Acta Farm. Bonaerense **23** (3): 404-7 (2004)
Recibido el 18 de octubre de 2003
Aceptado el 26 de diciembre de 2003

El Papel del Farmacéutico en el Uso de los Materiales de Contraste Radiológico

Sebastián A. BELLUCCI * y Ester FILINGER

Cátedra de Farmacia Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Junín 956, 6º piso, C1113AAD Buenos Aires, Argentina

RESUMEN. Las drogas utilizadas para medios de contraste se han empleado rutinariamente para urogramas excretores, Tomografía Axial Computada (TAC) y angiografía en los últimos treinta años. Si bien son drogas relativamente seguras, las reacciones adversas a medios de contraste (RAMc) ocurren y llevan muchas veces a importantes consecuencias en el paciente y en el sistema de salud. Para prevenir reacciones adversas es necesario fijar estrategias de selección de su uso basadas en el perfil del paciente. El papel del farmacéutico es desarrollar medidas de prevención y selección para el uso de contrastes radiológicos, así como la provisión y control de estos fármacos usados para diagnóstico.

SUMMARY. "The Role of the Pharmacist in the Use of Radiologic Contrast Materials". Drugs employed as contrast media have been routinely used for excretory urography, CT and angiography in the last 30 years. Though they are relatively safe drugs, adverse reactions can be expected and many times led to important consequences in patients and in the health system. In order to prevent these adverse reactions, it is necessary to establish selection criteria for their use based on the patient's profile. The pharmacy's role is to the develop prevention and selection criteria in the use of radiological contrast media, as much as the provision and control of these drugs used for diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Los medios de contrastes radiológico son fármacos empleados para resaltar la visualización de determinadas estructuras anatómicas durante la realización de un estudio radiológico. Estos compuestos que tienen mayor densidad que el tejido blando y el hueso son llamados medios de contraste positivos. La densidad está relacionada con el peso molecular del compuesto y la diferencia en el efecto del contraste se incrementa con el número atómico [1].

Los medios de contraste radiopacos han expandido la utilidad de las técnicas radiológicas tradicionales y la de procedimientos por tomografía axial computada (TAC). Estos agentes para contraste poseen un elevado número atómico y una alta densidad. Esto es importante, ya que la densidad del sistema vascular es similar a la de su entorno, por lo que esta propiedad de los agentes de contraste diminuye la cantidad de radiación que pasa a través de los vasos y provee de esta forma un contraste entre la vasculatura y su entorno. Estos agentes radiopacos incrementan la absorción de los rayos X y resultan así convenientes para delinear estructuras corporales brindando de esta forma una utilidad diagnóstica singular y en muchos casos irremplazables [2].

El objetivo de este artículo es analizar las características de los medios de contraste, las reacciones adversas y las complicaciones asociadas a su uso, como los criterios a fijar para establecer un uso racional de estas drogas.

CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE

La osmolaridad de un medio de contraste tiene una relación directa con la concentración del

PALABRAS CLAVE: Farmacéutico clínico, Medios de contraste, Radiología.
KEY WORDS: Clinical pharmacist, Contrast materials, Radiology.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. *E-mail:* efilin@ffyb.uba.ar

ISSN 0326-2383

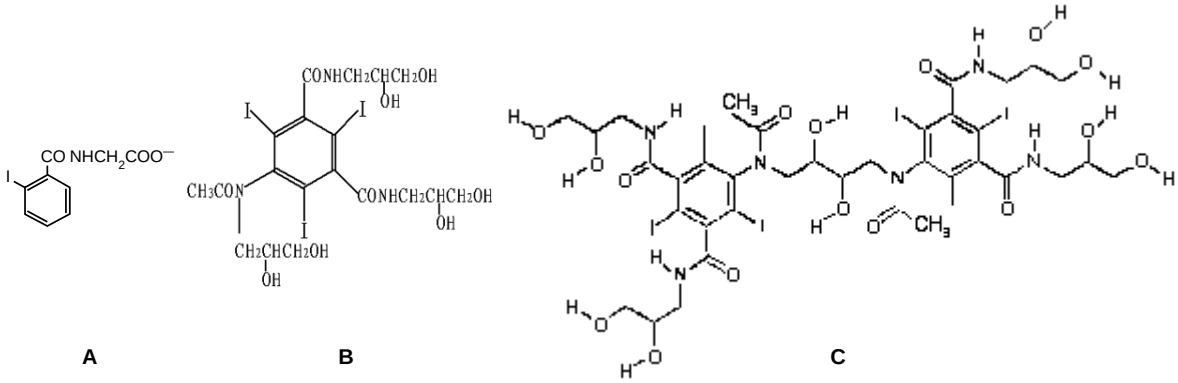

Figura 1. Agentes iodados. **A**. Diatrizoato; **B**. Iohexol; **C**. Iodixanol.

agente y el número de partículas que libera en solución, una relación que guarda, a su vez una relación inversa con el peso molecular.

$$\text{Osmolaridad (Osm)} = \frac{\text{N° de partículas en solución}}{\text{Peso molecular (PM)}}$$

La osmolaridad se define como el número de partículas de soluto en solución por unidad de solvente. Las unidades que se utilizan son los miliosmoles (mOsm) por kilogramo o por litro de agua.

Los agentes para contraste tienen una osmolaridad variable entre 400 a 2400 mOsm medidos a 37 °C. De aquí surge la clasificación de los distintos agentes que existen en el mercado como de alta osmolaridad o baja osmolaridad. Dentro de este último grupo las osmolaridades de los medios de contraste no superan los 1000 mOsm.

Hasta los años sesenta, la totalidad de los agentes iodados empleados como contraste eran monómeros iónicos, con un grupo carboxilo unido al carbono uno del anillo bencénico (Figura 1A), que determinó la estructura básica de todos los contrastes (incluso los actuales). Este tipo de agentes se designaron como la primera generación de contrastes. A las concentraciones empleadas para estudios radiológicos, estos agentes tenían como inconveniente su elevada osmolaridad respecto al plasma, siendo de 1.500 a 1.800 mOsm / kg. Diez años después, con la innovación aplicada por Torsten Almén (Amersham), este tipo de agentes se utilizaron en la práctica clínica. Este radiólogo sueco imaginó que la toxicidad de estos agente se podría reducir empleando moléculas que no se disociaran en el plasma, así surgió la metrizamida, el primer tipo de estos agentes de contraste, que con baja osmolaridad pero con importante inestabilidad en solución y un alto costo que actuó en contra de su difusión y aceptación clínica. Surge posteriormente la segunda generación de contrastes radiológicos con el iohexol, desarrollado por la firma Nycomed en el año 1982 (Figura 1B).

Esta segunda generación de contrastes posee menor osmolaridad que sus precursores, con valores de 600 a 850 mOsm /kg; este tipo de fármacos, aunque hiperosmolares respecto al plasma y con un costo mayor, han ganado amplia aceptación en el uso clínico, debido principalmente a su menor incidencia de efectos adversos.

Esta segunda generación de medios de contraste hipoosmolares, designados como MCBO o low osmolality contrast media (LOCM), ofrecen como principal ventaja sobre los medios hiperosmolares convencionales, MCAO o high osmolality contrast media (HOCM), la reducción en la osmolaridad entre diez e incluso doce veces, en ciertos casos. Este desarrollo de síntesis ha favorecido la posibilidad de limitar la cantidad de eventos adversos, principalmente en la nefropatía post-contraste. Esto ha sido demostrado empíricamente por muchos investigadores, indicando de esta forma una mayor seguridad frente a los HOCM, a expensas de un importante costo diferencial entre ambos grupos de fármacos. Sin embargo, esto constituye un tema controvertido, ya que también se han comunicado reacciones adversas a medios de contraste como (RAMc) tanto moderadas como graves por agentes de contraste hipoosmolares particularmente en individuos sin factores de riesgo asociados.

El último desarrollo alcanzado por la indus-

tria farmacéutica ha sido la síntesis de moléculas isoosmolares con el plasma, isoosmolar contrast media (IOCM), que han permitido disminuir aún más la osmolaridad mediante la creación de dímeros, con la unión de dos moléculas de contraste, incrementando así el tamaño de la molécula en solución. El iodixanol, (Fig. 1C) el representante de esta tercera generación de contrastes, aún no se encuentra disponible en Argentina.

REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A SU USO

Todos los agentes radiológicos, que se han ido desarrollando tienen como principal inconveniente una cantidad variada de eventos adversos que varían según el agente utilizado. De la misma forma, la incidencia de RAMc, ya sea menores, moderadas, o graves tienen un diverso porcentaje de ocurrencia. Se han reportado también eventos que conducen a la muerte de la persona, por infusión endovenosa de medios de contraste.

Las RAMc varían desde alteraciones fisiológicas menores hasta severas situaciones que pueden comprometer la vida. Los mismos tienen una etiología compleja, y esto ha llevado a que se hayan propuesto muchos mecanismos patogénicos para la explicación racional de los mismos y de esta forma concebir estrategias de prevención. Las RAMc ocurren y llevan muchas veces a importantes consecuencias en el paciente y en el sistema de salud [3]. Para prevenir reacciones adversas, es necesario fijar estrategias de selección de su uso basadas según el perfil del paciente.

Las RAMc intravasculares se agrupan en dos categorías principales: idiosincráticas (anafilactoideas) y no idiosincráticas o reacciones dependientes de la dosis.

El riesgo de reacciones leves por el empleo de HOCM se da en un 5-8% de los pacientes, en tanto que sólo 1-2% tendrá RAMc moderadas. Sin embargo, con el uso de LOCM, este riesgo disminuye en un factor de 5 ó más [4-7].

Uno de las principales complicaciones vinculadas al empleo de los agentes de contraste sigue siendo la nefropatía aguda que además de constituir uno de las principales inconvenientes clínicos, tiene implícito un importante costo en salud.

NEFROPATÍA. FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PROFILAXIS

La administración de los medios de contraste puede promover una forma reversible de falla renal aguda, que se inicia inmediatamente posterior a su infusión. Muchas situaciones importantes, permanecen aún pendientes incluida su patogénesis, tratamiento y el grado relativo de nefrotoxicidad por los diferentes tipos de medio de contraste [8-10].

La nefropatía por contraste se define como una falla renal aguda, asintomática pasajera, de desarrollo inesperado, que sobreviene luego de la administración de un material iodado radiopaco. Este tipo de alteraciones es quizá las más frecuente, cuando se emplean estos agentes diagnósticos en la práctica diaria. A la falla renal aguda originada por los medios de contraste, se la ha definido con diversos criterios: a) incrementos en la creatinina sérica entre 25-50%, b) aumentos en el nivel de creatinina plasmática al menos de 0.5 mg/dl y c) creatininas plasmáticas mayores o iguales a 44 µmol/l dentro de las 48 h posteriores a la administración endovenosa del agente de contraste [11-12].

Este tipo de falla aguda renal representa la tercera causa de nefropatía adquirida en el hospital, y por lo tanto una de las causas más comunes de desarrollo de nefropatía en el ámbito hospitalario [13]. El mejor tratamiento de la falla renal aguda inducida por los medios de contraste es la prevención, que consiste básicamnte en:

1. El empleo de técnicas de diagnóstico alternativas, como la ultrasonografía, resonancia magnética, o tomografía computada sin contraste, especialmente en aquellos pacientes definidos como de alto riesgo (diabéticos, falla renal, etc.).

2. Emplear la menor dosis de contraste y evitando la repetición de estudios en cortos períodos de tiempo.

3. Evitar situaciones que puedan incrementar la vasoconstricción renal, como la depleción de volumen (deshidratación) o el empleo de drogas analgésicas del tipo no esteroideo.

El papel de los nuevos y mucho más costosos medios no iónicos de baja osmolaridad (LOCM), en el desarrollo de la nefropatía está aún por determinarse. En pacientes con función renal normal, grupo “de bajo riesgo”, el uso de este tipo de agentes parece ofrecer poca o ninguna ventaja, al compararlos con los agentes del tipo iónico. Sin embargo, en aquellos pacientes con alteraciones moderadas de su función renal, con valores de creatinina entre 1,5-2,5 mg/dl, el empleo de LOCM se ha asociado a con una menor incidencia de deterioro de la función renal.

CONCLUSIONES

Si bien las RAMc llevan muchas veces a complicaciones importantes, sobre todo para el paciente, las drogas para contraste se encuentran entre las sustancias más seguras empleadas en la práctica clínica, con una seguridad mayor que otros fármacos empleados en terapéutica. Las RAMc leves más comunes incluyen nauseas y/o vómitos, urticaria diseminada a intensa, sensación de calor, falta de aire a broncoespasmo en caos mas graves.

La nefropatía por contraste, no obstante, continúa siendo un prevalente problema clínico. Este tipo de falla aguda renal representa la tercera causa de nefropatía adquirida en el hospital y por lo tanto una de las causas más comunes de desarrollo de nefropatía en el ámbito hospitalario [14].

En este sentido la selección de las drogas disponibles, y la optimización de los recursos útiles hace necesaria la redacción de normas con criterios de selección de medios de contraste, generadas en conjunto entre los departamento de Farmacia y Radiología. La evidencia disponible, señala que la principal razón de uso de los LOCM se basa en la infusión a aquellos pacientes de alto-riesgo, especialmente si son diabéticos.

Las medidas de profilaxis con el uso de fármacos, previas a la inyección del agente de contraste utilizados en Argentina, varían desde la premedicación generalizada en distintas combinaciones de drogas con el empleo de LOCM, hasta el uso de HOCM sin premedicación alguna.

Establecer procedimientos, así como los protocolos de selección de agentes de contraste con baja osmolaridad para pacientes de riesgo, constituyen importantes roles del farmacéutico para el uso racional de estas valiosas drogas diagnósticas.

Agradecimientos. Al Colegio de Farmacéuticos de la Pcia. de Buenos Aires dado que la beca otorgada por dicha Institución me permitió desarrollar este tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dawson, P., & W. Clau((1998) “Contrast media in Practice” Springer ed., Pags. 6-18.
2. Shaw, S.M.(1997) *J. Amer. Pharm. Assoc.* **S37**: 99-108.
3. Bush, W.H. & D.P. Swanson (1991) *Amer. J. Roentgenol.* **157**: 1153-61.
4. Witten, D.M., F.D. Hirsch & G.W. Hartman (1973) *Amer. J. Roentgenol.* **119**: 832-40.
5. Ansell, G., M.C.K. Tweedie, C.R. West, P.Evans & L. Couch (1980) *Invest. Radiol.* **15**: S32-S39.
6. Shehadi, W.H. & G. Tonielo (1980) *Radiology.* **137**: 299-302.
7. Hartman, GW, Hattery & D.M.Witten (1982) *Am. J. Roentenol.* **139**: 919-922.
8. Rudnick, MR, Goldfarb & L. Wexler (1995) *Kidney Int.* **47**: 254-61.
9. Schwab, S.J., M.A. Hlatky & K.S. Pieper (1989) *N. Engl. J. Med.* **320**:149-53.
10. Parfrey, P.S., S.M. Griffiths & B.J. Barrett (1989) *N. Engl. J. Med.* **320**: 143-9.
11. Mc Cullough, P.A., R. Wolyn, L.L. Rocher, R. Levin & W.W. O´Neill (1997) *Amer. J. Med.* **103**: 368-75.
12. Nash, K., A. Hafeez & P. Abrinko (1996) *J. Am. Soc. Nephrol.* **7**: 1376
13. Moreau, J.F., O. Helenon & K. Kinkel (1998) “Oxford textbooks of Clinical Nephrology”. Oxford University Press. Págs. 93-132.
14. Hou, SH. (1983) *Amer. J. Med.* **74**: 243-8.