three analyses on sensitivity and one on the minimization of costs, as a supplement to the cost-effectiveness analysis.

Proposal of recommendations on the use of radiological contrast agents based on the classification of the population as high or low risk. A legal report on the legal liability of health staff in the case of a selective use of iodinated contrast media based on the recommendations proposed.

### RESULTS

The survey was sent to radiodiagnosis services and answered by 29 centres (53% of the total), 17 of which belonged to the public network, the other 12 being private. It was observed that high osmolality contrast media was used in 10.5% of all cases as compared to 88.8% low osmolality contrast media. The great variability in the use of these radiological contrast agents was notable between public and private hospitals, 93% of private hospitals using high-osmolality contrast media for computed tomography (CT) compared to 10% of public hospitals.

The cost-effectiveness analysis concluded that the additional cost per avoided adverse reaction (moderate or severe) using the universal instead of the selective strategy amounted to 972,000 pesetas. Through the analysis of the minimization of costs, it was estimated that by using the selective strategy instead of the universal strategy the health system could make a potential saving of 170 million pesetas.

### CONCLUSION

According to scientific documentation on the subject and the recommendations made by other assessment agencies, and with an aim to optimizing existing resources, it is concluded that a selective use of iodinated contrast media is sensible. This strategy means the use of high osmolality contrast media on low risk patients and the use of low osmolality contrast media on high risk patients.

Scientific evidence indicates that maximum benefit is obtained from low osmolality contrast media, above all, when used with the high risk population.

The legal report concludes that following recommendations based on scientific evidence can be classified as good professional practice; action taken based on these recommendations is non codified *lex artis*. For this reason, following the recommendations developed by the administration on this subject lessens professional liability.

# KONTRASTE IODADUNAK ERRADIAGNOSTIKOETAN ERABILTZEA

## LABURPENA

### SARRERA

Erradiodiagnosi zerbitzuek, gaur egun, iododun kontraste produktu ugari eskaintzen dizkizute. Produktu horiek bi taldetan banatzen dira osmolalitatearen arabera: osmolalitate handiko eta txikiko iododun kontrasteak.

Iododun kontrastearen bidez egiten den diagnosis-ren kalitatea eta probaren segurtasun-profila ia-ia berberak dira.

Agente horiek ezartzean sortutako kontrako erreakzioak bi taldetan banatzen dira, alegia, erreakzio pseudoalergikoak eta organo bakoitzari dagozkionak. Intentsitateaz ari bagara, berriz, erreakzio arinak, moderatuak, larriak eta heriotza aipatu behar ditugu; arinak dira sarrienak eguneroko medikuntza-lanetan. Erreakzio hauek dituzten osasun-bezero gehienetan, ondorio orokorrak aldi batekoak dira eta ondo jasaten dituzte.

Arrisku-faktorarik den ala ez den, horren arabera biztanleak bi multzotan biltzen dira, batetik, kontrako erreakzioa izateko arrisku handia dutenak eta, bestetik, arrisku txikia dutenak. Arrisku handia duten biztanleak, begiz jota, biztanle guztien %15-%20 dira.

Honenbestez, eguneroko medikuntza-lanetan ikusten den aldakortasuna eta iododun produktu erradiologikoen kostuen artean dauden aldeak direla-eta, Osasun-arloko Teknologiak Ebaluatzeko Zerbitzuak, *Ostebak*, ebaluazio hau egitea proposatu du.

### HELBURUA

Honen bidez ebaluatu nahi dugu, beraz, kontrako erreakzioen eragin txikiagoa eta tratamendu horien kostuen ustezko murrizketa nahikoa arrazoi ote diren osmolalitate txikiko kontrasteak egiteagatik sortzen diren kostuen gehikuntza onartzeko.

### METODOLOGIA

Bibliografia: Medlinerren bidez, gai honi buruz da goen bibliografia, 1992ko apiriletik 1994artekoa, bildu dugu.

Bibliografiaren azterketa: aukeratutako bibliografiaren azterketa zehatza eta sintesia egin dugu. Osasun-arloko teknologiak ebaluatzeko beste agentzia batzuek egindako argitalpenak ere aztertu ditugu.

Inkesta: nola eta zenbat erabiltzen diren iododun kontrasteak eguneroko medikuntza-lanean. Inkesta euskal osasun-sareko ospital guztietara bidali dugu. Erabaki-aukeren zuhaitza: egitura horren bidez, kontraste-erabileraren kostua eta eraginkortasuna aztertu dugu, *Decisión Maker 6.0* informatika-programa erabiliz.

Azterketa osagarriak: hiru sentikortasun-azterketa eta kostuak gutxitzeko azterketa bat egin ditugu kostu eta eraginkortasunaren azterketaren osagarri modura.

Arrisku handiko eta txikiko biztanle-sailkapenaren arabera, zenbait erabilera-gomendio egin ditugu erradiologi produktu bakoitzerako.

Lege-txostena: iododun kontrasteetarako zenbait gomendio eman ditugula-eta, lege-txostena egin da. Txosten horren bidez zehaztu da zein den osasun-arloko profesionalek gomendioetan oinarritutako erabilera selektibo bakoitzean duten erantzukizun juridikoa.

### EMAITZAK:

Erradiagnosi zerbitzuetara bidalitako inkestari 29 zentrok erantzun zioten, hau da, zentro guztien %53; horietatik 17 sare publikoak dira eta gainerakoak sare pribatukoak. Erradiologi arakaketen ondorioek dioten bezala, osmolalitate handiko kontrasteak arakaketa-kasuen %10,5ean erabiltzen dira; osmolalitate txikiko iododun kontrasteak, berriz, %88,8an.

Begi bistan jarri zen, bestalde, erradiologi produktu hauei dagokionez alde nabarmena dagoela ospitale publiko eta pribatuen artean, esate baterako, ospitale pribatuek TACen bidezko arakaketen %93 osmolalitate handiko kontrasteen bidez egiten dituzte; ospitale publikoetan, ordea, %10.

Kostu eta eraginkortasunaren azterketak dienez, saihestutako kontrako erreakzio bakoitzak (moderatu edo larria) 972.000 PTako kostu gehigarria ekarriko luke, baldin eta jokabide selektiboaren orde unibertsala erabiliko balitz.

Kostuak gutxitzeko azterketak aurriztatu duenez, jokabide unibertsala erabili beharrean selektiboa hartuko balitz, osasun-sistemak 170 milioi aurreztuko lituzke.

### ONDORIOA

Dauden baliabideak ahalik eta hoberen aprobetxatzeko, zuzena da iododun kontraste produktuak selektiboki erabiltzea, hala adierazten baitute gaiari buruzko zientzi literaturak eta bestelako ebaluazio-agentzien gomendioek. Jokabide horren ondorioz, arrisku txikiko osasun-bezeroen kasuan, osmolalitate handiko kontrasteak erabili beharko dira; arrisku handiko gaisoen taldean dauden kasuan, ordea, osmolalitate txikiko kontrasteak.

Zientziak erakusten digun ondorioetik honako hau atera daiteke: osmolalitate txikiko kontrasteen onurarik handiena arrisku handiko biztanleen artean lortzen da.

Lege-txostenak dakarrenez, egokia da zientzi ondorioan oinarritzen diren gomendioak aintzat hartzen dituen lan profesionala, izan ere, horrela lan egiteak kodetu gabeko *lex artis* balioa du-eta. Horregatik, administrazioak arlo horretan egindako gomendioen bidetik joateak profesionalen erantzukizuna arintzen du.

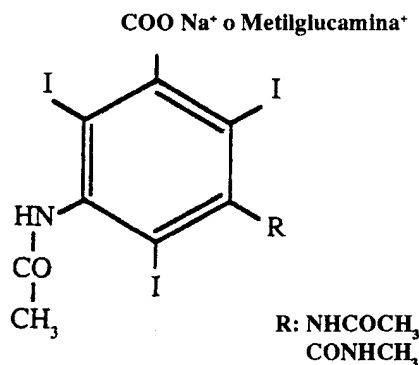
# *I. Introducción*



## INTRODUCCION

El objetivo fundamental de la utilización de contrastes yodados en radiología es, aumentar la calidad de la imagen diagnóstica de las distintas pruebas exploratorias y observar estructuras anatómicas que en su ausencia no se podrían visualizar.

Los servicios de radiodiagnóstico tienen a su disposición en la actualidad diversos productos de contraste yodado que, atendiendo a su osmolalidad (número de moles de soluto por kilogramo de agua), se clasifican en dos grupos: **Contraste Iónicos de Alta Osmolalidad (CIAO)** y **Contraste de Baja Osmolalidad -Iónicos y No Iónicos- (CNIBO)**.



**CONTRASTE YODADO DE ALTA OSMOLALIDAD**

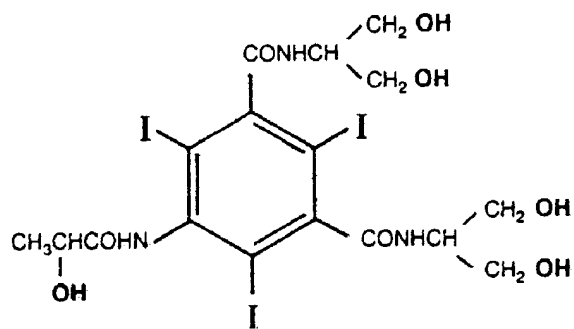
La efectividad diagnóstica de un medio de contraste se traduce en la capacidad para opacificar un vaso o un órgano, y esto depende de la concentración de átomos de yodo. Todos los agentes de contraste contienen un anillo bencénico con moléculas de yodo en las posiciones 2, 4 y 6 del anillo, quedando las posiciones 1, 3 y 5 abiertas para sustituciones. Con los contrastes iónicos estas tres posiciones se cubren con el azúcar metilglucamina (me-glumina) o con cationes como Na, Ca, Mg. En los contrastes no iónicos, estas posiciones se sustituyen por grupos hidroxílicos que favorecen su hidrosolubilidad.

Los productos de contraste iónicos de alta osmolalidad fueron los primeros en aparecer. Se utilizan en la práctica clínica desde el año 1950 y se caracterizan por tener una destacada sensibilidad diagnóstica y un nivel de seguridad aceptable. La frecuencia de efectos adversos con la utilización de

estos agentes se sitúa entre el 2% y el 10% de todas las exploraciones realizadas, atribuyéndose su toxicidad, en gran parte, a la elevada osmolalidad de sus soluciones, que oscila entre 1.400 y 2.400 mOsm/kg. (aproximadamente de cuatro a ocho veces la osmolalidad de la sangre). En este grupo se incluyen sustancias como el diatrizoato, iotalamato y el metrizoato.

## NUEVOS CONTRASTES YODADOS

No obstante, el riesgo de aparición de ciertos efectos adversos severos condujo al estudio y desarrollo de nuevos agentes yodados que surgen a fi-



**CONTRASTE YODADO DE BAJA OSMOLALIDAD**

nales de los años setenta. Son los contrastes de baja osmolalidad (iónicos y no iónicos). Estas sustancias, con prácticamente la misma cantidad de yodo que los contrastes convencionales, alcanzan la mitad de osmolalidad que estos, oscilando entre 411 y 800 mOsm./Kg. (aproximadamente unas dos veces la osmolalidad de la sangre). Entre los agentes no iónicos se incluyen, entre otros, el iohexol y el iopamidol; entre los iónicos, el único comercializado en España es el ioxagato. Estos productos se difundieron rápidamente en práctica clínica, desplazando en gran medida a los agentes convencionales. Pero se observó que, ante la misma calidad de la imagen diagnóstica, estos nuevos contrastes presentaban un coste claramente superior: por ejemplo en España es de nueve a diez veces más elevado el coste de los contrastes de baja osmolalidad frente a los de alta, tres a cuatro veces más alto en Francia, y de diez a veinte veces superior en Estados Unidos.



En la CAVP, el número de exploraciones realizadas con contrastes yodados por vía intravenosa durante 1994 representó el 91% del total de exploraciones radiológicas con sustancias yodadas, y en el 89% de los casos de esta exploración intravenosa se utilizaron contrastes de baja osmolalidad.

Se ha observado en la práctica clínica que todos los productos yodados son susceptibles de producir reacciones de intolerancia, tanto de aparición inmediata como retardada, y la posibilidad de aparición de una reacción adversa es difícil de precisar con antelación a la administración del agente radiológico.

Las reacciones adversas producidas por la administración de los contrastes yodados se pueden clasificar en **idiosincrásicas o pseudoalérgicas** (dosis independiente) y **órgano-específicas** (dosis dependiente). En cuanto a su grado de intensidad, las reacciones adversas **pueden ser leves, moderadas, graves y de muerte**. Las reacciones leves son las que en mayor medida se encuentran presentes en la práctica clínica; sobre todo tras la administración de contraste de alta osmolalidad en relación con los de baja. No requieren tratamiento. La mortalidad atribuible a los medios de contraste yodados es muy baja: se han citado cifras que oscilan entre 1/14.000 hasta 1/75.000.

### REACCIONES TRANSITORIAS

En la mayoría de los pacientes, las reacciones sistémicas producidas por la administración de contrastes yodados suelen ser transitorias. Según la literatura científica sobre el tema, los dos efectos adversos que en mayor medida parecen relacionarse con la administración de contrastes yodados serían la nefrotoxicidad y las reacciones anafilactoides. Las alteraciones renales y los cambios hemodinámicos que pueden aparecer con estas sustancias suelen ser bastante bien tolerados.

Con objeto de establecer recomendaciones para la utilización de cada medio de contrastes y con el fin de **optimizar la calidad y el coste-efectividad de las exploraciones radiológicas** realizadas con estos agentes, se **clasifica** a la población general, en función de la presencia o ausencia de ciertos factores de riesgo, en **población de bajo y alto riesgo para el desarrollo de una reacción adversa**, estimándose que la población de riesgo elevado oscila entre un 15% y un 20% de la población total.

Se plantea la posibilidad de aplicar una **estrategia selectiva** de administración de agentes de contrastes. Esta actitud obtiene mejores beneficios en el uso de los agentes radiológicos. Aplicando esta

estrategia, los **contrastos de alta osmolalidad** se utilizarían en **pacientes con ausencia de factores de riesgo** y se reservarían los **medios de baja osmolalidad para aquellos enfermos** considerados de **alto riesgo** de aparición de una reacción adversa, independientemente de la exploración realizada.

La protocolización del uso de los agentes radiológicos, basada en criterios economicistas, puede plantear, por otro lado, un problema ético-legal. Se debe establecer claramente si es obligado el uso de los nuevos agentes en todas las exploraciones radiológicas; y de no ser así, en qué circunstancias o situaciones clínicas quedaría reservado su uso. Si el fundamento de su utilización es la **presencia de factores de riesgo**, estos criterios **deben quedar claramente explicitados en la historia clínica del paciente** que va a ser sometido a una exploración radiológica con agentes de contrastes yodados.

El Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) ha planteado la realización de esta evaluación ante la variabilidad observada en la práctica clínica y debido a la controversia generada con la utilización de los medios de contrastes.

Se trata de **evaluar si el incremento de los costes sanitarios** con el uso de contrastes de baja osmolalidad **se justifica con una menor incidencia de reacciones adversas** y la supuesta reducción de los costes derivados de su tratamiento.

El problema que surge con el uso de los agentes de contraste yodados es si deben utilizarse los contrastes de baja osmolalidad en todas las exploraciones radiológicas y en todos los pacientes o hay que elaborar una estrategia selectiva de administración, de forma que estos agentes se reservarían para aquellos enfermos o situaciones clínicas especiales que presentan un riesgo elevado de reacción adversa.

## *II. Metodología*



**Búsqueda bibliográfica** en Medline sobre la literatura existente sobre el tema, durante el periodo comprendido entre abril de 1992 y octubre de 1994.

La palabra clave utilizada ha sido **contrast media**, asociada con cualquiera de las palabras siguientes:

Kidney diseases  
nephrotoxicity  
reactions  
risk factors  
radiology  
cardiovascular diseases y cardiovascular effects  
angiography y angiocardiology  
ventriculography  
heart diseases  
vascular y coronary diseases  
cost y cost-analysis

**Selección** de aquellos artículos en los que se reflejan ensayos randomizados en un número suficiente de pacientes y se comparan los efectos secundarios que aparecen tras la administración de uno u otro tipo de contrastes.

**Análisis exhaustivo, y síntesis de la bibliografía seleccionada**, así como las publicaciones realizadas por otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias sobre esta problemática.

**Elaboración de una encuesta** para conocer el consumo y la variabilidad sobre el uso de los distintos agentes de contrastes en la práctica clínica, que es remitida a todos los hospitales de la red sanitaria vasca.

**Confección de un árbol de toma decisión** con el objetivo de realizar un análisis coste-efectividad del uso en nuestro medio de los contrastes yodados de alta o baja osmolalidad. En él se realiza una estimación de costes hospitalarios y de aquellos costes marginales asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de estos agentes, utilizando el programa informático *Decisión Maker*, versión 6.0.

**Realización de tres análisis de sensibilidad y uno de minimización de costes**, como complemento al análisis coste-efectividad. En el primer análisis

de sensibilidad se ha tomado como variable de incertidumbre la proporción de población de bajo riesgo y en el segundo y tercer caso la probabilidad de efectos adversos (moderados y graves) en población de alto y bajo riesgo, respectivamente.

**Propuesta de recomendaciones de uso** de los distintos medios de contraste según la clasificación de la población en alto y bajo riesgo para desarrollar una reacción adversa.

**Elaboración de un informe legal** sobre la responsabilidad jurídica del profesional sanitario en caso de utilización selectiva de los medios de contrastes, siguiendo las recomendaciones propuestas.



### *III. Clasificación*



Los contrastes yodados son sustancias que se emplean para aumentar la sensibilidad de la exploración radiológica al hacer más evidente determinadas estructuras. El grado de opacidad obtenido con los medios de contraste yodados es directamente proporcional al contenido en yodo de los mismos.

Por ello no se utilizan debido a su acción farmacológica sino a su buena distribución en el organismo y posterior eliminación lo que permite mejorar la calidad de determinadas exploraciones radiológicas.

Los contrastes, atendiendo a su osmolalidad (número de moles de soluto por kilogramo de agua), se clasifican en dos grupos:

**1. Contrastes de alta osmolalidad:** La osmolalidad de estas soluciones varía entre 1.400 y 2.400 mOsm/Kg (aproximadamente de 4 a 8 veces la osmolalidad de la sangre). Todos estos contrastes son iónicos.

**2. Contrastes de baja osmolalidad:** La osmolalidad de estas soluciones varía entre 411 y 800 mOsm/Kg (aproximadamente unas dos veces la osmolalidad de la sangre). En este grupo existen contrastes iónicos y no iónicos.

La diferencia de osmolalidad entre los contrastes y los fluidos corporales hace que se produzca un paso de agua desde los espacios celulares e intersticiales al plasma. Estos gradientes de presión osmótica pueden explicar muchos de los efectos adversos de los medios de contraste.

Los datos sobre contenido de yodo y osmolalidad han sido suministrados por los laboratorios farmacéuticos.

#### CONTRASTES IÓNICOS DE ALTA OSMOLALIDAD

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	DCI	CANTIDAD DE YODO (mg/ml solución)	OSMOLALIDAD (mOsm/kg)
UROANGIOGRAFIN (R) RADIOALAR 280	Amidotriozato de meglumina	306 282	1530
UROGRAFIN	Amidotriozato meglumina	370	2100
TRAZOGRAF (R)	+ Amidotriozato sodio	334	
PIELOGRAF (R)		337	1840
PLENIGRAF (R)	Amidotriozato de meglumina + Amidotriozato sodio	165	
ANGIOCONTRAST 370	+ Amidotriozato de calcio		

#### CONTRASTES NO IÓNICOS BAJA OSMOLALIDAD

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	DCI	CANTIDAD DE YODO (mg/ml solución)	OSMOLALIDAD (mOsm/kg)	
OMNIGRAF "240" OMNIGRAF "300" OMNIGRAF "350"	Iohexol	240 300 350	510 640 780	
OMNITRAST "240" OMNITRAST "300" OMNITRAST "350"		240 300 350	520 690 820	
IMAGOPAGUE "150" IMAGOPAGUE "200" IMAGOPAGUE "250"		Iopental	150 200 250	310 410 520
IMAGOPAGUE "300" IMAGOPAGUE "350"			300 350	640 810
CLAROGRAF "150" CLAROGRAF "240" CLAROGRAF "300"			Iopromida	150 240 300
CLAROGRAF "370"	370			780
ULTRAVIST "150"	150	340		
ULTRAVIST "240"	240	480		
ULTRAVIST "300"	300	610		
ULTRAVIST "370"	370	770		
IOPAMIRO "200" IOPAMIRO "300" IOPAMIRO "370"	Iopamidol	200 300 370		413 616 796
OPTIRAY "160" OPTIRAY "240" OPTIRAY "320"		Ioversol	160 240 320	375 530 695
VISIPAGUE "150" VISIPAGUE "270" VISIPAGUE "320"			Iodixanol	150 270 320

#### CONTRASTES IÓNICOS DE BAJA OSMOLALIDAD

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	DCI	CANTIDAD DE YODO (mg/ml solución)	OSMOLALIDAD (mOsm/kg)
HEXABRIX 320 (R)	Ioxagato de meglumina	320	600





## *IV. Reacciones pseudoalérgicas*



## DEFINICIÓN

Las reacciones adversas a los medios de contraste intravascular se clasifican generalmente en dos grupos: reacciones pseudoalérgicas o anafilactoides y reacciones quimiotóxicas. Aunque la mayoría de las reacciones parecen ser anafilactoides, los efectos quimiotóxicos de estos explicarían las reacciones más severas, especialmente en pacientes debilitados o no estabilizados. Ambos tipos de reacciones deben diferenciarse de las complicaciones que pueden ocurrir como consecuencia de la enfermedad del paciente y de otras relacionadas al conjunto de maniobras necesarias para administrar el contraste<sup>1</sup>.

Las reacciones quimiotóxicas de los medios de contraste son debidas a los efectos fisicoquímicos específicos de los agentes inyectados en los órganos o vasos por los cuales se perfunde. Al contrario de las reacciones anafilactoides, las reacciones quimiotóxicas están directamente relacionadas con la dosis y la concentración del agente administrado. Por tanto, la velocidad y lugar de inyección pueden jugar un importante papel en la intensidad y naturaleza de los efectos quimiotóxicos. Los factores fisicoquímicos responsables de estos efectos incluyen la hiperosmolaridad del medio, su potencial para unir iones calcio y la naturaleza y concentración de sus cationes. Estas reacciones, generalmente leves, se manifiestan por vasodilatación periférica, dolor local, flebitis, arritmias, alteraciones de la función renal, etc.

Las reacciones pseudoalérgicas (anafilactoides, idiosincrásicas) ocurren de manera impredecible e independientemente de la dosis y la concentración del agente, por encima de un determinado umbral. Aunque estas reacciones recuerdan a reacciones alérgicas o de hipersensibilidad en cuanto al intervalo de aparición y a los síntomas, no parecen ser el resultado de la unión antígeno-anticuerpo. De hecho, el mecanismo exacto de las reacciones anafilactoides a los medios de contraste permanece desconocido.

Existen distintos mecanismos que parecen implicados en las reacciones pseudoalérgicas. Por una parte, los medios de contraste pueden promover la liberación de histamina de los mastocitos y basófilos; sin embargo, los investigadores no han podido es-

tablecer una correlación entre la cantidad de histamina liberada en respuesta al contraste y la aparición de efectos adversos. Los medios de contraste pueden activar directa o indirectamente el complemento, coagulación y sistemas fibrinolíticos que conducen a la liberación de múltiples mediadores (histamina, bradiquinina, enzimas lisosomales...) capaces de producir los efectos adversos; sin embargo, tampoco el grado con que estos sistemas se activan parece correlacionarse con la producción de reacciones adversas. Por último, debido a las similitudes clínicas entre las reacciones anafilactoides inducidas por los contrastes y la reacción anafiláctica clásica, se ha postulado que las reacciones eran mediadas por IgE. Pero el peso de la evidencia no soporta la tesis de que sean inducidas inmunológicamente.

## CLASIFICACIÓN

La clasificación de las reacciones pseudoalérgicas más utilizada es la de Ansell y en ella se diferencian cuatro categorías<sup>2</sup>.

### REACCIONES PSEUDOALÉRGICAS A LOS PRODUCTOS DE CONTRASTE YODADOS INYECTADOS POR VÍA INTRA VENOSA<sup>2</sup>

REACCIONES LEVES	REACCIONES MODERADAS	REACCIONES SEVERAS	MUERTE
Náuseas	Debilidad, fatiga	Colapso severo	
Vómito ligero	Vómito severo	Pérdida de conciencia	
Sensación de calor	Urticaria extendida	Broncoespasmo	
Urticaria limitada	Edema en la cara o edema de glotis	Edema de glotis	
Palidez ligera	Broncoespasmo	Edema pulmonar	
Dolor de brazo	Disnea	Parada cardíaca	
Rash	Dolor torácico	Síndrome de infarto de miocardio	
	Dolor abdominal	Arritmias cardíacas	
	Dolor de cabeza		
	Tetania		

## FRECUENCIA DE LAS REACCIONES

En conjunto, las reacciones adversas agudas ocurren en un 5%-8% de los pacientes a los que se administran contrastes intravasculares convencionales iónicos, de alta osmolalidad<sup>3-6</sup>. La mayoría de estas reacciones son menores y no requieren tratamiento. Aproximadamente entre el 1% y el 2% de los pacientes que reciben estos contrastes presentan una reacción anafilactoide moderada que requiere tratamiento. Las reacciones severas ocurren en el 0,05%-0,10% de las inyecciones, con los medios de contraste de elevada osmolalidad. La tasa de mortalidad descrita varía desde 1 de cada 10.000<sup>7</sup> a 1 en 169.000<sup>8</sup>; la tasa de mortalidad comúnmente aceptada tras el metaanálisis realizado por Caro JJ y col. es de 0,9 por 100.000<sup>9</sup>.

Debido a la reducida osmolalidad y al reducido potencial de unión de iones calcio, los medios de contraste de baja osmolalidad producen menos efectos quimiotóxicos y pseudoalérgicos que los convencionales.

La frecuencia de reacciones anafilactoides a los contrastes de elevada o baja osmolalidad fue investigada por Katayama y col.<sup>8</sup>, en un amplio estudio observacional, no randomizado (337.647 pacientes); las reacciones anafilactoides severas ocurrieron en el 0,22% de los pacientes que recibieron el contraste iónico de alta osmolalidad y en el 0,04% de los pacientes que recibieron el de baja osmolalidad. Otros estudios que han comparado la frecuencia de las reacciones anafilactoides para los contrastes de alta o baja osmolalidad han presentado unos resultados similares, mostrando una frecuencia mayor cuando se administran los de alta osmolalidad<sup>10-12</sup>. Otro estudio randomizado, doble-ciego<sup>13</sup>, comparó los efectos de dos contrastes de baja osmolalidad: uno iónico y otro no iónico. Las reacciones pseudoalérgicas se observaron en el 6% de los pacientes que recibieron el iónico y en el 0,4% de los que recibieron el no iónico, sugiriendo que la presencia de iones es un factor importante en la etiología de las reacciones pseudoalérgicas. Por ello, la frecuencia de reacciones anafilactoides parece ser más elevada con contrastes iónicos de elevada osmolalidad y menores con los no iónicos de baja osmolalidad.

Con objeto de sintetizar toda esta información, Caro JJ y col.<sup>9</sup> realizaron un metaanálisis para valorar el riesgo de muerte y reacción severa asociada al uso parenteral de los contrastes de elevada y baja osmolalidad, concluyendo que el riesgo de muerte es extremadamente bajo: 0,9 por 100.000 casos, y que no puede reducirse por el uso de los contrastes

de baja osmolalidad. Por otro lado, el riesgo de reacción severa con los de elevada osmolalidad es bajo: 157 por 100.000 casos; pero el 80% podrían eliminarse si se usasen los de baja osmolalidad.

**ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA: REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDIOS DE CONTRASTE**

Referencia	PREVALENCIA %		RIESGO RELATIVO
	CAO	CBO	
<b>REACCIONES ADVERSAS TOTALES</b>			
KATAYAMA (n=337647)	12,7	3,1	4,1
PAUMER (n=109546)			
BAJO RIESGO	3,8	1,2	3,2
ELEVADO RIESGO	10,3	1,3	7,9
WOLF (n=14863)	4,1	0,7	5,9
<b>REACCIONES SEVERAS</b>			
KATAYAMA	0,22	0,04	5,5
PAUMER			
BAJO RIESGO	0,09	0,00	Incócalcula
ELEVADO RIESGO	0,34	0,03	12,0
TODOS	0,09	0,02	2,3
WOLF	0,04	0,00	Incócalcula
CARO (Metaanálisis) n=585264	0,16	0,03	5,3

## FACTORES QUE MODIFICAN EL RIESGO DE REACCIÓN PSEUDOALÉRGICA

Se considera que tienen un riesgo más elevado de sufrir reacciones anafilactoides aquellos pacientes que han sufrido una reacción previa a los medios de contraste, con historia de asma o historia de atopia o de alergia a medicamentos<sup>14-16</sup>.

Así, Enright y col.<sup>15</sup> concluyeron que el riesgo se multiplica por dos en pacientes atópicos o alérgicos: asma, rinitis, dermatitis atópica, urticaria, angioedema, alergia alimentaria o medicamentosa. De forma similar, Kalimo y col.<sup>14</sup> observaron un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas en aquellos pacientes con historia previa de reacciones a los medios de contraste o a penicilina. Sin embargo, si se estudian las reacciones adversas en tramos de edad (< 20 años, 20-50 y > 50 años) no se observan diferencias significativas en estos grupos<sup>17</sup>.

La ansiedad parece aumentar el número de reacciones pseudoalérgicas, según la experiencia de muchos clínicos. Sin embargo, ningún estudio lo ha demostrado todavía debido a la dificultad de valorar objetivamente la ansiedad.

El papel de los beta-bloqueantes en el desarrollo de reacciones anafilactoides fue investigado por Lang y col.<sup>18</sup>. Observaron que los pacientes que reciben estos medicamentos poseen un riesgo mayor de sufrir reacciones anafilactoides con broncoespasmo, al estar bloqueada la respuesta simpática que normalmente actuaría como mecanismo

compensatorio. De igual forma, estos autores<sup>19</sup> han demostrado que el riesgo está aumentado en aquellos pacientes que presentan alteraciones cardiovasculares (aunque no tomen medicamentos beta-bloqueantes). Estos datos indican que en individuos que reciben beta-bloqueantes para el tratamiento de problemas cardiovasculares, tanto el bloqueo farmacológico como la patología de base pueden ser factores relevantes de riesgo.

### PROFILAXIS DE REACCIÓN PSEUDOALÉRGICA

La ausencia de un test predictivo (las pruebas alérgicas no han demostrado utilidad hasta ahora) que detecte las personas con riesgo de sufrir una reacción pseudoalérgica plantea la necesidad de realizar una profilaxis.

En un estudio multicéntrico randomizado con 6.763 pacientes adultos se observó que un tratamiento previo con 32 mg de metilprednisolona por vía oral 12 y 2 horas antes de la administración de un contraste iónico de alta osmolalidad produjo una reducción significativa de la incidencia de posterior reacción pseudoalérgica con respecto al grupo placebo. Sin embargo, administrando una única dosis de metilprednisolona dos horas antes no hubo diferencias significativas con el placebo<sup>20</sup>. Por otra parte, en pacientes que no han padecido enfermedad pseudoalérgica la administración de hidroxici- na 100 mg por vía oral doce horas antes de la inyección del contraste yodado disminuyó significativamente el número de reacciones leves<sup>21</sup>.

Sin embargo, un estudio comparativo no randomizado ha mostrado que, al parecer, existieron más efectos secundarios en las personas que habían tomado la premedicación asociada a un contraste de alta osmolalidad que en aquellos a los que se había administrado un contraste de baja osmolalidad<sup>22</sup>. Katayama y col. observaron que la premedicación tuvo un efecto positivo únicamente en la reducción de reacciones adversas severas a los contrastes iónicos en pacientes con historia de alergia. En cambio, no se observó que la premedicación tuviera un efecto positivo en el grupo al que se administró contrastes no iónicos ni en pacientes sin historia de alergia a los que se administró contrastes iónicos. En estos grupos de pacientes se observaron más reacciones adversas en los pacientes a los que se administró premedicación que en los que no se había administrado<sup>8</sup>.

En nuestro medio, la pauta habitual de profilaxis a pacientes de riesgo<sup>23</sup> es la siguiente:

- Administración de 50 mg de prednisona oral (1mg/kg en niños) 13 horas, 7 horas y 1 hora antes de la administración del contraste.

- Administración de 6 mg de dexclorfeniramina o 1 mg de clemastina antes de la exploración.

En caso de estudio urgente se administran 200 mg de hidrocortisona y 5 mg de dexclorfeniramina por vía intravenosa.

Por todo ello, parece que la premedicación sistemática a todos los pacientes no está justificada. A la espera de la realización de estudios bien diseñados, y con un número adecuado de pacientes, sería útil premedicar a los pacientes de riesgo. Además, es deseable utilizar en los pacientes de riesgo de reacción pseudoalérgica los contrastes de baja osmolalidad.

### RECOMENDACIONES

Debido a que una reacción pseudoalérgica grave es imprevisible y puede ocurrir independientemente del producto utilizado, se debe estar preparado por si ello sucede. Por eso, deben seguirse las recomendaciones siguientes<sup>1</sup>:

- No inyectar un medio de contraste en un lugar aislado; disponer de ayuda inmediata y tener la capacidad de disponer de asistencia adicional si se produce una parada cardíaca.

- Tener un conocimiento básico de la historia clínica del paciente, incluyendo sus factores de riesgo y alergias.

- Tener experiencia en el tratamiento de distintos tipos de reacciones, por ejemplo, la reanimación cardiopulmonar.

- Reconocimiento de distintas reacciones que puedan ocurrir, de forma que pueda instaurarse el tratamiento farmacológico adecuado inmediatamente.

- Mantenimiento de vía de acceso intravenosa durante el examen, hasta que pasa el riesgo potencial de reacciones agudas. (En algunas series<sup>24</sup>, todos los casos fatales ocurren en los quince minutos siguientes a la administración del medio de contraste).

- No deben olvidarse las medidas sencillas, tales como liberación de compresión abdominal o elevación de las piernas del paciente, para mejorar su volumen central.

### TRATAMIENTO

Las reacciones leves a los medios de contrastes yodados habitualmente no requieren tratamiento; en caso de necesitarlo, dicho tratamiento sería sintomático. No obstante, debido a que sintomatología como vómitos, náuseas o urticaria pueden ser los primeros signos de una reacción adversa más seve-

ra, hay que vigilar al paciente por si desarrolla otros síntomas sistémicos.

Por otra parte, las reacciones anafilácticas que se manifiestan con broncoespasmo severo, hipotensión profunda (con taquicardia compensatoria), laringoespasmo y angioedemas requieren un tratamiento urgente, que incluye mantenimiento de la vía respiratoria, administración de oxígeno y de medicamentos adrenérgicos e infusión de fluidos intravenosos.

Para evitar la absorción errática e incompleta de la epinefrina tras su administración por vía subcutánea (asociada a colapso circulatorio hipotensivo), se recomienda la administración de epinefrina por vía intravenosa a dosis bajas: 1,0 ml de 1:10.000 (0.1 mg), en infusión lenta (0.1 ml/min, 10 mcg/min), maximizando de esta manera los efectos betaadrenérgicos y reduciendo los alfaadrenérgicos. Cuando se administra pronto y a bajas dosis, la epinefrina es segura y eficaz para revertir la situación<sup>1</sup>.

La epinefrina debe administrarse con precaución en pacientes ancianos o si el paciente presenta hipoxia, ya que en estas circunstancias se pueden ocasionar arritmias cardíacas severas. Por otra parte, si es posible, debe evitarse la administración de epinefrina a los pacientes que estén tomando beta-bloqueantes, ya que no se va a producir el efecto broncodilatador; no obstante, estos problemas son menores con los beta-bloqueantes cardioselectivos. En las situaciones en las que no pueda utilizarse epinefrina, el broncoespasmo puede tratarse administrando agonistas B<sub>2</sub>-inhalados.

El tratamiento de la hipotensión más eficaz y seguro es la administración de fluidos IV. Si la hipotensión es refractaria a este tratamiento, debe considerarse la administración de bloqueantes H<sub>2</sub> como cimetidina (300 mg en 10 ml IV) o ranitidina (50 mg en 10 ml IV). En pacientes coronarios la administración del bloqueante H<sub>2</sub> debe acompañarse del bloqueante H<sub>1</sub>. Pero no deben administrarse antihistamínicos H<sub>1</sub> solos en lugar de epinefrina IV para tratar la reacción anafilactoide.

Se han usado también dosis elevadas de corticoides IV en el tratamiento de las reacciones anafilactoides. Sin embargo, aunque pueden tener un efecto como estabilizantes de las membranas celulares, su comienzo de acción es lento y por ello son de escaso valor en el tratamiento de la reacción aguda<sup>1</sup>.

Con todo, si el paciente presenta una reacción anafilactoide severa, se recomienda el siguiente tratamiento:

– Oxígeno (máscara, 3 l/min).

– Fluidoterapia (suero salino o solución de Ringer).

– Epinefrina 1:10.000 IV 0.1 mg (1 ml) (adultos).

– Difenhidramina IV 50 mg (adultos).

– Cimetidina o ranitidina IV (solo en casos de hipotensión refractaria).

Si la reacción anafilactoide progresa a un colapso cardiovascular, fibrilación ventricular o parada cardíaca, deben aplicarse las medidas de reanimación cardiovascular estándar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BUSH WH, SWANSON DP. *Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment.* AJR 1991;157:1153-1161.
2. ANSELL G. *Radiological Contrast Media and Radiopharmaceuticals.* En Dukes MNG, ed. *Meyler's Side Effects of Drugs.* 12th ed. Amsterdam: Elsevier, 1992.
3. SHESHADI WH. *Adverse reactions to contrast media.* Radiology 1980; 137:299-302.
4. WITTEN DM et al. *Acute reactions to contrast media: incidence, clinical characteristics and relationship to history of hypersensitivity states.* AJR 1973;119:832-40.
5. ANSELL G et al. *The current status of reactions to intravenous contrast media.* Invest Radiol 1980;15:532-9.
6. HARTMAN GW et al. *Mortality during excretion urography.* Mayo Clinic Experience. AJR 1982;139:919-22.
7. SHESHADI WH. *Adverse reactions to intravenously administered contrast media.* AJR 1975;124:145-52.
8. KATAYAMA H et al. *Adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the safety of contrast media.* Radiology 1990;175:621-8.
9. CARO JJ et al. *The risks of death and of severe nonfatal reactions with high vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis.*
10. BARRET BJ et al. *Nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast material for intravenous use in patient perceived to be at high risk: randomized trial.* Radiology 1992;183:105-10.
11. PALMER FJ. *The RACR Survey of intravenous contrast media reactions final report.* Australas Radiol 1988;32:426-8.
12. WOLF GL et al. *A prospective trial of ionic vs non-ionic contrast agents in routine clinical practice: Comparison of adverse effects.* AJR 1989;152:939-44.
13. GERTZ EW et al. *Adverse reactions of low osmolality contrast media during cardiac angiography: a prospective randomized multicentre study.* J Am Coll Cardiol 1992;19:899-906.
14. KALIMO K, JANSEN CT, KORMANO M. *Allergological risk factors as predictors of radiographic contrast media hypersensitivity.* Ann Allergy 1980;45:253-255.

15. ENRIGHT T, CHUA-LIM A, DUDA E, LIM DT. *The role of a documental allergic profile as a risk factor for radiographic contrast media reaction.* Ann Allergy 1989;62:302-5.
16. LIEBERMAN P. *Anaphylactoid reactions to radiocontrast material.* Ann Allergy 1991;67:91-100.
17. SHESHADI WH. *Contrast media adverse reactions: occurrence, recurrence and distribution patterns.* radiology 1982;143:11-7.
18. LANG DM, ALPERN M, VISINTAINER PF, SMITH ST. *Increased risk for anaphylactoid reactions from contrast media in patients on Beta-adrenergic blockers or with asthma.* Ann Int Med 1991;115:270-6.
19. LANG DM, ALPERN MB, VISINTAINER PF, SMITH ST. *Elevated risk of anaphylactoid reactions from radiographic contrast media is associated with both B-bloquer exposure and cardiovascular disorders.* Arch Int Med 1993;153:2033-2040.
20. LASSER EC, BERRY CC et al. *Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material.* NEJM 1987;317(14):845-9.
21. BERTRAND RR, SOYER PM, ROULEAU PJ, ALISON DP, BILLARDON MJ. *Comparative randomized double-blind study of hydroxyzine versus placebo as premedication before injection of iodinated contrast media.* Radiology 1992; 184:383-4.
22. WOLF GL, MISHKIN MM, ROUS SG, HALPERN EF, GOTTLIEB J, ZIMMERMAN J et al. *Comparisons of the rates of adverse drug reactions. Ionic contrast agents, ionic agents combined with steroids, and nonionic agents.* Invest Radiol 1991;26:404-10.
23. Protocolo del Servicio de Alergología del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria.
24. SHESHADI WH. *Death following intravascular administration of contrast media.* Acta Radiol Diagn 1985;26:457-61.





## *V. Nefrotoxicidad*



## INTRODUCCION

La insuficiencia renal aguda (IRA) inducida por los productos de contraste se define como una reducción aguda de la función renal ligada a la administración intravascular del mismo. La insuficiencia renal puede ser oligúrica o no oligúrica y generalmente reversible. La disfunción renal persistente es rara: menos del 10% de los pacientes necesitará diálisis y se ha descrito algún caso de IR definitiva.<sup>1,2,3</sup>

La IRA se manifiesta como un aumento transitorio de la creatinina sérica. Este aumento varía según los diferentes autores, produciéndose un incremento entre el 30% y el 50% o un aumento de 40  $\mu$  mol/l sobre el nivel basal. La creatininemia se mide dentro de las 24-48 horas, el pico se alcanza entre el tercer y quinto día y retorna a sus niveles basales entre el 10º y el 14º día.<sup>2</sup>

Otras mediciones de la función renal, como son el sedimento urinario, el ionograma en orina y la urografía, presentan una débil sensibilidad y especificidad, que contribuyen poco al diagnóstico. Se ha encontrado que un nefrograma persistentemente denso a las 24 horas de la administración del contraste podría sugerir daño renal, pero es una prueba cara y no específica como test de cribaje comparado con la determinación de creatinina sérica.

Una vez instaurada la IRA (secundaria a una necrosis tubular), persiste unas tres semanas y lo habitual es una mejoría progresiva hasta alcanzar sus valores iniciales.

La insuficiencia renal se incrementa por la conjunción de varios factores, como pueden ser la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos aminoglucósidos, cisplatino, ciclofosfamida etc.<sup>1</sup>

En muchas ocasiones, la aparición de sintomatología es subclínica, apareciendo alteraciones histológicas con ausencia de manifestaciones clínicas.<sup>1</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

El nivel plasmático del contraste es dosis-dependiente y la carga filtrada es proporcional a la tasa de filtración glomerular, que a su vez depende del nivel en sangre. El contraste es excretado solamente por filtración glomerular y no es reabsorbido ni secretado a nivel tubular. Las vías de

eliminación extrarrenal representan el 1% del total, y ésta se realiza a través de hígado, bilis, intestino, sudor, lágrimas y saliva.<sup>1</sup>

La inyección intraarterial de un producto de contraste convencional conlleva una vasoconstricción que produce una disminución del flujo renal del 10% al 60% entre los diez minutos y las tres horas; dependiendo de la dosis administrada y de la osmolalidad del contraste, siendo menos importante con contrastes de baja osmolalidad. La vasoconstricción renal parece ligada a un aumento de la adenosina, que produce una vasoconstricción de la arteriola aferente junto al efecto sinérgico de la angiotensina sobre la arteriola eferente. Parece existir un efecto protector de los inhibidores del calcio sobre la isquemia.<sup>4</sup>

Se han implicado en la fisiopatología de la nefrotoxicidad inducida por la administración de contrastes los siguientes mecanismos:

**-Interferencia con la perfusión renal:** La administración de un contraste hipertónico por vía intravenosa o directamente en la circulación arterial renal produce un cambio bifásico en el flujo sanguíneo renal. Inicialmente existe una vasodilatación transitoria y un incremento inicial del flujo, seguido de una vasoconstricción y disminución del mismo proporcional a la osmolalidad de la sustancia administrada; más marcado con la administración intraarterial que con la intravenosa, dando como resultado una isquemia renal.

Se han investigado como mediadores de esta respuesta al sistema renina-angiotensina las prostaglandinas renales y el endotelio, pero el papel de cada uno aún no se encuentra totalmente aclarado. La isquemia renal se ha implicado como posible mecanismo de nefrotoxicidad que estaría directamente relacionado con la administración del contraste; es más evidente en la zona medular renal, puesto que se encuentra expuesta normalmente a tensiones bajas de oxígeno. Esta zona, a diferencia de la cortical, permanece en el límite isquémico. Los numerosos cambios metabólicos y funcionales implican una sensibilidad especial a la hipoxia y los productos de contrastes producen una disminución del flujo sanguíneo renal y de la presión tisular de oxígeno  $PO_2$  a este nivel.<sup>1,5</sup>

**-Alteración de la permeabilidad glomerular renal:** Existe un incremento marcado, aunque transitorio, en la permeabilidad glomerular para la fil-

tracción de proteínas (incluyendo enzimas urinarias). Las sustancias de contraste, al no reabsorberse a nivel tubular, ejercen un efecto osmótico que reduce marcadamente la reabsorción tubular de agua. Esto produce un incremento de la presión a nivel de la cápsula de Bowman, que conduciría a una disminución transitoria de la tasa de filtración glomerular, fracción de filtración y probablemente de la perfusión renal.<sup>6</sup>

**-Daño tubular directo:** La proteinuria y enzimuria, resultante de la alteración de la permeabilidad renal, podrían ser las responsables del daño tubular, debido al flujo masivo de proteínas a este nivel; no parece existir, sin embargo, ninguna correlación histológica.<sup>5</sup> Se produce una vacualización en el citoplasma de las células tubulares proximales, lo que desencadenaría una diuresis osmótica manifiesta; más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Se han encontrado cambios similares tras una urografía con metrizamida y en pacientes en los que se administra ioxagato de meglumina e iopamidol.<sup>4</sup> Estos cambios no han demostrado una relación directa de toxicidad renal y son claramente inespecíficos, puesto que podrían aparecer en otras situaciones, como puede ser la perfusión abundante de soluciones de glucosa. La citotoxicidad se produce por cambios intracelulares de las concentraciones de K<sup>+</sup> y por una disminución de la actividad mitocondrial, donde se produce una reducción del consumo celular de oxígeno, apareciendo un aumento del calcio libre intracitoplasmático.<sup>5</sup> La toxicidad tubular puede producir anomalías del sedimento urinario, como es la proteinuria y enzimuria; esta última es el mejor marcador de la misma. La toxicidad se observa en concentraciones similares a aquellas medidas en la orina.

**-Obstrucción intraluminal:** El depósito de cristales de oxalato, ácido úrico o proteínas (especialmente la interacción de la proteína de Tamm-Horsfall y el contraste) se han implicado como causa de nefropatía, aunque no se ha comprobado que sea clínicamente importante.<sup>5</sup>

**-Mecanismos inmunológicos:** Podría aparecer un mecanismo de reacción de hipersensibilidad al contraste, aunque la nefritis intersticial es un fenómeno raro y mal documentado.<sup>2,5</sup>

**-Aumento de la viscosidad sanguínea:** Se produce una deformidad de los hematíes (equinocitos), que conduce a una disminución del flujo renal a nivel medular y que aparece en menor medida con los contrastes de alta osmolalidad.<sup>2,4</sup>

## INCIDENCIA DE NEFROTOXICIDAD

La incidencia reflejada por los distintos estudios muestra una marcada variabilidad en función de varios factores, como pueden ser criterios de inclusión en el estudio, tipo de procedimiento, uso de contraste de baja o alta osmolalidad, presencia o ausencia de factores de riesgo y el uso de medidas preventivas.<sup>7</sup>

Se puede considerar a la nefrotoxicidad inducida por contrastes yodados como la tercera causa más frecuente de insuficiencia renal en el sector hospitalario.<sup>2,4,8</sup>

La incidencia de la misma en un paciente sano ambulatorio es baja y se estima entre 0% y 1%. Aparece en la mayoría de los estudios, muchos de ellos realizados en pacientes hospitalizados, una incidencia media del 3%. Sin embargo, la incidencia en pacientes incluidos en grupos de riesgo podría ser considerablemente mayor.<sup>2,7</sup>

No existe ningún procedimiento diagnóstico o producto de contraste que produzca una incidencia significativamente importante de nefrotoxicidad en pacientes de bajo riesgo.

Dentro de los estudios prospectivos en seguimiento aparecen resultados contradictorios. En pacientes con una insuficiencia renal pre-existente la incidencia varía entre 0%-22%, y en aquellos que padecen una insuficiencia renal crónica la incidencia es del 6%-92%. Los sesgos de estos estudios prospectivos residen en la ausencia de un grupo control. En todas las series observadas podría aparecer una insuficiencia renal asociada a la administración concomitante de un medicamento nefrotóxico. La aparición de esta patología, apreciada por examen radiológico, no permite establecer una relación causa-efecto entre estos dos elementos.<sup>1</sup>

## Diferencia en la incidencia de reacciones adversas entre ambos tipos de contrastes

A medida que aumenta el uso de CNIBO surgen estudios que establecen que éstos también podrían generar patología a nivel renal: desde la aparición de enzimuria hasta fallo renal agudo oligúrico que requiere diálisis.

Dentro de la literatura publicada entre 1988 a 1991 sobre 18.044 casos, de 13 series que engloban a 16.392 enfermos, los productos de contrastes no

iónicos parecen comportar ventajas sobre los productos convencionales. En el resto de las series, que comprenden cuatro estudios sobre 1.652 casos, los autores no encuentran ninguna ventaja entre ambos tipos de contrastes.<sup>4</sup>

Se ha pensado que, con la utilización de CNIBO, el riesgo de nefrotoxicidad disminuiría o incluso desaparecería. No obstante, un ensayo clínico randomizado no muestra diferencias significativas en la frecuencia de aparición de enfermedad renal para los dos tipos de contrastes: CIAO es de 4% vs 3,7% CNIBO.

En un estudio randomizado<sup>5</sup> realizado sobre 5.023 pacientes sometidos a cateterismo cardíaco, se compara la respuesta entre la administración de contraste de alta y baja osmolalidad. Se observa un incremento del 25% de la creatinina, que aparece

en el 6% de los que reciben contraste de alta osmolalidad (95% IC 2,4 a 11,9), y 3,8% en los que reciben contraste de baja osmolalidad (95% IC 1,2 a 8,6). El estudio no demuestra claramente el papel protector de los nuevos agentes en enfermos con deterioro renal. Estos estudios son confirmados por los realizados posteriormente por Talierto, Harris y Barret. Éstos consideran los CNIBO más beneficiosos que los CIAO, pero remarcan que no previenen totalmente el riesgo de nefrotoxicidad.<sup>3,4</sup>

Varios estudios prospectivos comparan la incidencia de nefrotoxicidad entre los contrastes de alta y baja osmolalidad (TABLA). En la mayoría de ellos los CNIBO causan menos lesión que los CIAO, las diferencias observadas son pequeñas e interpretadas como no clínicamente significativas.

### Nefrotoxicidad inducida por contrastes yodados. Ensayos prospectivos randomizados de CNIBO versus CIAO

Estudio		Schwab	Harris	Talierto	Runick	Barret	Moore
Contraste	CNIBO	Iopamidol	Iohexol	Iopamidol	Iohexol	Iohexol Iopamidol	Iohexol
	CIAO	Diatrizoato	Iotalamato	Diatrizoato	Diatrizoato	Iotalamato Diatrizoato	Diatrizoato
Definición IR		Crs > 0,5mg/dl (en 48 h)	Crs > 25% (en 48 h)	Crs > 0,5mg/dl (entre el 1º-5º día)	Crs ≥ 1,0mg/dl (entre 48-72 h)	Crs ≥ 25% hacia los 48 h	Crs > 0,4mg/dl y > 33% (dentro 48 h)

### % NIC por presencia de factores de riesgo IRP y/o DM

%NIC	CNIBO	10,2%	2,0%	4,8%	3,2%	3,8%	2,7%
	CIAO	8,2%	1,4%	11,3%	7,1%	6,8%	2,9%
-IRP/-DM	CNIBO	ND	-	-	0	-	2,4%
	CIAO	ND	-	-	0	-	1,6%
-IRP/+DM	CNIBO	ND	-	-	0,7%	-	ND
	CIAO	ND	-	-	0,6%	-	ND
+IRP/-DM	CNIBO	ND	2,9%	2,3%	4,1%	1,9%	4,2%
	CIAO	ND	9,8%	8,2%	7,4%	3,8%	4,2%
+IRP/+DM	CNIBO	ND	0	20%	11,8%	12,5%	ND
	CIAO	ND	33,3%	30%	27%	25%	ND

FUENTE: Michael R. Rudnick<sup>7</sup>  
IRP=Insuficiencia renal preexistente  
Crs=Creatinina sérica

NIC= nefrotoxicidad inducida por administración de contraste yodado  
DM= diabetes Mellitus  
ND=ausencia de datos

En un estudio sobre 1.500 enfermos sometidos a una coronariografía, de los que 737 reciben un contraste hiperosmolar y 753 de baja osmolalidad (iopamidol), los efectos secundarios aparecen en 213/737 (29%) de los que reciben alta osmolalidad y en 69/753 (9%) que reciben CBO.<sup>4</sup>

Recientemente, un ensayo prospectivo multicéntrico evaluó la incidencia de nefrotoxicidad entre ambos tipos de contrastes: 1.194 pacientes fueron sometidos a una angiografía coronaria electiva y fueron prospectivamente randomizados para recibir uno u otro contraste iohexol/diatrizoato. La inclusión de 514 urémicos (Cr1,5mg/dl.), de los que 216 eran diabéticos, llevó a valorar la incidencia de nefrotoxicidad con uno u otro contraste en pacientes de alto riesgo. No se encontró ningún episodio de nefrotoxicidad inducida por contraste en los no diabéticos o en aquellos diabéticos con función renal normal. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, sin diabetes, la incidencia de nefrotoxicidad fue del 7% con CIAO, frente al 4% con CNIBO. En pacientes con insuficiencia renal crónica y diabetes, la incidencia era de 27% con CIAO frente al 12% en los que reciben CNIBO. Estos estudios concluyen que los CNIBO causan menor daño renal en pacientes con insuficiencia renal crónica.<sup>7</sup>

En un estudio realizado sobre 929 pacientes, de los que 430 se sometían a una angiocardiógrafa, y 499 a un TAC corporal, se encontró que la probabilidad de desarrollar nefrotoxicidad era similar con ambos tipos de contrastes: 13/479 (2,7%) con los CNIBO, frente a 13/450 (2,9%) con CIAO. Los factores de riesgo encontrados más importantes fueron: niveles elevados de creatinina sérica, diabetes insulino dependiente y la propia exploración angiográfica. Concluyen que los CNIBO tendrían un efecto más beneficioso sobre aquellos enfermos con lesión renal preexistente.<sup>9</sup>

En otro estudio sobre 443 pacientes sometidos a angiografía cardíaca que recibieron iopamidol o diatrizoato, los pacientes se habían clasificado, según la presencia o ausencia de factores de riesgo, en grupo de alto o bajo riesgo. No se controló el uso de fármacos nefrotóxicos, diuréticos o antagonistas de calcio. La nefrotoxicidad, definida por un incremento de creatinina 44mol/L, aparecía en el 8,2% con iopamidol frente al 10,2% con diatrizoato. Ninguno de los pacientes requirió diálisis. Se consideró predictivo de nefrotoxicidad la enfermedad renal basal, pero no la insuficiencia cardíaca congestiva o la diabetes. Este estudio no encontró diferencias en el riesgo de nefrotoxicidad entre CIAO y el CNIBO en pacientes con función renal normal.<sup>9</sup>

La nefrotoxicidad aparecía en el 5% de los que recibían iopamidol, frente al 11% tratados con diatrizoato, en un estudio realizado sobre 307 pacientes sometidos a una angiografía. A pesar de los límites metodológicos, los autores opinan que las diferencias son pequeñas y no clínicamente significativas.<sup>10</sup>

Barret y col. valoran los cambios producidos en la función renal con uno u otro contraste. De 45 ensayos recogidos, sólo 31 fueron tenidos en consideración para un meta-análisis. En el mismo los autores sugieren que los CNIBO pueden prevenir en mayor medida el daño renal en pacientes con función alterada, pero no se recomienda el uso de forma rutinaria de contrastes de baja osmolalidad en pacientes con función renal normal.<sup>11</sup>

## FACTORES DE RIESGO

Se define como aquella situación donde se incrementa la probabilidad de sufrir daño renal. Son numerosos los factores que pueden modificar la incidencia de esta complicación; entre ellos se encuentran la propia definición de insuficiencia renal (el nivel de creatinina a partir del cual se habla de insuficiencia renal difiere de unos autores a otros), el tipo de paciente o posibles patologías asociadas.<sup>1</sup>

Entre los factores de riesgo relacionados con la administración de contraste se encuentran los siguientes:

### • Insuficiencia renal preexistente

La insuficiencia renal preexistente se puede considerar como un factor de riesgo mayor para la nefrotoxicidad inducida por contraste.

Aproximadamente el 60% de los pacientes que presenta esta patología puede desarrollar una nefrotoxicidad inducida por la administración del contraste.<sup>7</sup>

Una revisión publicada por Runich<sup>7</sup> recoge múltiples estudios en los que la presencia de este factor de riesgo valorado como una elevación de la creatinina sérica, se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar nefrotoxicidad tras la administración de estos agentes. Contrariamente, el estudio de Mason, revisado por el mismo autor, no encontró relación entre la insuficiencia renal crónica subyacente y el riesgo de nefropatología inducida por la administración de contrastes.

### • Diabetes mellitus

También los mismos autores<sup>7</sup> realizan una revisión de diferentes estudios que valoran la relación

existente entre la presencia de diabetes y el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad tras la administración de contrastes.

En algunos de ellos encuentran una correlación positiva entre diabetes y nefrotoxicidad.

Según otros estudios<sup>2</sup>, el riesgo parece estar presente sólo en diabéticos insulino-dependientes y podría ser debida a la insuficiencia renal subyacente que pueden presentar estos enfermos. Otros estudios, por el contrario, no consideran a la diabetes como factor de riesgo independiente.

Cuando la diabetes se asocia a insuficiencia renal, el riesgo de producir nefrotoxicidad se eleva enormemente; en particular en pacientes con fallo renal oligúrico, siendo en algunos casos necesario someter a estos enfermos a diálisis y llegando incluso a aparecer una insuficiencia renal irreversible. Cuando la diabetes aparece en enfermos con insuficiencia renal media-moderada, el riesgo de nefrotoxicidad inducida por contraste está entre 9%-40% y aumenta entre el 50% y el 90% en pacientes diabéticos cuando la insuficiencia renal es más avanzada.<sup>8</sup>

#### • Dosis de contraste administrado

Runich<sup>7</sup> analiza los estudios de Cigarroa y Manske, donde se estudia la relación entre nefrotoxicidad y la dosis de contraste administrado. Sugieren que éste puede ser un factor de riesgo significativo, especialmente en el paciente diabético o urémico.

#### • Mieloma múltiple

El mieloma múltiple podría ser considerado un factor de riesgo potencial de nefropatía. La precipitación intratubular de la proteína de Bence Jones con la proteína de Tamm-Horsfall es, probablemente, el factor desencadenante de nefropatía en pacientes con mieloma múltiple.<sup>2,7</sup>

Parece ser que es necesaria la presencia de otros factores de riesgo sobreañadidos al mieloma para desencadenar nefrotoxicidad. Entre estos factores se encuentran la deplección de volumen, hipercalcemia, sepsis, fármacos nefrotóxicos, para considerar a esta patología como causa de nefropatía asociada a la administración de contraste.<sup>7</sup>

#### • Edad

Aparece nefrotoxicidad en un 50% de los pacientes mayores de 60 años tratados con contrastes. Distintos estudios consideran a la edad como un factor favorecedor de insuficiencia renal. Se puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad si se asocia a una deshidratación.<sup>4</sup>

Existen estudios que no consideran a la edad como factor de riesgo independiente, sino que, en parte, se debería al descenso fisiológico de la función renal.<sup>10</sup>

#### Otros factores de riesgo asociados a nefrotoxicidad serían

La hipovolemia real o eficaz, que aparece en la insuficiencia cardiaca congestiva clase 3 o 4 de la NYHA (New York Heart Association), en la cirrosis descompensada o en el síndrome nefrótico.

Administración simultánea de contraste con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina)

Cuando existe angina inestable o antecedentes de infarto de miocardio

Hipotensión arterial

Cuando existe cierto grado de isquemia renal

Pacientes sometidos a tratamiento con furosemida, digitálicos o fármacos antiarrítmicos.<sup>1,10</sup>

### PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE NEFROTOXICIDAD

No existe en la actualidad ningún tratamiento efectivo de estas reacciones adversas, por lo que todos los esfuerzos terapéuticos deben enfocarse hacia la prevención de la toxicidad renal debida a los productos de contraste; en particular en los pacientes de riesgo elevado.

Se recomiendan distintas medidas para la prevención del daño renal ocasionado por estos productos, entre los que se incluyen: la disminución del volumen administrado, espaciamiento entre las dosis, expansión de volumen, perfusión de manitol o del factor natriurético auricular, administración de diuréticos del asa, antagonistas del calcio, teofilina, dopamina y la utilización de productos de contrastes yodados de baja osmolalidad.<sup>10</sup>

#### • Expansión de volumen

Es la medida clínica más frecuentemente utilizada. No existen ensayos documentados de manera suficiente sobre la efectividad de la expansión de volumen para la prevención de nefrotoxicidad.<sup>4,10</sup> Consiste en la administración, antes y después del examen, de una solución de suero salino fisiológico a un ritmo de 500 ml/h.<sup>4</sup>

La deshidratación probablemente no sea un factor de riesgo adicional en pacientes sanos, pero en enfermos renales se incrementa la probabilidad de nefrotoxicidad inducida por el contraste.<sup>7</sup>

En un estudio sobre 537 pacientes a los que se les practicó una angiografía cerebral, abdominal o



periférica, ninguno de ellos presentó nefrotoxicidad, lo cual fue atribuido a la administración de suero salino que se aplicaba cada hora durante el proceso. Este estudio retrospectivo sirve de referencia para la aplicación de esta medida, aunque la IRA puede aparecer en pacientes correctamente hidratados.<sup>7,10</sup>

Otros autores opinan que la administración de suero salino carece de utilidad en la prevención de la nefrotoxicidad<sup>12</sup>; incluso en aquellos casos en que su administración se asocia al manitol.<sup>7</sup>

La expansión de volumen deberá ser aplicada con precaución a aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca congestiva o fallo ventricular izquierdo.<sup>10</sup>

Existe, sin embargo, un acuerdo entre los profesionales al estimar que esta medida es esencial para la prevención de la toxicidad renal con los productos de contrastes iónicos.<sup>10</sup>

#### • Manitol

La administración de manitol ha sido empleada ampliamente, en particular en EE UU, para prevenir la toxicidad renal.

Teóricamente, podría disminuir la nefrotoxicidad debido a la vasodilatación renal y a la diuresis osmótica que produce. Es preciso señalar que este producto no es el paso ideal desde el punto de vista teórico, ya que disminuye el flujo sanguíneo en la médula renal.<sup>1</sup> No existe ningún elemento que permita justificar que la prescripción de manitol pueda ser una medida preventiva de toxicidad renal en la administración de productos de contraste yodados. Si la fisiopatología de la vasoconstricción renal es debida a la alta osmolalidad, el manitol podría ejercer un efecto sobreañadido.

Existen estudios contrapuestos sobre el efecto protector del manitol. Unos autores encuentran que este agente reduce el riesgo de nefrotoxicidad ligada a la administración de sustancias de contrastes<sup>7</sup>; otros afirman que el aporte de manitol en enfermos renales podría incrementar el riesgo de nefrotoxicidad, independientemente de la presencia de diabetes.<sup>1,4,7,10</sup>

Si se utiliza el manitol, conviene administrarlo inmediatamente antes de la aplicación del contraste; por ejemplo en el laboratorio de cateterismo. El manitol administrado junto con el contraste produciría una diuresis osmótica y deshidratación, que induciría nefrotoxicidad. Asimismo, podría incrementarse la congestión pulmonar en pacientes con una capacidad cardíaca limitada.<sup>5</sup>

#### • Diuréticos del asa: furosemida

Estos fármacos, por múltiples mecanismos, teóricamente podrían tener un efecto protector en la prevención de la toxicidad renal, puesto que por un lado conlleva una vasodilatación que conduciría a una disminución de la isquemia celular, y además, debido al efecto diurético, reduce la concentración intratubular del contraste.<sup>10</sup>

Al contrario, en estudios recientes, revelan que la furosemida agrava la incidencia de esta complicación en el paciente diabético con insuficiencia renal.<sup>1,7,10</sup>

#### • Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio han sido considerados beneficiosos en la prevención de la nefrotoxicidad. Parecen prevenir la isquemia renal inhibiendo el flujo de calcio hacia el interior de la célula, lo que produce un bloqueo de la vasoconstricción renal.<sup>10</sup>

Diversos estudios comentan el beneficio de los antagonistas del calcio, que atenuan el efecto de los contrastes sobre la filtración renal, la proteinuria y la enzimuria.<sup>4,7,10</sup>

Sería necesario un mayor número de estudios controlados para demostrar este efecto clínicamente.

#### • Factor natriurético auricular

Estudios clínicos y experimentales recientes muestran que el factor natriurético atrial es una sustancia prometedora de la prevención de la toxicidad renal.<sup>1,7</sup>

#### • Dopamina

En un ensayo clínico randomizado realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica, muestra que la dopamina administrada en dosis bajas no previene la toxicidad renal inducida por contrastes yodados.<sup>1</sup>

En un estudio realizado usando dosis renales de dopamina preangiografía, comenzando la noche anterior al proceso, no se observa ningún paciente con un incremento de la creatinina sérica postangiografía. No aparecieron tampoco complicaciones cardíacas.<sup>1,5</sup>

#### • Teofilina

Por su efecto como antagonista de los receptores de adenosina, la teofilina previene los efectos producidos por los contrastes sobre el aclaramiento de creatinina y el flujo glomerular renal en pacientes con función renal poco alterada o normal.<sup>1,7</sup>

## Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA)

Teóricamente, si la renina-angiotensina está implicada en la génesis de nefrotoxicidad, los inhibidores de la ECA podrían tener un papel beneficioso en la prevención de nefrotoxicidad.<sup>5</sup>

Los resultados son contradictorios de un estudio a otro: mientras que tiene un efecto beneficioso en pacientes no diabéticos, parece incrementar el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes diabéticos.<sup>7</sup>

### CONCLUSIÓN

La insuficiencia renal inducida por la administración de contraste se manifiesta por un aumento de la creatinina sérica, habiéndose implicado como posible mecanismo etiopatogénico a la isquemia renal.

En la mayoría de los casos, la insuficiencia renal aguda secundaria a la inyección de un producto de contraste se asocia a la presencia de los factores de riesgos asociados. Un mayor conocimiento de estos elementos conduciría a la utilización de los CNIBO en los pacientes de alto riesgo, lo que conllevaría una neta disminución de la incidencia de esta complicación.

En la población de bajo riesgo podría aparecer nefrotoxicidad con la administración concomitante de drogas nefrotóxicas, con procesos isquémicos o ateroembólicos intercurrentes.

Han aparecido estudios que encuentran que los CNIBO incrementan el riesgo de nefrotoxicidad inducido por contrastes en pacientes con insuficiencia renal sola o acompañada de diabetes.

Existen multitud de intervenciones terapéuticas que tratarían de impedir, o al menos reducir, la probabilidad de desarrollo de nefrotoxicidad, pero el beneficio demostrado es pequeño y con una significación clínica incierta. Parece razonable el uso de terapias profilácticas, en particular en pacientes de alto riesgo o en aquellas pruebas donde el riesgo de toxicidad es más elevado, como puede ser la angiografía coronaria. Ningún estudio expresa una recomendación clara de estas medidas profilácticas, particularmente en sujetos con riesgo elevado.<sup>7</sup>

El mecanismo de la disminución de nefrotoxicidad ligada al CNIBO aún no está totalmente aclarado: si el efecto protector de CNIBO es debido a la baja osmolalidad, al carácter no iónico o a la propia estructura química.

La utilización de CNIBO podría estar justificada en pacientes que presentan varios factores de riesgo. Sin embargo, incluso con este tipo de agentes ha aparecido nefrotoxicidad inducida por contraste cuando el paciente presenta varios factores de riesgo asociados.

En base a la revisión bibliográfica, no existe evidencia científica que apoye el uso de CNIBO de forma rutinaria en pacientes con ausencia de factores de riesgo. Ante la diferencia de costes entre ambos tipos de contrastes, habría que protocolizar el uso de los mismos. La incidencia de reacciones es extremadamente pequeña en pacientes de bajo riesgo, tanto con contrastes de alta como con de baja osmolalidad. Se reservaría la utilización de contrastes de baja osmolalidad para aquellos pacientes incluidos en los grupos de riesgo y que presentan una elevada probabilidad de desarrollar nefrotoxicidad inducida por contrastes.

### BIBLIOGRAFÍA

1. DERAY G, GRENIER N. Néphrotoxicité des produits de contraste iodés. In: Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), editors. *Éléments d'évaluation pour le choix et l'emploi des différentes classes de produits de contraste iodés hydrosolubles lors des examens tomodensitométriques et urographiques* Juin 1994; 43-48
2. JOHN J, KEIZUR and SAKTI DAS. *Current perspectives on intravascular contrast agents for radiological imaging*. The Journal of urology. June 1994; 151: 1470-1478.
3. BARRET B, PARFREY P, VAVASOUR H, MCDONALD J, KENT G, HEFFERTON D et al. *Clinical Investigation. Contrast nephrotoxicity in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media*. Kidney International 1992; 41: 1274-1279
4. MEYRIER A. *Néphrotoxicité des produits de contraste iodés*. Annales de Radiologie 1994; 37(4): 286-295
5. TOMMASO C. *Contrast induced nephrotoxicity in patients undergoing cardiac catheterization*. Catheterization and cardiovascular diagnosis 1994; 31: 316-321
6. KATZBERG R. *The contrast media manual*. Radiology 1992; 28-35
7. RUNICK M, BERNIS J, COHEN R, GOLDFARB S. *Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media associated nephrotoxicity and atheroembolism. A critical review*. American Journal of kidney diseases 1994 october; 24(4): 713-727
8. HALL K, WONG R, HUNTER G, CAMAZINE B, RAPPAPORT W, SMYTH S et al. *Contrast-induced nephrotoxicity: The effects of vasodilator therapy*. Journal of surgical research 1992; 53: 317-320

9. MOORE R, STEIMBERG E, POWE N, BRINKER J, FISHMAN E, GRAZIANO S, GOPALAN R. *Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial.* Radiology 1992; 182: 649-655
10. SPINLER S, GOLDFARB S. *Nephrotoxicity of contrast media following cardiac angiography: pathogenesis, clinical course and preventive measures, including the role of low-osmolality contrast media.* The annals of pharmacotherapy 1992 January; 26: 56-64
11. BARRET B, CARLISLE E. *Metaanálisis of relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media* Radiology 1993; 188: 171-178
12. BIANCHI C, BONCCI V, CARONE FA, RABKIN R. *Contrast media nephrotoxicity: urinary protein and enzyme pattern in patients with or without saline infusion during digital subtracting angiography.* in: Kidney, proteins and drugs: an update. 1993; 101: 251-254

## *VI. Cardiotoxicidad*



## INTRODUCCIÓN

La inyección de agentes de contrastes convencionales durante el cateterismo cardíaco induce cambios hemodinámicos y electrocardiográficos que pueden causar efectos clínicos adversos.

Los efectos electrofisiológicos incluyen depresión transitoria de la función ventricular y disminución de la presión arterial sistémica. Se observa asimismo un aumento del flujo sanguíneo coronario, de la osmolalidad sanguínea y del volumen plasmático.

Los cambios electrocardiográficos se observan sobre todo en el intervalo PR, QRS y prolongación del intervalo QT. Aparecen asimismo cambios en el ritmo cardíaco, en el segmento ST y en la amplitud y polaridad de la onda T.

Los efectos adversos (dolor torácico, náusea y sensación de calor) observados con los contrastes convencionales parecen en parte debidos a su alta osmolalidad. Aunque este no es el único factor determinante, podría jugar un papel importante en la aparición de reacciones adversas. También parece implicada la presencia del catión  $\text{Na}^+$ , así como la presencia de hipopotasemia e hipocalcemia.<sup>1,2,3</sup>

Todos estos sucesos interesan al cardiólogo intervencionista y al radiólogo, que es quien administra estos agentes en las distintas exploraciones.<sup>1</sup>

Es importante determinar si los beneficios obtenidos con la administración de contrastes de baja osmolalidad justifican sus altos costes. Si abarcan a toda la población o sólo a un subgrupo concreto de la misma, que es considerada de alto riesgo.

El estudio de los efectos cardiovasculares producidos por los distintos productos de contraste sólo pueden ser valorados por estudios randomizados bien conducidos.

## FISIOPATOLOGÍA

La administración de los productos de contrastes produce efectos cardiovasculares a tres niveles: central, periférico y los ocasionados en el equilibrio reológico sanguíneo:

Fuera del lugar de inyección, la respuesta cardiovascular a la administración de un agente de contraste varía considerablemente dependiendo de:<sup>4</sup>

- Modo de administración del producto: dosis, velocidad de inyección, temperatura etc..

- De la sustancia de contraste en sí misma, que varía en función de los elementos físico-químicos constituyentes; especialmente la osmolalidad y su contenido iónico (en particular el sodio), de la viscosidad y del excipiente.

- Del tiempo de contacto entre el producto de contraste y la pared vascular o ventricular, lo que depende de la duración de la prueba, de la velocidad de inyección y del estado de la luz arterial.

- De situaciones clínicas y experimentales.

Los mecanismos productores de estos efectos son mal conocidos. La alteración de la función contractil sería debida a la hiperosmolalidad, a la anoxia miocárdica producida por la administración de los distintos agentes y a la alteración en el equilibrio iónico, en particular debido al sodio y al calcio.

## EFFECTOS CENTRALES

Aparecen predominantemente tras la inyección intracoronaria, son más evidentes tras la inyección en el corazón izquierdo y más tardíos y atenuados tras inyecciones periféricas. Depende del tipo de exploración realizada. Producen cambios en el músculo cardíaco y alteraciones hemodinámicas y electrofisiológicas.

### Dependientes de la prueba realizada:

**Ventriculografía izquierda:** Se observa una triple respuesta tras la administración de un contraste convencional en el ventrículo izquierdo:

El aumento del volumen ventricular, inicialmente, produce un aumento de la contractilidad miocárdica, incrementándose también el resto de los parámetros de la función cardíaca, como la presión telediastólica ventricular izquierda, la presión sistólica ventricular izquierda, la fracción de eyección y el pico  $\text{dP/dt}$  (medida del estado de contractil ventricular).

Posteriormente, a los pocos ciclos, aparece una depresión del miocardio ventricular debida a la dilución del contraste en las arterias coronarias y su llegada al miocardio, con descenso del resto de los parámetros, a excepción de la presión y el volumen telediastólico. Aparece asimismo una vasodilatación periférica que produce una marcada reducción de la presiones sistólica y diastólica.

La última fase aparece al cabo de un minuto de la administración del contraste, coincidiendo con la máxima vasodilatación sistémica y la hipotensión, donde la función de bomba cardíaca se va normalizando. Parece que, debido a un efecto reflejo mediado por el simpático, los índices que miden la función cardíaca pueden continuar aumentando por encima de los valores basales durante unos 15 minutos.<sup>1</sup>

**Coronariografía:** consiste en la administración del contraste en el árbol coronario, lo cual se asocia a marcados efectos sobre la función cardíaca. En la función ventricular aparece una respuesta bifásica y los efectos son máximos a los pocos segundos de la inyección, coincidiendo con el tiempo de opacidad coronaria máxima

Inicialmente se produce una disminución de la actividad miocárdica, medido como pico de presión sistólica ventricular izquierda, y un aumento de la presión telediastólica.<sup>5</sup> Los efectos son dosis/dependiente y presentan una duración más prolongada en el corazón isquémico. Por eso, es conveniente espaciar los intervalos de las administraciones ya que puede aparecer un fenómeno acumulativo de la sustancia administrada. Se observa una hipotensión sistémica: en parte debido al efecto depresor directo miocárdico, producido por la administración del contraste; y en otra parte, a la aparición de un reflejo vagal causado por la coronariografía, lo que conlleva una bradicardia y vasodilatación periférica.

Hacia los 20 segundos de la administración aparece un efecto de rebote de la función de bomba del corazón, y los valores alterados pueden sobrepasar los niveles basales. Ello se atribuye a un reflejo neurógeno mediado por el simpático cardíaco. El bombeo cardíaco aumenta durante esta fase, especialmente debido a una reducción de las resistencias periféricas. Inyecciones repetidas podrían prolongar este último estadio.<sup>1</sup>

**La ventriculografía derecha:** consiste en la inyección del contraste en el corazón derecho. Genera menos alteraciones en la presión arterial sistémica que la administración izquierda. Puede aparecer una hipertensión pulmonar transitoria debido a la deformidad de los hematíes y a la depresión de la función cardíaca.<sup>1</sup>

### **Efecto sobre el flujo sanguíneo coronario**

En el flujo sanguíneo coronario se observa una triple respuesta tras la inyección del contraste.

A los pocos segundos de la administración del agente de contraste aparece una caída del flujo; esto continua con una respuesta hiperémica que conlleva un incremento del mismo, pudiendo duplicarse los valores basales. En la última fase, entre el minuto y los cinco minutos, se observa un retorno gradual a la normalidad.<sup>1</sup>

### **Alteraciones electrofisiológicas y electrocardiográficas**

La administración de sustancias de contraste produce alteraciones electrofisiológicas y

electrocardiográficas, lo que conlleva cambios en el ritmo sinusal, en la velocidad de conducción intracardíaca y en el proceso de despolarización-repolarización ventricular, pudiendo favorecer la aparición de arritmias.<sup>1</sup> Estas alteraciones son más evidentes cuando la administración es en el corazón izquierdo y más tardías y atenuadas cuando la administración es periférica.<sup>4</sup>

#### **• Cambios electrofisiológicos**

**Bradycardia:** A los pocos segundos de la inyección, durante la arteriografía coronaria selectiva, aparece una bradicardia sinusal, que alcanza su máximo entre los 5-10 segundos, y vuelve a la normalidad entre los 30 y los 60 segundos siguientes. La magnitud de la arritmia difiere de un paciente a otro. Se observa una caída del ritmo cardíaco de 20 a 40 latidos/minuto- especialmente en la arteriografía coronaria derecha- que en ocasiones puede ir seguida de una taquicardia reaccional. La fisiopatología de la bradicardia o de la parada sinusal aún no está bien aclarada y no parece prevenirse con la administración de oxígeno antes del contraste.

Los productos de baja osmolalidad producen una menor bradicardia.<sup>1,4,5</sup>

**Bloqueo aurículo-ventricular:** Se manifiesta por un intervalo PR prolongado, apareciendo especialmente durante la coronariografía. El bloqueo aurículo-ventricular podría estar mediado por un reflejo vagal, ya que se observa una respuesta favorable a la administración de atropina.<sup>1</sup>

**Bloqueo de rama:** La conducción en el ventrículo se realiza a través de las ramas de His (derecha e izquierda). El bloqueo de rama se manifiesta como un complejo QRS ensanchado y mellado, debido a un enlentecimiento en la propagación de la onda de despolarización ventricular. Esto produce alteraciones en la repolarización ventricular, que se manifiesta con una prolongación del intervalo QT, y alteraciones en la polaridad de la onda T.<sup>1</sup>

**Fibrilación ventricular:** Secundaria a alteraciones en la repolarización miocárdica y a cambios en la excitabilidad de la membrana celular. Son frecuentes las arritmias benignas, y sólo excepcionalmente pueden degenerar en fibrilación ventricular.<sup>1</sup> La administración de uno u otro tipo de contraste no produce diferencias en la aparición de focos ectópicos ventriculares o taquiarritmias. La incidencia de fibrilación ventricular es muy baja (0,1 al 1,0%), independientemente del contraste utilizado.<sup>5</sup>

Se ha observado que la presencia del catión sodio en los productos yodados disminuye la aparición de arritmias graves.

#### • Alteraciones electrocardiográficas:

Sucedan hacia los 10-15 segundos de la inyección del contraste y se resuelven hacia los 30-90 después de su administración.

Los cambios observados en el ECG (electrocardiograma) suelen incluir ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del intervalo QT, depresión o elevación del segmento ST y alteraciones en la morfología de la onda T.

La administración intracoronaria de contraste iónicos causa cambios marcados en el segmento ST, debidos, según se suponía, a una isquemia subendocárdica, aunque en la actualidad se consideran asociados a una hiperpolarización transmural y a un incremento del potencial de acción. La administración intracoronaria de contraste no iónico causa pequeños cambios en el segmento ST. Se encuentra un aumento de la duración del complejo QRS y del intervalo QT en un 25% con los agentes iónicos y en un 10% con los no iónicos.<sup>1,4,5</sup>

#### Efectos periféricos

El efecto periférico se produce por un doble mecanismo: por una parte los agentes actúan sobre la propia vasomotricidad (sobre todo tras la inyección periférica) y, por otro lado, se observa una acción refleja que tiende a corregir las variaciones hemodinámicas debidas a los cambios aparecidos en la función cardíaca.

El efecto periférico predominante es una vasodilatación aguda, secundaria a una expansión de volumen plasmático, que produce una caída precoz y brutal de las resistencias vasculares periféricas tras la inyección.<sup>4</sup>

Durante la arteriografía, la administración de un contraste hiperosmolar produce un incremento entre el 10% al 20% del volumen plasmático extracelular. La expansión del volumen sanguíneo real es menor, ya que parte de este volumen procede de una extravasación de agua del interior del hematíe.<sup>1</sup>

El efecto vasodilatador depende, principalmente, del volumen de inyección (a mayor volumen, mayor vasodilatación), de la osmolalidad del producto de contraste (los de alta osmolalidad producen una vasodilatación más importante) y del lugar de inyección (la administración arterial produce efectos más evidentes que la inyección venosa).<sup>4</sup>

La presión arterial tiene modificaciones paralelas al gasto cardíaco y al volumen sistólico. Cuando se administra un producto de alta osmolalidad existe una modificación bifásica de la misma. La

vasodilatación produce una reducción transitoria de la presión arterial: se inicia a los 10 segundos, tras la inyección, llega a un nadir a los 30-40 segundos y retorna a valores en reposo hacia los 90 segundos de la administración. En algunas ocasiones sobreviene un efecto de rebote. Al efecto de la vasodilatación se suma un reflejo vagal, debido a la estimulación de los receptores situados dentro de la pared ventricular.<sup>4</sup>

#### Modificaciones en el equilibrio reológico

Los productos de contraste generan cambios en agregabilidad plaquetaria y deformación de los hematíes. Se observa asimismo una activación del metabolismo del endotelio vascular.

Los eritrocitos se deforman a través de dos mecanismos: el primero debido a la hiperosmolalidad, que produce un arrastre de agua del interior del mismo, apareciendo en sangre periférica eritrocitos deformados: los equinocitos. Se trata de hematíes rígidos que producen alteraciones a nivel de la microcirculación. Parecen tener un papel importante en la producción de la hipertensión pulmonar que sucede tras la inyección de contraste en el corazón derecho o en la arteriografía pulmonar.<sup>1</sup>

#### Efecto trombótico

No todos los agentes de contrastes presentan el mismo grado de inhibición del sistema de la coagulación.

Varios estudios sugieren que los contrastes no iónicos, comparados con los iónicos, se asocian con un mayor número de complicaciones trombóticas. Esta idea fue introducida entre los cardiólogos por Grollman y col., que citaron tres casos de este tipo de complicaciones en pacientes que reciben iopamidol durante una coronariografía.

Hill<sup>6</sup> informa del estudio de Davidson, que analiza el riesgo de esta complicación en 8.517 pacientes sometidos a angiografía con iopamidol o iohexol. Las complicaciones trombóticas sucedían en un 0,18% de los casos y el proceso trombótico se manifestaba como ictus transitorio, accidente cerebrovascular u oclusión coronaria, de los que 40% recibían heparina y un 53%, aspirina.

En el estudio de Hill<sup>6</sup> se reflejan los datos registrados por el *Coronary Artery Surgery Study Registry* sobre 7.553 pacientes, donde se observa un número mayor de reacciones trombóticas que en los hallazgos encontrados por Davidson (infarto de miocardio en el 0,25% y accidente cerebrovascular



en el 0,03%). La Society for Cardiac Angiography and Interventions Registry, sobre 222.553 coronariografías realizadas entre 1984 y 1987, observó que la muerte aparecía en un 0,10% de los casos, infartos en el 0,06% y accidente cerebrovascular en el 0,07%. Estos datos son similares a los encontrados por Davidson. Aunque no se registró el tipo de contraste utilizado, se asume que la mayoría fueron tratados con agentes convencionales.

Existen distintos factores que influyen en la formación de trombosis durante el cateterismo cardíaco, entre los que se encuentra: el cateter, el tiempo en que el mismo permanece dentro del árbol vascular, la enfermedad vascular subyacente o el uso de heparina.

Diversos estudios (ver tabla) han reflejado un aumento de riesgo de trombosis en pacientes sometidos a una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).

Los problemas trombóticos complican entre el 2%-18% de todas las ACTP realizadas en EE UU.

Estos procesos trombóticos son trombina dependiente y se asocian a una lesión a nivel plaquetar; debido a ello, todos los pacientes son tratados con heparina o aspirina antes de la prueba. Se ha encontrado que esta complicación aparece sobre todo en aquellos pacientes que reciben dosis de contraste mayores de 150 ml. Se plantean dos hipótesis para explicar estos hallazgos: la primera sugiere que podría deberse a la activación plaquetar por parte los agentes no iónicos y la segunda comenta que se trataría de una premedicación con heparina insuficiente durante la angioplastia coronaria.<sup>6</sup>

No existe, sin embargo, una evidencia clara de un incremento de complicaciones trombóticas con agentes no iónicos durante el cateterismo cardíaco.

### INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos ocurridos durante la angiografía cardíaca presentan diferente incidencia, según el contraste administrado sea de alta o baja osmolalidad. También la incidencia de efectos adversos está relacionada con la presencia de factores de riesgo.

### COMPLICACIONES TROMBÓTICAS EN ACTP

		<b>Gasperetti</b>	<b>Esplugas</b>	<b>Piessens</b>	<b>Leibo</b>
<b>Nº pacientes</b>	Noiónicos	67	50	250	
	Iónicos	57	50	250	
<b>Nº Procedimientos</b>	Noiónicos		68	325	507
	Iónicos		71	342	551
<b>Tipo de estudio</b>	Prospectivo	No	Si	Si	Si
	Randomizado	No	Si	Si	Si
	Control de la anticoagulación	No	No	No	No
<b>RESULTADOS:</b>					
<b>Infarto miocárdio</b>	Noiónicos	4(6%)	2(4%)	4(1,6%)	31(6,1%)
	Iónicos	1(1%)	1(2%)	0	37(6,7)
<b>Muerta</b>	Noiónicos	6(9%)	4(8%)	8(3,2%)	55(10,8%)
	Iónicos	7(12%)	2(4%)	7(2,8%)	55(10%)
<b>Trombos</b>	Noiónicos	12/67(18%)	11(22%)	8(7,2%)	
	Iónicos	2/57(4%)	1(2%)	8(3,2%)	

### Diferencia de la incidencia de reacciones adversas entre ambos tipos de contrastes

Hill<sup>6</sup> realiza una revisión de trabajos sobre el perfil de seguridad de los contrastes no iónicos versus iónicos en aquellos aspectos que interesan al cateterismo cardíaco. Publica los estudios realizados por Hirshfeld, quien observa que las reacciones menores con CIAO aparecen en el 14% de los pacientes, pero las reacciones mayores sólo aparecen en un 1,3%. También analizan los resultados de Davidson y col., que encuentran una incidencia de taquicardia y fibrilación ventricular en el 0,1% de los pacientes, la bradicardia aparece en el 0,2%, los fenómenos trombóticos en el 0,18% y la angina en el 0,3% en pacientes tratados con contrastes de alta osmolalidad.

Estos mismos autores<sup>6</sup> analizan los resultados del estudio de Barret y de Steimberg. El primero se realizó sobre 1.490 pacientes durante la angiografía cardíaca: unos reciben contrastes de alta osmolalidad y otros de baja. El Riesgo Relativo (RR) de los efectos adversos que necesitaron tratamiento fue del 3,1 cuando se compararon ambos agentes y las reacciones severas o prolongadas ocurrieron en el 2,9% en el grupo que recibió CIAO, frente al 0,8% de los que recibieron CNIBO. En el estudio de Steimberg, sobre 505 pacientes sometidos a angiografía, a los que se administra iohexol o diatrizoato, encuentra que el 75% de las reacciones adversas producidas eran cardíacas: el RR era de 17,9 para bradicardia, 6,3 para hipotensión y 3,4 para angina entre los que reciben CIAO. Las reacciones severas o prolongadas aparecen en el 2,9% del grupo que recibe contraste iónico, frente al 0,8% en el grupo que recibe contraste de baja osmolalidad.

Braogan<sup>5</sup>, realizando asimismo una revisión de distintas investigaciones sobre la administración de contrastes, informa de resultados semejantes, tras encontrar un menor número de reacciones adversas con los nuevos agentes. Comenta el análisis realizado por Armstrong sobre 1.149 pacientes sometidos a coronariografía con un agente iónico. No encontraron ningún caso de fibrilación ventricular, apareciendo esta arritmia en 6/2.507 pacientes que reciben un agente de contraste no iónico. Reflejan asimismo el estudio de Missri sobre 2.000 pacientes, en los que aparición de fibrilación ventricular era independiente del contraste administrado.

Gertz y colaboradores<sup>2</sup> realizaron un estudio multicéntrico con 500 pacientes: de ellos, 250 recibieron ioxagato (contraste iónico de baja

osmolalidad) y 250 iopamidol (contraste no iónico de baja osmolalidad). El estudio muestra que el ioxagato y el iopamidol son igualmente tolerados durante el cateterismo cardíaco. La incidencia de reacciones adversas medias o moderadas era significativamente más alta en el grupo que recibió ioxagato frente al que recibió iopamidol. En ninguno de los pacientes hubo muertes, arritmias ventriculares o eventos embólicos. En el electrocardiograma se observó una prolongación más importante en el intervalo QT, en el segmento ST y en la onda T con la administración del ioxagato que con el iopamidol. Los cambios hemodinámicos producidos entre los contrastes de baja osmolalidad iónicos y no iónicos son similares y menores que los que aparecen con la administración de los contrastes convencionales.

Mattai y colaboradores<sup>7</sup> realizan un estudio randomizado sobre 2.245 pacientes tras la angiografía cardíaca, de los que 2.166 participan en el estudio. Se les divide en dos grupos: uno recibe iohexol y el segundo diatrizoato. Los efectos secundarios aparecen en el 2,6% con el iohexol versus 4,6% con el diatrizoato; el Odds Ratio ajustado es de 1,59 (I.C. al 95% 0,97-2,60). Las diferencias observadas fueron, sobre todo, a expensas de los pacientes de alto riesgo. Estos autores comentan que si el número de eventos adversos producidos son pequeños, también son escasas las reacciones que podrían ser evitadas con el uso de los nuevos contrastes. El estudio considera que la población de bajo riesgo sería un 75% del total, en las que se pueden utilizar CIAO con tanta seguridad y efectividad como los CNIBO.

El informe realizado por Andem<sup>4\*</sup> (agencia francesa para el desarrollo de la evaluación médica) refleja un estudio con dos grupos de pacientes que reciben contrastes por vía intravenosa: uno de alta osmolalidad (955) y otro grupo de baja (1158). Hay una prevalencia discretamente más importante de enfermos cardiovasculares en el grupo en que se les administra baja osmolalidad. Las reacciones adversas aparecen con una frecuencia 4,5 veces más elevada con contraste de alta osmolalidad que con los de baja. No se observan grandes diferencias en la producción de cambios hemodinámicos entre los dos grupos. La disminución de la presión arterial entre 20/10 mm Hg aparece en un 10,2% en el grupo de alta osmolalidad frente a un 9,9% en los de baja osmolalidad. La crisis de angor aparecieron en un 0,3% con el de alta osmolalidad y en un 0,6% con el de baja osmolalidad.

## FACTORES DE RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD

La presencia de ciertos factores de riesgo están asociados a una incidencia más elevada de reacciones adversas. Es en este grupo de población de alto riesgo donde la administración de agentes no iónicos de baja osmolalidad presenta un mayor beneficio clínico.

Entre los factores, se han identificado:

-Historia de reacciones alérgicas. Se ha encontrado que en los pacientes asmáticos o en aquellos con una historia anterior de reacciones alérgicas, la probabilidad de una respuesta adversa al contraste es de 2-4 veces mayor.

- edad > de 60 años
- estenosis de tronco principal de coronaria izquierda
- enfermedad coronaria de tres vasos
- insuficiencia cardíaca severa, estadios III y IV NYHA (New York Heart Association)
- insuficiencia ventricular izquierda
- shock cardiogénico
- infarto agudo de miocardio y las dos semanas posteriores al mismo
- angina inestable
- bypass aorto-coronario
- valvulopatía avanzada como la estenosis aórtica severa
- tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes

Los marcadores de afectación cardíaca avanzada serían la edad, la clase funcional NYHA, la presión telediastólica ventricular izquierda, la diferencia arteriovenosa de oxígeno y la severidad de la enfermedad coronaria. Esta asociación es particularmente fuerte con lesión de tres vasos y afectación de tronco coronario principal izquierdo. De éstas, las más importantes son: la presión telediastólica ventricular izquierda y la diferencia arteriovenosa de oxígeno. La elevación de la primera de forma considerable a valores extremadamente altos incrementa considerablemente el riesgo de reacciones adversas. La presión telediastólica constituye un parámetro fiable para la evaluación del paciente en la angiografía cardíaca.<sup>2,3,4,7</sup>

### RECOMENDACIONES A SEGUIR EN EL CATETERISMO CARDÍACO

En todo paciente que va a someterse a un cateterismo cardíaco es conveniente seguir unas pautas de actuación:<sup>\*</sup>

- \* Que la prueba sea necesaria y no pueda ser sustituida por otra exploración no invasiva

\* Es conveniente una rehidratación adecuada del enfermo, según su estado hemodinámico. La administración de fluidos debe administrarse de 10 a 12 horas antes de realizar la prueba. La fluoterapia debe realizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia ventricular izquierda, ya que se podría producir una sobrecarga de volumen que conduciría a un edema de pulmón.

Si es necesaria la rehidratación posterior a la prueba, conviene hacer una evaluación hemodinámica durante el procedimiento.

Conviene mantener la dosis administrada antes de la prueba, si el paciente estaba en tratamiento con diuréticos, por causas diferentes a la patología cardíaca.

\* La administración de manitol es una actitud controvertida. Si se determina su aplicación, debe realizarse antes del cateterismo.

\* Limitar la dosis y exploraciones a las mínimas necesarias. Estos límites difieren según el procedimiento, pero se podría considerar una dosis de 250 ml como límite superior

\* Administración de contrastes no iónicos de baja osmolalidad en pacientes de alto riesgo

\* Ante la sospecha de una nefrotoxicidad inducida por la administración de contrastes, puesta de manifiesto por una elevación del BUN o la creatinina sérica, se debe realizar un seguimiento de estos parámetros al menos durante las primeras 24-48 horas tras el procedimiento, y ajustar medicación o fluidos a la situación clínica del paciente.

### CONCLUSIÓN

Los dos tipos de contrastes (iónicos y no iónicos) presentan una efectividad similar y proporcionan una excelente imagen radiológica.

Tras la administración intravenosa del producto de contraste, los efectos adversos parecen poco frecuentes y a menudo despreciables en términos de incidencia clínica y terapéutica. No se encuentra ninguna diferencia estadísticamente significativa a nivel cardíaco al administrar uno u otro contraste.

Los contrastes no iónicos producen menos efectos adversos electrofisiológicos y hemodinámicos durante el cateterismo cardíaco y probablemente reducen el riesgo de provocar isquemia miocárdica durante la coronariografía o la ventriculografía. También los pacientes perciben menor sensación de molestias con los nuevos agentes. Con los nuevos contrastes no aparece evidencia científica totalmente concluyente de

reducir el riesgo de muerte tras el cateterismo cardíaco.

En base a todos los datos recogidos en la literatura científica sobre el tema, sería interesante seleccionar a los pacientes de alto riesgo para complicaciones hemodinámicas durante el cateterismo, en los cuales la utilización de agentes de contraste no iónicos puede ser más beneficiosa. Por otro lado, algunos de los nuevos agentes tienen un menor efecto anticoagulante que los contrastes de alta osmolalidad, y puede estar aumentado el riesgo tromboembólico durante el cateterismo.

La utilización de contrastes de baja osmolalidad en población con patología cardíaca severa y la aplicación de agentes de alta osmolalidad para lesiones cardíacas más leves es una estrategia factible para reducir costes sin compromiso de la seguridad o la efectividad. Se estima que en menos de una tercera parte de la población son pacientes con riesgo elevado. En la población sin riesgo el tratamiento con los contrastes convencionales es tan efectivo y seguro como con los de baja osmolalidad.

No hay datos concluyentes que apoyen el uso rutinario de los agentes no iónicos durante las pruebas cardíacas. El American College of Cardiology opina que son necesarios más ensayos clínicos prospectivos que evalúen los beneficios relativos y el coste-efectividad de los agentes de contraste yodados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DAWSON P. *Cardiovascular effects of contrast agents*. Am J Cardiol 1989; 64:2E-9E
2. GERTZ E, WISNESKI J, MILLER R, KNUDTSON M, ROBB J, DRAGATAKIS L, et al. *Adverse reactions of low osmolality contrast media during cardiac angiography: a prospective randomized multicenter study*. JACC April 1992; 19(5):899-906
3. PETERSEN R, MCKAY C, KAWANISHI D, KOTLEWSKI A, PARISE K, NILAND J. *Double-blind comparison of the clinical, hemodynamic, and electrocardiographic effects of sodium meglumine ioxaglate or iohexol during diagnostic cardiac catheterization*. Angiology-The journal of vascular diseases September 1992; 765-780
4. DENOS M, REVEL D. *Effets cardiaques observés après injection intraveineuse de produits de contraste iodés*. In: Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), editors. *Éléments d'évaluation pour le choix et l'emploi des différentes classes de produits de contraste iodés hydrosolubles lors des examens tomodynamométriques et urographiques*. Juin 1994; 57-61
5. BRAOGAN III W, HILLIS D, LANGE R. *Contrast agents for cardiac catheterization: conceptions and misconceptions*. American Heart Journal October 1991; 122(4):1129-1135
6. HILL J. *Noionic contrast use in cardiac angiography*. Investigative Radiology Noviembre 1993; 28 Suppl 5:S48-S53
7. MATTAI W, KUSMAUL III W, KROL J, GOIN J, SANFORD SCHWARTZ J, HIRSHFELD J. *A comparison of low with high osmolality contrast agents in cardiac angiography. Identification of criteria for selective use*. Circulation January 1994; 89(1):291-301
8. RITCHIE J, NISSEN S, DOUGLAS J, DREIFUS L, GIBBONS R, HIGGINS C, et al. *American College of cardiology cardiovascular imaging committee. Use of nonionic or low osmolar contrast agents in cardiovascular procedures*. JACC January 1993; 21(1):269-73.
9. TOMMASO C. *Contrast induced nephrotoxicity in patients undergoing cardiac catheterization*. Catheterization and cardiovascular diagnosis 1994; 31: 316-321.



## *VII. Utilización en pediatría*



## INTRODUCCION

La utilización de agentes de contrastes en la edad pediátrica no difiere de forma sustancial de los utilizados en la edad adulta. Así, se utilizan tanto contraste de alta como de baja osmolalidad. Ambos grupos de agentes radiológicos son igualmente eficaces para obtener una buena calidad de la imagen diagnóstica<sup>1</sup>.

En general, se acepta que los nuevos agentes (CNIBO) presentan ciertas ventajas sobre los contrastes convencionales (CIAO), entre las que se incluyen: menos molestias para el enfermo y la menor presencia de reacciones adversas; la gran desventaja de los nuevos agentes es su elevado precio.<sup>1</sup>

En la literatura científica que hace referencia a la administración de estas sustancias en la época pediátrica aparecen datos contradictorios. Por un lado, consideran a esta población como grupo de riesgo, y por otro, se observa que las reacciones aparecidas en esta época son menores que en ningún otro momento de la vida.<sup>2</sup>

No se pueden extrapolar al niño los datos aparecidos en el adulto. Los pacientes pediátricos pueden reaccionar de forma clínicamente diferente que el adulto a la administración del contraste. Hay un amplio rango de efectos secundarios documentados que oscilan entre el 5% y el 80%. Esto depende de la intensidad de la búsqueda de reacciones menores, de la propia definición de la reacción y que gran número de reacciones producidas no son documentadas<sup>3</sup>.

En esta edad es menor la presencia de ciertas patologías asociadas, que pueden ser relativamente frecuentes en el adulto, como mieloma múltiple, diabetes, fallo renal e inestabilidad cardiovascular, lo que conllevaría una menor presencia de ciertos factores de riesgo. Sin embargo, en los niños hay que prestar particular atención a otros aspectos, como es, sobretudo, la dosis de sustancia de contraste que va a ser administrada<sup>1</sup>.

La toxicidad producida por los contrastes yodados, que podría afectar a distintos órganos, puede generarse por tres mecanismos diferentes: toxicidad química, toxicidad osmolar y reacciones anafilácticas. Es posible la aparición de neurotoxicidad, que ocurre con mayor frecuencia en neonatos que presentan desórdenes neurológicos preexistentes. La toxicidad pulmonar se manifiesta como hemorragia o edema de pulmón y es producida por lesión directa del contraste o por la administración de dosis elevada del agente radiológico. La nefrotoxicidad aparece de la misma manera en ni-

ños que en adultos; se suponía que debida a una nefrosis osmótica, pero esta reacción adversa también puede suceder con la administración de contraste de baja osmolalidad. Las reacciones pseudoalérgicas suceden de forma infrecuente en niños<sup>1</sup>.

## DIFERENCIA EN LA INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ENTRE CONTRASTES DE ALTA Y BAJA OSMOLALIDAD

El informe del Andem<sup>2</sup> y las investigaciones de Cohen<sup>3</sup> reflejan los estudios de Ansell y Katayama. Ansell trató de valorar la influencia de la edad en la aparición de una reacción adversa, no encontrando que ésta fuera un factor de riesgo añadido (establece diez grupos de edad). Con una muestra total de 164.475 urografías intravenosas, de las que 832 se realizaron en niños menores de tres meses y 9.698 en niños entre tres meses y nueve años, encontró que las reacciones severas son menos frecuentes en menores de tres meses que en otros grupos de edad; por el contrario, las leves aparecen en este grupo de edad en segundo lugar de frecuencia y las reacciones moderadas fueron más frecuentes en el grupo entre tres meses y 9 años.

En el estudio de Katayama, reflejado en los mismos informes,<sup>2,3</sup> compara la incidencia de reacciones adversas entre contrastes iónicos y no iónicos. Sobre un total de 337.647 pacientes, observó que el grupo de edad menor de un año era el que menos reacciones adversas presentaba con administración de contrastes iónicos, no encontrando diferencias con la población general en el grupo entre uno a nueve años. Para los contrastes no iónicos todas las reacciones en general y las severas en especial ocurren en menor medida en el grupo de niños menores de un año. Sin embargo, las reacciones severas en niños entre 1-9 años (0,07%) eran más frecuentes que en la población total (0,04%). Las reacciones menores en este grupo de edad aparecen en el 12,4% con CIAO versus 2,5% con CNIBO<sup>4</sup>.

Cohen<sup>3</sup> analiza asimismo los estudios de Gooding, en el que las reacciones adversas menores a la administración de agentes iónicos aparecen en un total de 3,4% en un estudio que agrupó a 12.400 niños. En los estudios de Brinkmann y Gunther, revisados por Cohen y Andem,<sup>2,3</sup> se informa de una incidencia de un 4% de reacciones medias y moderadas en 3.000 niños que recibieron contrastes de alta osmolalidad, frente a 2,4% en aquellos que reciben contrastes de baja osmolalidad.

Por otra parte, ciertos estudios analizan algunos efectos secundarios de forma particular, ya que



aparecidos en la edad pediátrica pueden tener una especial relevancia. Entre las reacciones más frecuentemente documentadas se encuentran los vómitos y la extravasación de material de contraste al tejido celular subcutáneo. Los vómitos pueden causar una neumonía aspirativa: por ejemplo, tras la sedación necesaria en niños para la realización de un TAC. La extravasación del contraste produce necrosis epitelial. Se debe, principalmente, a la dificultad de acceso venoso en los pacientes pediátricos y por la menor resistencia que presentan los niños al dolor; la toxicidad del material extravasado es menor con los contrastes no iónicos de baja osmolalidad<sup>3,4</sup>.

Además, se documenta la aparición de reacciones tardías (entre los 30 minutos y los dos días) después de la administración del contraste. Son normalmente reacciones menores, como dolor de cabeza, rash y prurito; aun siendo molestias menores, pueden llevar al niño a gritar o moverse y disminuir la calidad de la imagen diagnóstica.<sup>3</sup>

La muerte es rara tras la inyección de cualquier sustancia de contraste y muy rara con CNIBO, y excesivamente infrecuentes como para poder ser documentadas. Se ha considerado que dos de cada tres muertes tras la inyección de agentes de contraste en la edad pediátrica son debidas a la administración de una dosis excesiva de estas sustancias<sup>1,2,3</sup> En el niño, es el peso y no la edad lo que hay que tener en cuenta en el momento de la administración de la sustancia de contraste, no debiendo sobrepasar los 3mg./kg; dosis superiores conducen a situaciones de hemoconcentración (el tejido sanguíneo en los niños es más sensible que en el adulto) y a depresión cardíaca<sup>2</sup> El número de reacciones ha disminuido de forma importante en los últimos años y se debe en gran medida a la mejora en los equipos de reanimación y un mayor control de la dosis administrada.

### FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo<sup>1,2,3</sup> más frecuentemente relacionados con la aparición de una reacción adversa a la administración de contrastes en pediatría se encuentran:

- Pacientes con una historia de alergia o que han presentado reacciones adversas anteriores al contraste
  - Neonatos
  - Niños mal hidratados
  - Insuficiencia renal
  - Politraumatizados

- Pruebas que requieran sedar al niño
- Estudios cardíacos

### CONCLUSION

Todos los agentes de contrastes se pueden considerar seguros, por lo que de alguna manera se obliga a justificar el uso de contrastes de baja osmolalidad. En niños, la evidencia científica apunta, aunque no de manera claramente concluyente, hacia una mayor seguridad de los nuevos agentes.

El número de niños que aparece en las muestras estudiadas es pequeño, y al evaluar las reacciones secundarias no sólo se estudian las reacciones severas sino también las leves.<sup>3</sup>

En la edad pediátrica se debe planificar de manera clara el número de exploraciones que se van a realizar intentando no sobrepasar la dosis de tres mg./kg de peso.

Aunque no peligrosas, las reacciones leves pueden tener una particular importancia en la edad pediátrica, ya que se puede alterar la calidad de la imagen diagnóstica y afectar física y emocionalmente al niño<sup>3</sup>.

Se podría justificar la administración de sustancias de baja osmolalidad para intentar reducir el número de reacciones menores que pueden ser particularmente importantes en los pacientes pediátricos<sup>3,4</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. SMITH W et FRANKEN E. *Pediatric Contrast Agents*. In: Katzberg R, editor. *The contrast media manual*. Radiology 1992; 207-221
2. DEVRED P. Réactions aux produits de contraste iodés chez l'Enfant. In: Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), editors. *Éléments d'évaluation pour le choix et l'emploi des différentes classes de produits de contraste iodés hydrosolubles lors des examens tomodensitométriques et urographiques*. Juin 1994; 65-71
3. COHEN M. *A review of the toxicity of noionic contrast agents in children*. Investigative radiology 1993 28 suppl 5: s87-s93
4. COHEN M, Smith J. *Intravenous use of ionic and noionic contrast agents in children*. Radiology 1994; 191: 793-794

## *VIII. Informe Jurídico*



El Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias solicita la emisión de un informe jurídico sobre la utilización de los contrastes yodados en radiodiagnóstico.

Para ello aporta el informe y las conclusiones elaborados por el grupo de expertos designados al efecto.

La cuestión que se suscita coincide, en cuanto a su estructura jurídica, con la planteada con motivo de la elaboración del estudio sobre *Evaluación preoperatoria del paciente sano/asintomático para cirugía electiva/programada*, y que fue magistralmente resuelto por el Profesor D. Ricardo de Angel Yagüez mediante informe emitido en agosto de 1994 y que, dada su permanente actualidad, sigue estando a disposición de todos aquellos profesionales que consideren oportuno consultarlo.

La cuestión que ahora se somete a informe jurídico, dicho de una manera esquemática, se reduce a resolver la siguiente elección:

\* Los estudios realizados demuestran un menor riesgo de reacciones adversas utilizando los contrastes de baja osmolalidad que utilizando los de alta osmolalidad.

\* Los contrastes de baja osmolalidad resultan 9-10 veces más caros que los de alta osmolalidad.

Tomamos como punto de partida las conclusiones que los expertos han elaborado en el **Informe sobre utilización de los contrastes yodados en radiodiagnóstico** en el que literalmente se dice:

«Según la literatura científica sobre el tema, y las recomendaciones elaboradas por otras agencias de evaluación, se deriva que es una actitud prudente el uso selectivo de los productos de contrastes yodados.

La utilización de contrastes de forma selectiva implica el empleo de contrastes de alta osmolalidad para pacientes considerados de bajo riesgo y el uso de productos de baja osmolalidad en aquellos enfermos incluidos dentro del grupo de riesgo elevado.»

Las conclusiones aportadas pasan, a continuación, a definir, con toda nitidez, lo que, según la literatura científica, se considera población de bajo riesgo y lo que se considera población de alto riesgo.

Se desprende, por tanto, un elevado consenso por parte de la comunidad científica para recomendar a la administración sanitaria la adopción de un protocolo de utilización selectiva de contrastes yodados.

Por otro lado, el estudio de costes elaborado demuestra un ahorro potencial de 170 millones de pesetas para el sistema sanitario público mediante la estrategia selectiva de contrastes, lo cual permitiría atender otros objetivos más importantes.

En consecuencia, se podría manifestar:

1.- Que la eventual intervención de un profesional, actuando conforme a las opiniones dominantes de la ciencia médica especializada y utilizando contrastes de alta osmolalidad, puede calificarse de *buena práctica* de su profesión en el caso que se enjuiciare, siempre que además se cumplieren las demás recomendaciones.

Se entiende por *buena práctica* aquella actuación profesional acorde con la «*lex artis*», concebida ésta como el conjunto de reglas, criterios o pautas a que debe someter su actuación quien preste cualquier tipo de servicio. Se trata normalmente de normas no escritas ni codificadas pero que son deducibles mediante la observación de lo que es el modo normal de proceder de un profesional razonablemente competente y diligente o cuidadoso.

Reforzando lo expuesto, conviene recordar que cuando se va a enjuiciar la actuación de un profesional lo que realiza el juez es una comparación entre la actuación habida y la actuación que debía haber realizado conforme a la *lex artis*. Y habría que recordar también que el Tribunal Supremo ha dejado bien claro, en cuanto a la responsabilidad del profesional, que la obligación del médico es una de medios y no de resultados. Y que la elección de un tratamiento supone escoger entre las varias posibles con valor terapéutico que la Medicina ofrece para una enfermedad, sin que se pueda culpar a un médico del fracaso de la opción elegida, siempre que esta fuese científicamente defendible.

2.- Que la administración sanitaria está perfectamente legitimada para establecer una fórmula de protocolo en la materia que nos ocupa, siempre que quede claro que con ello no se coarta la libertad del médico en su actuación profesional. Resulta evidente que una medida de este tipo sólo puede adoptarse tras un completo estudio científico que avale la racionalidad de la medida propuesta. Y parece indudable que la calidad del estudio que se ha acompa-

ñado a la solicitud del informe y la solvencia de las fuentes consultadas cumplen con creces el requisito exigido.

Como justificación jurídica de la medida bastaría con citar el artículo 7 de la Ley 14/86, General de Sanidad, cuyo artículo 7 establece:

*«Los servicios sanitarios, así como los administrativos, económicos y cualquiera otros que sean precisos para el funcionamiento del sistema de salud, adecuarán su organización y funcionamiento a los principios de eficacia, celeridad, economía y flexibilidad».*

La mención a los principios de eficacia y economía es argumento suficiente para la adopción de una fórmula como la que aquí nos ocupa, que se caracteriza precisamente por la eficacia, en primer término. Se trata de establecer un sistema que consiga, por lo menos, los mismos niveles de calidad asistencial que hoy existen, con una aplicación más racional de los recursos materiales de que se dispone. Y, en segundo término, también por razones de economía, en la medida en que la implantación de un sistema de uso selectivo de los contrastes yodados, según se desprende de la literatura médica dominante, podría significar un ahorro importante de medios económicos que permitiría orientar una buena parte de ellos a otros objetivos más importantes desde un punto de vista social.

Por otro lado, la asistencia sanitaria no es mejor asistencia, en términos generales, por la utilización de mayor número de recursos o por la utilización de los más caros, sino por la aplicación de los científicamente razonables. En este caso, parece evidente que la ciencia médica especializada considera razonable la utilización selectiva del contraste yodado.

A su vez, en la medida en que la ciencia médica lo corrobore, puede haber motivos para afirmar que el concepto de enfermo es subsumible en categorías o tipos (en este caso, de alto riesgo o de bajo riesgo), de manera que la adopción de medidas uniformes para cada una de estas categorías o tipos venga justificada por la experiencia científica. Experiencia que, tratándose de la administración sanitaria, puede encontrar su expresión en lo que la estadística enseña.

Es evidente el riesgo de que el sistema de utilización selectiva de contrastes no produzca los efectos deseados en base a que los facultativos, haciendo uso de su libertad de prescripción, opten por extremar precauciones en todo caso y tiendan a la uni-

versalización del contraste de baja osmolalidad. A esta situación no encuentro más solución que la de que la Administración imponga al médico la necesidad de motivar una decisión que se aparta del protocolo, es decir, la de justificar técnicamente por escrito su apartamiento de lo que el protocolo sugiere.

Vitoria-Gasteiz, a 19 de octubre de 1995

**Fdo: Fernando Toña Güenaga**

Jefe del Servicio de Legislación y Recursos

## *IX. Evaluación Económica*



## INTRODUCCIÓN

La introducción en el mercado mundial de los productos de contrastes de baja osmolalidad (CBO) ha sido paulatino. En Francia y Alemania aparecieron en 1979; en Inglaterra en 1982; en España (Ioxagato de meglumina-CIBO) en 1983, y los CNIBO en 1986; en EE UU, en 1985, y en Japón, en 1987. Los CBO presentan unas ventajas en términos de tolerancia, pero con un coste mayor (3 a 4 veces más en Francia, de 10 a 20 veces más en EE UU y de 9 a 10 veces más en España), lo que plantea un problema real en la sanidad.

El progresivo avance en materia de productos de contrastes yodados hace que surjan interrogantes económicos a médicos y gerentes. A modo de ejemplo, Medicare<sup>1</sup> se plantea reembolsar los CBO únicamente hasta las tarifas establecidas para los productos de alta osmolalidad, salvo en los casos bien definidos de población de riesgo.

En cuanto a la evolución en el mercado mundial de los productos de contrastes yodados, se prevé un incremento para 1995 de un 11% de los productos no iónicos frente a un descenso del 14% de los productos iónicos durante ese mismo año. Se aprecia claramente una modificación de la estructura de consumo, la utilización de los contrastes de baja osmolalidad (CBO) aumenta ligeramente y hay un incremento de consumo anual del 30% en 1993 y de un 11% previsto en 1995<sup>2</sup>.

Existe un gran debate alrededor de la valoración económica de las políticas de sustitución de los CAO, principalmente en EE.UU y Canadá.

Se observa que, incluso dentro de un mismo país, existen diferentes tasas de prescripción de los CBO. En Canadá, por ejemplo, se observa que, mientras en la provincia de Manitoba es del 17%, en Ontario se prescribe al 100% de sus pacientes.

Esta diferencia se atribuye directamente a los elevados precios que tienen los nuevos contrastes frente a los contrastes tradicionales.

A modo de ilustración, los Estados Unidos tenían en 1991 una tasa de conversión CBO/CAO de 46% en volumen (tasa del 98% en cifra de negocios); Japón, 85% en volumen (98% en cifra de negocios), y Francia, el 40% en volumen (70% en cifra de negocios)<sup>2</sup>.

En la CAPV, durante 1994, el número de exploraciones realizadas con contrastes por vía intravenosa representó el 91% sobre el total de exploraciones (I.V+I.A), siendo la prescripción del CIAO en el 10,5% frente al 88,8% de CNIBO.

A pesar de la gran variabilidad de laboratorios que comercializan los productos de contraste yodados en España, Schering y Juste acaparan prácticamente el mercado nacional frente a la multitud de potenciales compradores (hospitales, clínicas), lo que le confiere al mercado español el carácter de mercado oligopolista (muchos compradores y pocos vendedores).

En las tablas siguientes se reflejan los contrastes yodados utilizados en los servicios de radiodiagnóstico por vía intravenosa comercializados en España.

### Contrastes de alta osmolalidad

NOMBRE COMERCIAL	PRINCIPIO ACTIVO	LABORATORIO	AÑO*
Gastrogrofin(I)	Amidatozato de meglumina + amidolizato de sodio	Schering	1968
Platogrofin(I)	Amidatozato de meglumina	Juste	1970
Mengrofin(I)	Amidatozato de meglumina	Juste	1973
Uro Anglogrofin(I)	Amidatozato de meglumina	Schering	1973

### Contrastes de baja osmolalidad

NOMBRE COMERCIAL	PRINCIPIO ACTIVO	LABORATORIO	AÑO*
Omnigra(N,I)	Iohexol	Juste	1984
Omnitraz(N,I)	Iohexol	Schering	1984
Hexabrin(I)	Ioxagato de meglumina	Rovi	1984
Iopamint(N,I)	Iopamidol	Rovi	1987
Optroly(N,I)	Ioverol	Mediocrad Medical	1992
Imagopaque(N,I)	Iopental	Nycomed Leo	1993
Cleargrofin(N,I)	Iopromide	Juste	1993
Ultravist(N,I)	Iopromide	Schering	1993

\* Año ofertado por la S.S. N.I.=No Iónico; I= Iónico

Parece existir una aceptación generalizada de que la escasez de recursos y la contención de los presupuestos sanitarios no es un fenómeno temporal, fruto exclusivamente de la falta de previsión o de la mala gestión de los responsables sanitarios, sino un problema más profundo, donde las necesidades sanitarias son ilimitadas, en el sentido de que siempre habrá la posibilidad de aumentar en alguna medida el nivel de salud aumentando los recursos dedicados a la sanidad. Por todo ello, cada vez se hace más necesario racionalizar los servicios sanitarios<sup>3</sup>.

La utilización indiscriminada de los contrastes de baja osmolalidad puede incrementar significa-



mente los gastos, lo cual estaría justificado siempre y cuando sus beneficios fuesen mayores a la utilización selectiva de dichos contrastes.

El objetivo de este estudio es evaluar mediante un análisis coste-efectividad dos alternativas de uso de contrastes radiológicos. La primera es la universal, que consiste en administrar a todos los pacientes contrastes de baja osmolalidad. La segunda es la selectiva, que consiste en administrar CNIBO únicamente a los pacientes de alto riesgo. Como es lógico, la primera es más cara y tiene menos efectos secundarios. Lo que pretendemos es cuantificar el coste adicional que supone evitar una reacción adversa utilizando la estrategia universal en vez de la selectiva.

Los resultados obtenidos de este análisis dan lugar a interpretaciones muy diferentes, dependiendo de quién tome la decisión y lo que estos estén dispuestos o podamos pagar a cambio de los beneficios conseguidos.

Por otra parte, no parecen existir grandes diferencias en cuanto a la medida de efectividad, reacciones adversas moderadas o graves que se evitan, utilizando un contraste u otro; por tanto, nos encontramos con un problema de costes más que con un problema de efectividad (salud).

Por todo lo expuesto anteriormente, parece más adecuado inclinarse por realizar otro de los métodos de evaluación económica denominado *análisis de minimización de costes*, al ajustarse más a la realidad, ya que en este análisis únicamente se valoran los costes de las dos estrategias, al considerar que los beneficios en salud son muy parecidos en las dos alternativas.

## MÉTODO Y SU PROBLEMÁTICA

La metodología empleada en este estudio se basa en el árbol de decisión, representación gráfica que se utiliza en el análisis de decisión<sup>4</sup>, por medio del cual se efectúa un análisis de coste-efectividad y tres análisis de sensibilidad. Como se ha comentado, se utilizó el programa informático *Decision Maker* versión 6.0 y estudios encontrados en la búsqueda bibliográfica.

Con el fin de conocer las pautas de utilización de estos medios de contrastes en los centros sanitarios de la CAPV, se enviaron unas encuestas a dichos hospitales. Estas encuestas debían ser cumplimentadas por el servicio de radiodiagnóstico de cada centro, y reflejar cuantitativamente el número de procedimientos realizados durante el año 1993 y, cualitativamente, según vía de administración y tipo de contraste, referido al mes de noviembre de 1994,

así como indicar si se utilizan o no una serie de contrastes que figuraban en lista. El servicio de farmacia de cada centro debía cuantificar el consumo de estos medios de contraste durante 1994 y años anteriores.

Al objeto de analizar los costes atribuibles a los medios de contrastes de alta y baja osmolalidad, sólo se han tenido en cuenta aquellos costes que eran diferentes para los pacientes que recibían uno u otro tipo de contraste; es decir, los costes de adquisición de los contrastes y el coste estimado correspondiente al tratamiento de los efectos adversos. No se han considerado los costes de preparación y administración del contraste.

Analizando la literatura existente, se han encontrado grandes estudios publicados<sup>5-9</sup> que muestran la incidencia de las reacciones adversas de los productos yodados (baja y alta osmolalidad) por vía intravenosa, no haciendo distinción entre los diferentes tipos de población (alto-bajo riesgo), excepto el trabajo publicado por Palmer<sup>8</sup>. También el metaanálisis realizado por Caro<sup>10</sup> analiza estudios con contrastes administrados por vía intravenosa e intraarterial, pero no tiene en cuenta trabajos realizados en Europa. Posteriormente, el Andem (Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale)<sup>2</sup> realizó un metaanálisis sobre estudios comparativos randomizados publicados entre 1983 y 1993, comparando los efectos de los dos tipos de contrastes administrados únicamente por vía intravenosa expresándose los resultados en términos de riesgo relativo (RR).

Por todo lo expuesto anteriormente, las frecuencias incluidas en el árbol de decisión han sido obtenidas a partir de los ensayos de Palmer<sup>8</sup>, Katayama<sup>9</sup>, Kent y Wolf<sup>11</sup>, aplicando el método utilizado por Eddy<sup>1</sup>.

Este estudio va enfocado a las exploraciones en radiodiagnóstico T.A.C y urografía, al ser estas pruebas las más realizadas con contrastes yodados en el sector sanitario de nuestra Comunidad.

## HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA: INDICADORES Y LIMITACIONES

Según algunos expertos en la bibliografía consultada, parece difícil hacer un análisis económico de la sustitución parcial de los contrastes de alta osmolalidad por la variación de los indicadores de riesgo que utilizan los diferentes autores y del déficit de información sobre la importancia del aumento de los riesgos, sobre la proporción de los pacientes que están en riesgo y sobre la medida en la cual se puede reducir los riesgos para este subgrupo de pacientes por la conversión a baja osmolalidad.

A la hora de clasificar los indicadores de riesgo, la mayoría de los autores adopta la clasificación propuesta por Ansell, comentada en este informe en el capítulo de reacciones pseudoalérgicas.

Con el fin de cuantificar con precisión las repercusiones económicas de las estrategias de sustitución parcial o exclusiva del CIAO por el de CNIBO, es necesario definir los costes en cada una de las alternativas.

La medida de los costes en la evaluación económica aplicada a la administración de los productos de contrastes yodados parece plantear numerosos problemas. La evaluación de una acción (administración de contrastes de baja o alta osmolaridad y de sus consecuencias) según su *coste de oportunidad* para la colectividad pasa por una valoración monetaria de los recursos movilizados; por ejemplo, en las reacciones adversas inherentes a la inyección del contraste. Esta valoración monetaria se revela delicada a la vista de la literatura económica existente, en la medida en que ciertos recursos utilizados no tienen propiamente un precio establecido por el mercado.

Opinar sobre el coste - efectividad de los contrastes de baja osmolaridad hace que se consiga un nuevo debate y, al mismo tiempo, se presenten precios monetarios, con el fin de que puedan ser comparados con otros tratamientos o diagnósticos médicos conocidos y aceptados.<sup>12</sup>

El coste medio es el utilizado por la mayoría de los autores. Se trata de medir el coste por unidad de producto de contraste administrado (coste medio estimado por utilización de CNIBO/CIAO inyectado en el transcurso de un acto de radiología convencional).

La extensión de los costes a tomar en consideración en la administración del producto de contraste yodado (baja o alta osmolaridad) se puede apreciar desde diferentes puntos de vista:

**a) Únicamente las repercusiones financieras.**

Analizan todos los costes relacionados con la administración del contraste en términos monetarios.

a.1.- Los **costes directos**. Son aquellos que se pueden atribuir inmediatamente a un producto, entre los que destacamos:

- Coste de premedicación.
- Coste de los productos de contraste.
- Coste del tratamiento de las reacciones indeseables.

El *coste de las premedicaciones* a menudo no se tiene en cuenta, debido a que los gastos derivados de éstas son mínimos en relación con el cómputo total de los costes directos.

El *coste* de cada utilización *del contraste* depende del volumen del producto utilizado y del volumen que se desperdicia. A modo de ejemplo, en un estudio de Coop<sup>13</sup> se muestra cómo en un mes de observación los servicios de radiología de tres hospitales de Ontario desperdiciaron el 13% del volumen total de los contrastes inyectados. Está claro que estas estimaciones son muy sensibles a las variaciones de los precios de los productos de contraste.

En lo concerniente a los volúmenes medios de utilización, hay diferencias según prueba y peso del paciente (por ejemplo 100ml para una escanografía, 60-70ml para una urografía, 175ml para una angiografía, 100 ml para otros procedimientos)<sup>14,15</sup>. En cuanto al tipo de contraste a emplear en cada prueba, en una urografía, CT y en una angiografía de sustracción digital (DSA) no hay diferencias de riesgos si se aplican entre 80 y 100 ml, tanto para los contrastes iónicos como para los no iónicos<sup>9</sup>.

Los *costes del tratamiento de las reacciones adversas*, entre las que se incluyen las reacciones severas, tienen en cuenta el pronóstico vital o todo aquello que afecte a la seguridad. Sus tratamientos son asumidos cuantitativamente en la mayor parte de los estudios económicos.

No hay duda de que el cálculo del coste del tratamiento derivado de la nefrotoxicidad de los contrastes es compleja. Hay que destacar el caso de la insuficiencia renal severa (aguda o crónica que requieren la diálisis), insuficiencias renales transitorias con simple elevación de tasas de creatinina (necesitando de test sanguíneos repetitivos, prescripción de medicamentos, incluso hospitalización).

Si bien los **costes directos** son siempre tenidos en cuenta por los autores, no ocurre así con los costes indirectos e intangibles .

a.2.- Los **costes indirectos**, que no se limitan a la esfera médica, crean un problema delicado, ya que no son consideradas por los autores sus consecuencias económicas ligadas a la mortalidad o a los episodios mórbidos (pérdidas de jornadas de trabajo, consecuencias de una incapacidad permanente provocada por una reacción a un producto de contraste....).

A pesar de que se cuantifican las consecuencias económicas asociadas a la mortalidad, tal como se refleja en el estudio de Caro<sup>14</sup>- el cual estima el coste medio de tratar un evento fatal el equivalente al coste de 24 horas en cuidados intensivos (600\$)-, hay que decir que estas estimaciones son discutibles.

El tener en cuenta estos costes indirectos permite acercarnos más al valor absoluto del beneficio neto que se conseguiría por la administración de moléculas de nueva generación (CNIBO), pero en este estudio no se considera, al no poseer la información adecuada.

b) **Las repercusiones sobre el confort del paciente.** Se integran los factores subjetivos (percepción del paciente ante la aplicación del contraste.)

Los **costes intangibles** que valoran la alteración de la calidad de vida o el perjuicio psicológico sufrido por el paciente (dolor, molestia debida más a menudo a CIAO) son costes reales, pero difícilmente cuantificables por su subjetividad. Debe resaltarse que, a veces, el dolor es conceptualizado como una reacción benigna, tal como se analizan en un análisis económico realizado por el Consejo de Evaluación de Tecnologías de la Salud de Quebec, que cuantifica los costes asociados a los dolores torácicos pasajeros y los dolores abdominales.

A la hora de aplicar una tecnología sanitaria, en numerosas ocasiones el momento en el que se crean los costes no coincide con el momento en que se producen los resultados. La técnica para calcular este tipo de ajuste se llama *descuento*. El criterio usado es el VAN (valor actualizado neto), que consiste en descontar los costes y resultados que se producen a lo largo del tiempo a sus valores presentes o actuales.

En este estudio, al analizar los costes (directos, indirectos e intangibles) y sus consecuencias en ambos tipos de contrastes, se observa que la mayoría de los autores considera que las reacciones adversas y sus consecuencias son producidas en un horizonte temporal de 72 horas después de la administración del contraste. Por lo cual, se puede admitir que, en la medida en que los costes y los resultados difieran menos de un año, como es nuestro caso, no es necesario aplicar la técnica de actualización económica anteriormente expuesta.

Hay que señalar que se encuentran fuera de este encuadre temporal (72 horas) las reacciones severas que suponen incapacidad permanente (insuficiencia renal crónica con diálisis), a las cuales se asocian unos costes que, evidentemente, perduran más allá de las 72 horas.

Por todo lo expuesto, se elige realizar un análisis **coste-efectividad** desde el punto de vista de las necesidades de salud, tratando de evaluar el coste marginal (coste adicional en que se incurre para obtener un beneficio adicional) para el sistema de salud por unidad de beneficio que se deriva comparando ambas estrategias.

Este análisis ha sido realizado según dos parámetros de efectividad: número de reacciones adversas moderadas-graves, el primero, y el segundo, las reacciones adversas graves que se evitan comparando las dos estrategias de administración de contrastes (universal y selectiva).

No se ha considerado útil realizar un análisis coste-utilidad empleando las unidades de medida de efectividad más habituales (años de vida ajustados por calidad de vida), ya que las reacciones que se producen -sobre todo las graves- no tienen ningún efecto a largo plazo sobre la calidad de vida, y éstas desaparecen rápida y completamente, y porque, de acuerdo con la bibliografía<sup>8,9,16,17</sup>, no hay diferencias de mortalidad por utilizar un tipo de contraste u otro.

Como se ha dicho anteriormente, este estudio concluye con un **análisis de minimización de costes**, al considerar que, según bibliografía consultada, el tema en discusión son los costes de las diferentes estrategias de administración de contrastes más que la efectividad que resulta de la elección de uno u otro tipo de estrategia.

## ANÁLISIS DE DECISIÓN

Parece evidente que los CNIBO tienen un perfil de seguridad más elevado y unos precios más altos si se compara con los CIAO convencionales. La disyuntiva surge al valorar la cantidad de recursos económicos que la sociedad utiliza para reducir la aparición de reacciones adversas cuando éstas son infrecuentes o de gravedad moderada.

El dilema se encuentra entre un contraste más seguro u otro más barato. Si los recursos fuesen ilimitados, tal dilema no existiría; pero no es el caso. Por eso, tenemos que valorar el coste y el beneficio cuantificando éste mediante el coste que representaría prevenir un efecto adverso y los beneficios éticos de cada alternativa. Por otra parte, la contención del gasto y las limitaciones presupuestarias hacen necesaria la optimización de la utilización de los recursos.

En estas situaciones, donde la toma de decisiones es complicada, podemos auxiliarnos mediante los *árboles de decisión*, representación gráfica utilizada en los análisis de decisión.

Esta técnica sigue una serie de pasos secuenciales :

a) Crear un árbol de decisión o mapa con todas las estrategias posibles. En nuestro caso sería dar CNIBO a todos los pacientes o dar únicamente CNIBO a los pacientes de alto riesgo, y al resto CIAO. Ésta es la única decisión que tomamos. La

representaremos por un cuadrado que recibe el nombre de *nudo de decisión*. Este árbol se va dividiendo en otras ramas, como el aplicar estas estrategias a las poblaciones de bajo y de alto riesgo, con su probabilidad de presentar efectos adversos; todos estos puntos, al ser espontáneos, se representan por un círculo que recibe el nombre de *nudo de azar*.

Metodológicamente, no es posible realizar el análisis coste-efectividad de las tres reacciones adversas, a no ser que utilicemos una unidad de conversión de los tres tipos de reacciones adversas en un único sistema de medida. El problema es que este sistema sería arbitrario y, además, difícil de interpretar. Por lo tanto, hemos preferido utilizar como medida del resultado (efectividad) la probabilidad de tener reacciones adversas moderadas y graves conjuntamente. Se han desechado las leves por no tener más repercusión sobre la salud de los pacientes que cierta pérdida de confort pasajera.

Si bien es cierto que las reacciones adversas leves acarrear al paciente una incomodidad derivada por las náuseas, ligeras cefaleas, sensación de calor etc., que hace ocasionalmente disminuir su colaboración y puede condicionar la calidad de la exploración realizada, con los consiguientes costes adicionales que supondría en caso de necesitar repetir dichas exploraciones. A pesar de todo lo comentado anteriormente, parece más oportuno enfocar el estudio hacia las reacciones moderadas y graves.

b) Asignar probabilidades a los *nudos de azar*. Estas probabilidades se estiman según la literatura médica existente.

c) Asignar utilidades a los resultados. Las utilidades reflejan preferencias individuales, pues pretendemos elaborar recomendaciones diagnósticas protocolizadas de aplicación general a muchos pacientes. Se puede utilizar como unidad objetiva de preferencia la efectividad, en lugar de las utilidades.

d) Combinar las probabilidades de cada consecuencia con su efectividad. Esto facilita la elección del curso de acción que presente la mayor efectividad.

e) Comprobar que nuestra decisión sigue siendo la mejor, aun produciéndose cambios razonables en la probabilidad, efectividad o en el coste de cada rama del árbol, también llamado análisis sensibilidad.

### ESTRATEGIA DE PRESCRIPCIÓN DE CONTRASTES YODADOS

Mediante la metodología de los árboles de decisión<sup>18</sup>, se realiza un análisis de coste-efectividad, al objeto de valorar las dos alternativas propuestas.

### Estrategia de indicación universal

Utilizar el CNIBO en todos los pacientes supondría consumir un volumen elevado de recursos financieros para obtener unos beneficios clínicos limitados, si se comparan con los resultados obtenidos en suministrar CIAO. Estos consumos de recursos podrían ser utilizados para el tratamiento de un grupo de enfermos en situaciones clínicas de más urgencia o necesidad.

### Estrategia de indicación selectiva

Según la bibliografía existente, la población de alto riesgo se estima entre un 15% y 20% de la población total a la que se realiza una exploración radiológica con medios de contraste<sup>1,19</sup>. Aunque esta asunción puede ser criticada por demasiado baja, otros autores estiman la población de alto riesgo más elevada<sup>20</sup>, pero no especifican la fuente de obtención de sus estimaciones, por lo que obliga a tomar éstas con cierta precaución.

El grado de variabilidad de estos porcentajes podría ser atribuido a que no existe homogeneidad de criterios en los diferentes estudios publicados en la literatura científica para la identificación y clasificación de la población de alto riesgo<sup>16,20</sup>.

En personas enfermas de alto riesgo, que tienen de tres a cuatro veces más probabilidad de tener reacciones adversas graves<sup>14,19,21-24</sup>, si se les suministra un CNIBO se ha observado una disminución entre el 80%-90% en la aparición de reacciones adversas en general, y en especial las de tipo grave<sup>1,10,25</sup>.

### ESTUDIO DE COSTES

Basada en la información suministrada por los centros sanitarios de la red sanitaria pública y privada de la CAPV, se ha analizado la utilización de contrastes yodados en radiodiagnóstico. Por otra parte, se ha calculado un precio medio de los tres tipos de contrastes más utilizados por volumen durante 1994, con IVA incluido, dando como resultado: Plenigraf® vial 250 ml (CIAO), 927 pts, Hexabrix® 320 Fco 20 ml (CIBO), 1.105 pts, e Iopamiro® "300" Fco 50 ml (CNIBO) 4.052 pts.

Se ha estimado que la dosis utilizada para la realización de una urografía sería de 120 ml para un CIAO, con un precio medio de 445 pts (IVA incluido), y un vial de 50 ml para el CNIBO, con un precio medio de 4.052 pts (IVA incluido).

El análisis se ha centrado sobre la utilización de CIAO y CNIBO, por ser estos últimos los más utilizados en nuestro entorno sanitario. No se ha considerado el Hexabrix® (CIBO) en este análisis por no existir mucha discusión sobre su utilización.

El coste del tratamiento de los efectos adversos asociados a los medios de contraste se ha obtenido a partir de la información suministrada por Osakidetza/S.V.S. Sólo se han incluido los costes correspondientes a los fármacos utilizados y el tiempo empleado por el personal sanitario (médicos, enfermeras y auxiliares de enfermería). El coste que se utiliza para el cálculo del tiempo empleado por el personal sanitario se deriva de los salarios medios reflejados en el convenio colectivo de 1994. En este coste medio no se incluye la antigüedad, guardias, complementos específicos, ni la Seguridad Social a cargo de la empresa.

Para las reacciones adversas graves se consideró un coste adicional equivalente a 24 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se estimó el coste medio de estancia en UCI (precios de 1994) correspondiente a los hospitales de Aránzazu, Gipuzkoa, Cruces y Galdakao. En el tratamiento de reacciones adversas graves se consumen recursos adicionales, si bien se acepta que estos gastos ya están incluidos dentro del coste de la estancia en UCI.

En los casos de toxicidad leve o moderada, sólo parecen ser necesarios los cuidados proporcionados por el personal sanitario y la terapéutica farmacológica. No se incluyeron otros costes, tales como pruebas de laboratorio y monitorización de pacientes, aunque algunos estudios<sup>26</sup> los consideran como costes de tratamiento de reacciones adversas.

Para el cálculo del coste estimado del tratamiento de los efectos adversos asociados con los medios de contraste se ha tomado como referencia la información incluida en otros estudios<sup>27</sup>. Las reacciones adversas leves no requieren tratamiento; de ser necesario serán sintomáticas, para lo cual se administrará un ansiolítico, antihistamínico, etc., y la atención por parte de un profesional de enfermería de 1-2 minutos, con un coste total de 70 pesetas. Para tratar un efecto adverso moderado los fármacos a prescribir son corticoides y antieméticos, entre otros; se hace necesaria la atención de un médico (25 min) y de una enfermera (30 min), con un coste total estimado de 3.133 pesetas. Por último, tratar un efecto adverso grave requiere de la atención de un médico (25 min), de una enfermera (80 min) y de una auxiliar de enfermería (46 min). De todo ello, unido al coste de hospitalización que supone un día de estancia en la unidad de cuidados intensivos, resulta un cómputo total de 128.680 pesetas.

## RESULTADOS

### a) Resultados de la encuesta

La encuesta fue respondida por 29 centros (el 53%): 17 pertenecen a la red de Osakidetza y los 12 restantes son centros privados. Del total de estos centros, realmente realizan pruebas con contrastes objeto de este informe un total de 19, de los cuales doce son de la red de Osakidetza y siete son centros privados.

De la información suministrada por los centros sanitarios de la red vasca sobre el número de exploraciones realizadas en radiodiagnóstico por vía intravenosa e intraarterial con medios de contrastes yodados durante el año 1993 y de una forma más detallada sobre un mes de 1994, se observa que en el 91% del total de estas exploraciones la administración de contraste se realiza por vía intravenosa y en éstas se utilizan los CIAO en un 10,5%, frente a un 88,8% de CNIBO, según se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1.-

### NÚMERO DE EXPLORACIONES REALIZADAS CON CONTRASTES VÍA INTRAVENOSA.C.A.P.V

NÚMERO DE EXPLORACIONES			
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	AÑO 1993	UN MES 1994	%
INTRAVENOSA	57.254*	5.519	91
TOTAL (I.V. + I.A)	62.916	6.078	100

\*Estimado según porcentaje mensual.

### TIPO DE CONTRASTE ADMINISTRADO POR VÍA INTRAVENOSA (MENSUAL 1994)

CIAO	579	10,5%
CIBO	37	0,7%
CNIBO	4.903	88,8%
TOTAL	5.519	100%

Se observa también que, en función del tipo de prueba a realizar, de las 5.519 exploraciones mensuales con contraste realizadas durante 1994, el 76,2% fueron mediante TAC, seguido de la urografía, con un 21,8%.

En los datos extraídos de la información facilitada por los hospitales de la red sanitaria, se obser-

va que, dependiendo del tipo de prueba y la patología del paciente, varía la indicación del contraste a utilizar. Si analizamos las diferentes pruebas en radiodiagnóstico que utilizan contrastes yodados, se puede observar que en la arteriografía general, angiología y en el cateterismo hemodinámico los contrastes que se utilizan en hospitales públicos y privados son, prácticamente en su totalidad, los de baja osmolalidad.

Si se analiza la variabilidad en el uso de los contrastes en las diferentes pruebas de radiodiagnóstico en los centros sanitarios públicos y privados, podemos ver que en los primeros, los contrastes más utilizados en la radiología convencional son los CNIBO en un 79% de las pruebas y en los segundos, en estas mismas pruebas, los contrastes más utilizados son los CIAO (58%)( ver tabla 2).

En el caso del contraste utilizado en las exploraciones mediante TAC, los centros públicos declararon haber utilizado CNIBO en el 90% de las prue-

Como se ha comentado anteriormente, existe una gran variabilidad en la utilización de los contrastes en las pruebas de radiodiagnóstico: TAC y radiología convencional. En la hipótesis de una posible conversión de los porcentajes en el uso de los contrastes no iónicos de baja osmolalidad, y pasando los hospitales públicos a utilizar los contrastes en los mismos porcentajes que se utilizan actualmente en las pruebas mencionadas en los hospitales privados, el ahorro mensual en el coste del contraste para aquéllos en la prueba del TAC vendría a ser de 16.202.976 pesetas, y en radiología convencional, 2.305.588 pesetas. Todo ello totalizaría alrededor de 200 millones de pesetas/año en estas dos pruebas, cifras para tener en cuenta a la hora de utilizar un contraste u otro en este tipo de pruebas.

#### b) Resultados del análisis coste-efectividad

Al objeto de analizar el coste adicional que supone evitar una reacción adversa utilizando la es-

Tabla 2.-

#### UTILIZACION MENSUAL DE CONTRASTES YODADOS EN RADIODIAGNOSTICOS EN EL SISTEMA SANITARIO DE LA C.A.P.V. 1994

HOSPITALES	Arteriografía General			Radiología Convencional			T.A.C.			Angioradiología			Cateterismo Hemodinámico		
	C.I.A.O	C.I.B.O	C.N.I.B.O	C.I.A.O	C.I.B.O	C.N.I.B.O	C.I.A.O	C.I.B.O	C.N.I.B.O	C.I.A.O	C.I.B.O	C.N.I.B.O	C.I.A.O	C.I.B.O	C.N.I.B.O
Hospitales públicos	0	50	390	238	22	964	495	0	4.254	0	0	73	0	19	31
%	0	11	89	19	2	79	10	0	88	0	0	100	0	38	62
Hospitales privados	0	0	14	89	1	63	340	2	23	0	8	0	0	71	0
%	0	0	100	99	1	41	98	1	6	0	100	0	0	100	0
<b>TOTAL HOSPITALES</b>	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>404</b>	<b>327</b>	<b>23</b>	<b>1.027</b>	<b>835</b>	<b>2</b>	<b>4.277</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>73</b>	<b>0</b>	<b>90</b>	<b>31</b>
%	0	11	89	24	2	75	16	0	84	0	10	90	0	74	26

bas, y CIAO el 10%. Estos porcentajes son muy diferentes a lo declarado por los centros privados, donde el 93% de los contrastes utilizados en el TAC fueron CIAO.

trategia universal en lugar de la selectiva, se ha basado en el *arbol de decisión*, representación gráfica utilizada en el análisis de decisión, por medio del cual se efectúa un análisis coste-efectividad y tres

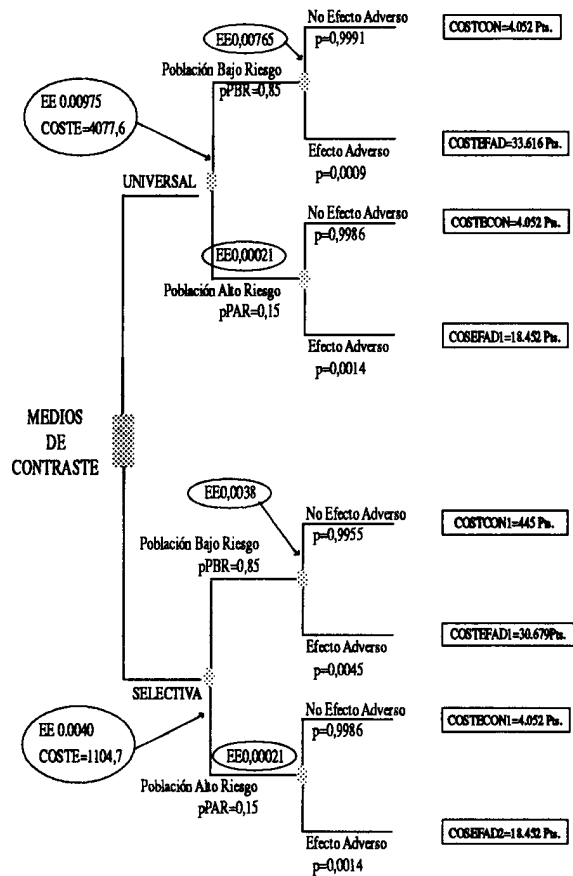
análisis de sensibilidad. La utilización del programa informático *Decision Maker* ha facilitado este análisis.

Se plantea la necesidad de conocer si los dos tipos de contrastes difieren en la frecuencia de reacciones adversas graves -que son las clínicamente importantes- y si estas reacciones se producen en todos los pacientes o sólo en aquellos de alto riesgo. La totalidad de los estudios realizados ha definido a determinados grupos como pacientes de elevado riesgo, los cuales podrían beneficiarse en mayor grado de la utilización de los CNIBO.

Las reacciones adversas moderadas y graves son infrecuentes y prácticamente asociadas a los factores de riesgo (asma, alergia y reacciones previas a los medios de contraste), en cuyas situaciones se obtendría un mayor beneficio de los CBO.

Como se ha comentado anteriormente, en el análisis coste-efectividad realizado se han tomado como medida de efectividad las frecuencias de los efectos adversos moderados y graves, siendo esta frecuencia para la estrategia selectiva del 0,40% y en la universal del 0,10%. Las 972.000 pesetas por reacción adversa evitada (moderada y grave) es el valor del ratio marginal en este análisis coste - efectividad, es decir, el coste adicional que supone evitar una reacción adversa utilizando la estrategia universal en vez de la selectiva. Este valor del ratio marginal se ha obtenido poniendo en el numerador la diferencia de costes y en el denominador la diferencia de efectos en las dos estrategias objeto de estudio (ver gráfico).

## ARBOL DE DECISION.-



E.E: Efectividad esperada.

COSTCON: Coste contraste. Población Bajo riesgo. Estrategia Universal.

COSTEFAD: Coste efecto adverso. Población Bajo riesgo. Estrategia Universal.

COSTECON: Coste contraste. Población Alto riesgo. Estrategia Universal.

COSEFAD1: Coste efecto adverso. Población Alto riesgo. Estrategia Universal.

COSTCON 1: Coste contraste. Población Bajo riesgo. Estrategia Selectiva.

COSTEFAD 1: Coste efecto adverso. Población Alto riesgo. Estrategia Selectiva.

COSTECON 1: Coste contraste. Población Alto riesgo. Estrategia Selectiva.

COSEFAD 2: Coste efecto adverso. Población Alto riesgo. Estrategia Selectiva.

Si nos centramos únicamente en las reacciones graves, al ser éstas las más importantes clínicamente y a la vez las más costosas, el ratio marginal del análisis coste-efectividad pasa a 3.737.343 de pesetas por reacción adversa evitada grave. Estas cifras en sí no dicen mucho, puesto que su interpretación es muy relativa y depende de lo que estemos dispuestos o podamos pagar a cambio de los beneficios obtenidos.

Por ello, se han realizado tres análisis de sensibilidad, según el análisis de efectividad de las reacciones adversas moderada y grave conjuntamente. En el primer caso se ha tomado como variable de

incertidumbre la proporción de la población de bajo riesgo; en el segundo y tercer caso, la probabilidad de tener efectos adversos (moderada más grave) en población de alto y bajo riesgo, respectivamente (ver tablas 3, 4 y 5)

Si analizamos esta tabla, se observa que en la hipótesis de que la población de bajo riesgo sea del 85%, el coste por paciente en la estrategia universal es de 4.078 pesetas, frente a las 1.105 pesetas en el caso de la estrategia selectiva. La frecuencia de tener un efecto adverso si aplicamos la estrategia universal es del 0,10%, pasando al 0,40% en el caso de elegir la estrategia selectiva.

Tabla 3

**ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD SEGÚN LA PROPORCIÓN DE LA POBLACIÓN DE BAJO RIESGO**

pPBR (%)*	ESTRATEGIA UNIVERSAL		ESTRATEGIA SELECTIVA	
	COSTE/PACIENTE (PTS)	FRECUENCIA EFECTO ADVERSO X 10.000	COSTE/PACIENTE (PTS)	FRECUENCIA EFECTO ADVERSO X 10.000
60	4.076,0	11	1.977,5	33
65	4.076,3	11	1.802,9	34
70	4.076,6	10	1.628,4	36
75	4.077,0	10	1.453,8	37
80	4.077,3	10	1.279,3	39
85	4.077,6	10	1.104,7	40
90	4.077,9	10	930,1	42
95	4.078,2	9	755,6	43
100	4.078,6	9	581,1	45

\* pPBR: proporción de población de bajo riesgo.



Tabla 4

**ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA PROBABILIDAD EFECTO ADVERSO  
(MODERADO Y GRAVE) POBLACIÓN ALTO RIESGO**

PROBABILIDAD EFECTO ADVERSO POBLACION DE ALTO RIESGO x 10.000	ESTRATEGIA UNIVERSAL		ESTRATEGIA SELECTIVA	
	COSTE/PACIENTE (PTS)	FRECUENCIA EFECTO ADVERSO X 10.000	COSTE/PACIENTE (PTS)	FRECUENCIA EFECTO ADVERSO X 10.000
0	4.074,6	8	1.101,7	38
10	4.076,7	9	1.103,8	40
20	4.078,9	11	1.106,0	41
30	4.081,1	12	1.108,2	43
40	4.083,3	14	1.110,3	44
50	4.085,4	15	1.112,5	46

En esta tabla se ha tomado como hipótesis la probabilidad de que tenga efectos adversos la población de alto riesgo. Se puede observar que, a medida que esta probabilidad aumenta, el coste por paciente, si se utiliza la estrategia universal, es cua-

tro veces superior al coste por paciente al utilizar la estrategia selectiva. La frecuencia de tener efectos adversos es de tres a cuatro veces más elevada si se emplea la estrategia selectiva en vez de la universal.

Tabla 5

**ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA PROBABILIDAD EFECTO ADVERSO  
(MODERADO Y GRAVE) POBLACIÓN BAJO RIESGO**

	Probabilidad efecto adverso P.B.R.*x 10.000	Coste/paciente (Pts)	Frecuencia efecto adverso x 10.000
<b>ESTRATEGIA UNIVERSAL</b>	6	4.070,5	7,2
	7	4.072,6	8,05
	8	4.074,8	8,9
	9	4.077,6	10
	10	4.080,2	10,6
	11	4.082,4	11,5
	12	4.085,1	12,3
<b>ESTRATEGIA SELECTIVA</b>	30	1.065,9	27,6
	35	1.078,8	31,8
	40	1.091,7	36,1
	45	1.104,7	40,1
	50	1.117,4	44,6
	55	1.130,2	48,8
	60	1.143,1	53,1

PBR\*: Población de bajo riesgo.

En esta tabla se ha tomado como hipótesis la probabilidad de efectos adversos en la población de bajo riesgo. Con la estrategia universal la probabilidad de tener efectos adversos (moderados y graves) en la población de bajo riesgo es del 0,09% frente al 0,45% con la estrategia selectiva. Analizando las dos alternativas en función de la variación de la probabilidad de los efectos adversos en la población de bajo riesgo, podemos observar que la estrategia selectiva presenta un coste cuatro veces menor que la estrategia universal y el triple o cuadruple más de frecuencia de efectos adversos que la estrategia universal.

Desde el punto de vista de la eficiencia, parece más recomendable elegir la estrategia selectiva: CIAO para la población de bajo riesgo y CNIBO para la población de alto riesgo.

Podemos concluir que en los tres análisis de sensibilidad realizados el coste de la estrategia uni-

versal es superior al de la estrategia selectiva; en cambio, en relación con la frecuencia de reacciones adversas, es mayor con la estrategia selectiva que con la universal. Ante esta situación se plantea la siguiente pregunta: ¿el alto coste que supone la estrategia universal se justifica con la menor frecuencia de reacciones adversas que presenta frente a la estrategia selectiva?. La respuesta a este interrogante deberá partir de las personas responsables de la toma de decisiones.

Ante la problemática que presenta la relatividad del análisis coste-efectividad, parece más aconsejable que nos centremos en los costes de las diferentes estrategias (universal vs selectiva); es decir, realizar un *análisis de minimización de costes* al ser el término *coste* el problema en debate y motivo de discusión a la hora de hacer este estudio, ya que, según bibliografía consultada, en términos de salud (efectividad) el número de reacciones adversas evita-

bles es mínimo, salvo en el caso de las reacciones llamadas leves, donde sí se aprecia una reducción de éstas utilizando los contrastes de baja osmolalidad (CBO).

En el cálculo del coste total de las dos estrategias han sido consideradas las frecuencias de efectos adversos detalladas en la tabla 6. Se ha asumido que la proporción de la población de alto riesgo es

Tabla 6

## FRECUCENCIA DE EFECTOS ADVERSOS (%)\*

EFECTO ADVERSO	C.I.A.O		C.N.I.B.O	
	PBR	PAR	PBR	PAR
LEVE	3,19*	6,61*	0,8*	1,07*
MODERADO	0,35*	4,74*	0,087*	0,11*
GRAVE	0,097	0,45	0,0037	0,03
<b>TOTAL</b>	<b>3,637</b>	<b>11,8</b>	<b>0,8907</b>	<b>1,21</b>

(a) Estos datos de incidencia se han obtenido a partir de los ensayos de Palmer, Katayama, Kent y Wolf, aplicando el método utilizado por Eddy.

\* Para calcular estos valores no se ha tenido en cuenta el ensayo de Katayama.

**C.I.A.O** = Contraste iónico de alta osmolalidad.

**C.N.I.B.O** = Contraste no iónico de baja osmolalidad.

**PBR** = Población de bajo riesgo.

**PAR** = Población de alto riesgo.

del 15% y que los contrastes no iónicos de baja osmolalidad (CNIBO) reducen las reacciones adversas un 80%. Se han tenido en cuenta los costes de tratamiento de las reacciones adversas mencionados anteriormente en el informe y, finalmente, los costes medios de los contrastes de alta y baja osmolalidad más prescritos en base a la dosis utilizada en la realización de una urografía.

Según la información anteriormente descrita, y teniendo en cuenta que en nuestra Comunidad durante 1993 el número de exploraciones por vía intravenosa ascendió a 57.254, el coste total (coste contraste+coste de tratamiento de las reacciones adversas) en la estrategia universal (CNIBO a todos los pacientes) se estima en 234 millones de pesetas. En el caso de seguir la estrategia selectiva (únicamente CNIBO a la población de alto riesgo), el coste total sería de 64 millones de pesetas, lo que supone un ahorro potencial de 170 millones de pesetas para el sistema sanitario (tabla 7).

Tabla 7

## COSTE TOTAL DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS DE ADMINISTRACIÓN DE CONTRASTES YODADOS

ESTRATEGIA	Coste Contraste	Coste tratamiento Reacciones adversas	COSTE TOTAL
Universal	231.993.208	2.602.063	<b>234.595.271</b>
Selectiva	56.455.307	7.977.965	<b>64.433.272</b>

## CONCLUSIONES

Tal y como se ha expuesto en la parte anterior de este documento, estudios realizados con la finalidad de analizar si los CBO presentan una menor incidencia de efectos adversos y una reducción de costes derivados de su tratamiento en exploraciones por vía intravenosa demuestran que la frecuencia de reacciones adversas en la población de alto y bajo riesgo es tan baja, que el incremento del coste

asociado a los contrastes de baja osmolalidad corresponde prácticamente a los costes de adquisición. Incluso en el caso de ausencia de efectos adversos con los CBO, el incremento en su coste de adquisición sería superior al coste de tratamiento de las reacciones adversas que se producen con los contrastes tradicionales. Ello es debido a que las reacciones moderadas y graves - las que precisan un tratamiento más complejo-, son también infrecuentes con los medios de contraste de alta osmolalidad, y los nuevos contrastes de baja osmolalidad no eliminan completamente estas reacciones

Un estudio realizado por un grupo de trabajo multidisciplinario sobre la seguridad de los contrastes de baja-alta osmolalidad en radiografía<sup>16</sup> concluye que el riesgo de reacciones adversas graves es muy bajo en ambos tipos de contrastes. La evidencia demuestra que existe un menor riesgo de reacciones adversas graves con los contrastes de baja osmolalidad administrados por vía intravenosa que con los contrastes de alta osmolalidad; sin embargo, esta diferencia de riesgo es muy pequeña y su magnitud es desconocida.

Por otra parte, en función de los datos de que se disponen, no hay diferencias de riesgo de muerte según se utilice un contraste u otro administrados por vía intravenosa.

A pesar de que en la red pública sanitaria está prácticamente implantada la utilización de contrastes de baja osmolalidad a todos los pacientes, sería deseable plantear en los profesionales sanitarios un cambio de comportamiento que posibilite la optimización en la prescripción de los medios de contraste en función de los riesgos del paciente y el tipo de pruebas a realizar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. EDDY DM. *Clinical decision making: from theory to practice. Applying cost-effectiveness analysis. The inside story.* JAMA 1992;268:257-582.
2. ANDEM. *Éléments D'évaluation pour le choix et l'emploi des différentes classes de produits de contraste iodés hydrosolubles lors des examens tomographiques et urographiques.* Juin 1994.
3. EDDY DM. *Toma de decisiones clínicas: de la teoría a la práctica. Análisis coste-efectividad.* Jama, vol.267, nºs 12 y 24. Vol.268 nº 1.
4. PAUKER SG, KASSIRER JP. *Decision analysis.* N Eng J Med. 1987;316:250-258.
5. WITTEN DM, HIRSCH FD, HARTMAN GW. *Acute reactions to urographic contrast medium: incidence, clinical characteristics and relationship to history of hypersensitivity states.* Am J Roentgenol 1973;119:832-40.
6. SHEHADI WH, TONIOLO G. *Adverse reactions to contrast media: a report from the Committee on Safety of Contrast Media of the International Society of Radiology.* Radiology 1980;137:299-302.
7. HARMAN GW, HATTERY RR, WITTEN DM, WILLIAMSON B. *Mortality during excretory: Mayo Clinic experience.* Am J. Roentgenol 1982; 139:919-22.
8. PALMER FJ. *The RACR survey of intravenous contrast media reactions: final report.* Australas Radiol 1988; 32:426-8.
9. KATAYAMA H, YAMAGUCHI K, KOZUKA T, YAKASHIMA 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.
10. CARO JJ, TRINDADE E, MCGREGOR M. *The risk of death and of severe nonfatal reactions with high-vs low osmolality contrast media: a meta-analysis.* Am J Roentgenol 1991;156:825-32.
11. WOLF G, ARENSEN R, CROSS A. *A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects.* AJR Am J Roentgenol. 1989;152:939-944.
12. BRUCE L, MC CLENNAN. *Ionic and Nonionic Iodinated Contrast Media: Evolution and Strategies for Use.* AJR 155: 225-233, August 1990.
13. COOP FW, HOBBS BB. *Contrast use: waste not-want not.* J Can Assoc Radiol 1989; 40:201-2.
14. CARO JJ, TRINDADE E, MCGREGOR M. *The cost-effectiveness of replacing high-osmolality with low-osmolality contrast media.* Am J Roentgenol 1992; 159:869-74.
15. Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec. *Comparaison des opacifiants à basse osmolalité et à haute osmolalité. Mise à jour 1992.* Montréal: CETS 1992: 9p.
16. LAWRENCE V, MATTHAI W, HARTMAIER S. *Comparative safety of high-osmolality and low-osmolality radiographic contrast agents. Report of a multidisciplinary working group.* Invest Radiol 1992 juny; 27(1): 2-28.
17. DAVID C, LEVIN, et al. *Cost containment in the use of low-osmolar contrast agents: effects of guidelines, monitoring, and feedback mechanisms.* Radiology 1993;189:753-757.
18. ROGRIGUEZ ARTALEJO F et al. *Análisis de decisiones clínicas.* Med Clin. 1990; 94: 348-354.
19. JACOBSON PD, ROSENQUIST CJ. *The introduction of low-osmolar contrast agents in radiology. Medical, economic, legal and public policy issues.* JAMA 1988; 260:1586-92.
20. AMIN MM, COHAN HR, DUNNICK R. *Ionic and nonionic contrast media: current status and controversies.* Applied Radiology 1993 Nov; 41-54.

21. American College of Cardiovascular Imaging Committee. *Use of nonionic or low osmolar contrast agents in cardiovascular procedures.* JACC 1993 Jan; 21(1): 269-73.
22. YOSHIKAWA H. *Late adverse reactions to nonionic contrast media.* Radiology 1992; 183:723-40.
23. STEINBERG P E, MOORE D R, POWE R N, GOPALAN R, DAVIDOFF J A, LITT M, GRAZIANO S, BRINKER A J. *Safety and cost-effectiveness of high-osmolality as compared with low-osmolality contrast material in patients undergoing cardiac angiography.* N Engl J Med 1992, Feb; 326(7): 425-30.
24. BARRET J B, PARFREY S P, VAVASOUR M H, O'DEA F, KENT G, STONE E. *A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization.* N Engl J Med 1992 Feb; 326(7): 431-6.
25. MCCLENNAN L B, STOLBERG O H. *Intravascular contrast media. Ionic versus nonionic: current status.* Radiol Clin North Am 1991, May; 29(3): 437-54.
26. POWE R N, MOORE D R, STEINBERG P E. *Adverse reactions to contrast media: factors that determine the cost of treatment.* AJR 1993; 161:1089-1095.
27. CALVO M V, DEL VAL M P, ALVAREZ M M, DOMÍNGUEZ-GIL A. *Análisis de decisión para evaluar la relación coste-efectividad de los medios de contraste de baja osmolaridad en urografías intravenosas.* Farm Clin 1994: Vol.11 .nº 1:9-20.

## *X. Conclusiones*



A todo enfermo que va a ser sometido a una exploración radiológica con contraste yodado debe realizársele una historia clínica y exploración física por parte del solicitante de la prueba, para identificar los posibles factores de riesgo. Asimismo, el responsable de la prueba debe hacer una valoración de los distintos agentes radiológicos disponibles.

El perfil de seguridad de la prueba con la administración de contrastes de alta osmolalidad es tan elevado como con los de baja. Por otra parte, no se encuentra evidencia científica que apoye que la calidad de la imagen diagnóstica de los nuevos agentes yodados sea superior a los contrastes convencionales.

En la mayoría de los pacientes los efectos sistémicos a estos agentes radiológicos son transitorios y bien tolerados. Las dos reacciones adversas documentadas de más frecuente aparición son: la nefrotoxicidad y las reacciones pseudoanafilácticas.

Según la literatura científica sobre el tema y las recomendaciones elaboradas por otras agencias de evaluación, el uso selectivo de los productos de contrastes yodados es una actitud prudente.

La utilización de contrastes de forma selectiva implica el empleo de contraste de alta osmolalidad para pacientes considerados de bajo riesgo y el uso de productos de baja osmolalidad en aquellos enfermos incluidos dentro del grupo de riesgo elevado.

Se ha estimado que entre un 15% y 20% de la población total presentaría una mayor probabilidad de desarrollar reacción adversa al agente yodado.

La Oficina Técnica d'Avaluació de Tecnologia Médica (AATM), en su documento *Recomanacions per a la utilització clínica: administració dels agents de contrast iodats de baixa osmolaritat*, y en base a la evidencia científica, define las siguientes condiciones clínicas para la clasificación de la población en alto y bajo riesgo, adoptadas por Osteba.

La población de bajo riesgo engloba a aquellos enfermos mayores de un año y menores de 60 que van a ser sometidos a una exploración radiológica con un producto de contraste yodado y que tras la realización de la historia y exploración clínica completa no muestran antecedentes patológicos de gravedad distintos a la enfermedad actual objeto de exploración y no presenta factores de riesgo para desarrollar una reacción adversa a la administración del agente de contraste. También se incluyen aquellos pacientes que han tenido contacto previo con productos yodados y no han desarrolla-

do ningún tipo de respuesta al mismo. Se pueden incluir también aquellos enfermos que van a ser sometidos a exploraciones cardíacas y que, con evidencia clínica documentada, presentan un estado hemodinámico y una reserva cardíaca normal.

Se considera población de alto riesgo para desarrollar una reacción adversa a aquellos enfermos que muestran una situación clínica deteriorada y que presenten alguno de los factores de riesgo mayor o menor descritos a continuación:

### CRITERIOS MAYORES

Se incluyen aquellas situaciones en las que se ha demostrado una mayor correlación con la aparición de reacciones adversas en general y, en especial, las de tipo severo:

1- Antecedentes de reacciones alérgicas a contrastes yodados (se excluyen antecedentes de sensación de calor, rubor súbito y episodios de náuseas o vómitos)

2- Historia de reacciones alérgicas (mayores o menores) o asma

3- Enfermedades metabólicas u orgánicas graves concomitantes merecen especial atención:

- Diabetes, principalmente la diabetes insulino dependiente, asociada a función renal normal o a insuficiencia renal moderada.

- Anemia de células falciformes

4- Enfermedad cardiovascular que conlleve inestabilidad hemodinámica (infarto agudo o subagudo de miocardio, hipertensión pulmonar, angina inestable, disección aórtica) o que presente una reserva cardíaca limitada (insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, estenosis aórtica, miocardiopatías, sospecha clínica o por medios no invasivos de enfermedad coronaria severa)

5- En las situaciones clínicas siguientes:

- Estados hiperosmolares o de hiperviscosidad, como enfermos con policitemia vera o mieloma múltiple.

- En enfermos con incapacidad para tolerar un aumento de la osmolalidad plasmática, como pacientes con oliguria o anuria y con reserva cardíaca limitada y en aquellas situaciones de deshidratación aguda como, por ejemplo, ancianos con gastroenteritis aguda.

6- Pacientes en tratamiento con fármacos potencialmente nefrotóxicos, con furosemida, fármacos antiarrítmicos, digitálicos o beta-bloqueantes.

7- Edad: neonatos y niños menores de un año



## CRITERIOS MENORES

Situaciones en las que la administración de contrastes se asocia a la aparición de una reacción adversa, pero en menor medida que en las situaciones clínicas anteriores.

1- Enfermos que presentan niveles elevados de ansiedad

2- Cuando la prueba a realizar necesite la administración de dosis altas de contrastes, como en las exploraciones con TAC o urográficas que requieran volúmenes de contraste de alta osmolalidad, superior a 100ml. En aquellas exploraciones cardíacas que requieran volúmenes de contraste de alta osmolalidad superiores a 250ml

3- Edad: mayores de 60 años. La inclusión de estos pacientes como grupo de riesgo es un criterio controvertido, puesto que no existen estudios concluyentes que definan a la edad como un factor de riesgo independiente. La frecuencia de patología orgánica (cardiotoxicidad o nefrotoxicidad) es más frecuente en estos enfermos; ello en gran medida asociado al descenso fisiológico de la función orgánica por la edad. Por otra parte, las reacciones adversas pseudoalérgicas están presentes en estos pacientes en menor medida que en otros grupos de edad.

4- Exploraciones dolorosas y en las que se necesita gran colaboración del enfermo, y cuando los movimientos que haga, a causa del malestar que padece, puedan ocasionar alteraciones en la calidad de la imagen diagnóstica. En exploraciones con TAC que requieren inyección de contraste con bolo y estudio dinámico (cuello, torax, abdomen y pelvis).

5- En intervenciones vasculares

6- En exploraciones cardíacas se desaconseja el contraste de alta osmolalidad que contenga alta concentración de citrato sódico (elemento quelante del calcio).

Se ha elaborado una **propuesta de historia clínica**, que podría ser de utilidad en los servicios de radiodiagnóstico, para el seguimiento de aquellos enfermos que van a ser sometidos a diferentes pruebas con contrastes radiológicos.

Es **requisito importante que el paciente** que va a someterse a una exploración radiológica con contrastes yodados **firmé el documento de consentimiento informado**, en el que tiene que constar que el enfermo no se encuentra incluido dentro de los grupos de riesgo mayores y menores comentados anteriormente, y que en el caso de presentar algunas de estas condiciones quedarían claramente reflejadas en la historia clínica del paciente.

Con el fin de optimizar los recursos existentes, se considera que la utilización de contrastes de alta osmolalidad para enfermos de bajo riesgo y el uso de los productos de baja osmolalidad en enfermos de riesgo elevado obtiene mejores resultados a un coste razonable, sin compromiso de la seguridad o la efectividad.

De la evidencia científica se desprende que el máximo beneficio de los contrastes de baja osmolalidad se obtiene, sobre todo, en la población de alto riesgo.

Por otra parte, el informe legal concluye que puede calificarse de buena práctica profesional aquella que se produce siguiendo las recomendaciones basadas en la evidencia científica; el actuar en base a ellas tiene el valor de *lex artis* no codificada, por lo que las recomendaciones elaboradas por la administración en este sentido atenúa la responsabilidad del profesional.

En el caso de realizar una intervención con el fin de racionalizar el uso de contrastes yodados en los servicios de radiodiagnóstico, existen una serie de factores que, aunque no han sido objeto de este informe, no por ello deberían olvidarse, como son la realización de exploraciones no indicadas o con indicaciones discutibles, dosis de contrastes administrado, pautas de administración de contraste en las diferentes exploraciones (utilización de inyector, bolus o infusión), concentraciones de yodo utilizadas, realización de exploraciones en centros no dotados de Unidades de Reanimación, etc.

## PROPUESTA DE HISTORIA CLINICA PARA SEGUIMIENTO DE ADMINISTRACION DE CONTRASTES

### ANTECEDENTES PERSONALES

- 1.- Nombre Paciente: .....
- 2.- TIS\*: ..... 3.- Sexo: (H)..... (M)..... 4.- Edad.....
- 5.- I.V. Contraste anterior? Si..... No..... Desconocido..... (si no o desconocido ir a 6)
- 5a.- Reacción al contraste anterior:
- .....a. ninguna
  - .....b. prurito
  - .....c. urticaria difusa
  - .....d. vómitos prolongados
  - .....e. edema en cara o cuello
  - .....f. laringoespasmos o broncoespasmo
  - .....g. hipotensión/shock
  - .....h. pérdida de conocimiento
  - .....i. otros

### EXPLORACION

- 6.- Fecha: ...../...../..... 7.- Procedimiento: UIV\*.....TAC Corporal.....TAC neurológico.....Otros.....
- 8.- Premedicación con esteroides: No..... Desconocido ..... Si.....
- En caso afirmativo, tiempo desde la última dosis administrada: >12 horas ..... 3-12 horas ..... <3 horas..
- 9.- Indicación para uso CNIBO:

- .....a. ninguna
- .....b. reacción previa al contraste
- .....c. asma
- .....d. alergia severa
- .....e. insuficiencia cardiaca descompensada
- .....f. insuficiencia renal
- .....g. comatoso o imposibilidad de realizar Hª Clínica
- .....h. diabetes
- .....i. paciente incluido en protocolo
- .....j. otras

### 10.- Contraste utilizado:

ClAO..... CNIBO.....  
 Nombre del Contraste..... Dosis administrada.....

### 11.- Reacción:

- .....No
- .....Si (completa el otro lado)

Leve ..... Moderada ..... Severa ..... Duración .....

a. prurito .....  
 b. urticaria difusa .....  
 c. vómitos .....  
 d. edema en cara o cuello .....  
 e. langiro/brocoespasmo .....  
 f. hipotensión/shock .....  
 g. dolor torácico .....  
 h. Otros .....

### 13.- Tratamiento:

- a. no requiere.....
- b. sí (especificar).....

### 14.- Resultado:

- a. recuperación completa
- b. efecto residual menor
- c. ingreso hospitalario o UCI\*
- d. muerte
- e. otros (especificar)

\* TIS: Tarjeta individual sanitaria  
 \* UIV: Urografía Intravenosa  
 \* UCI: Unidad de cuidados intensivos

Fuente: Levin, C et al. «Cost containment in the use of low-osmolar Contrast Agents: effect of guidelines, monitoring and feedback mechanisms» modificada