

Anafilaxia por medios de contraste con gadolinio

Anaphylaxis by gadolinium contrast media

Claudio Agüero¹, Patricia Pendino¹, Iván Kriunis¹, Rubén Cavagnero¹, Paola Cavagnero¹, Karina López¹, Adalberto Baleani², Enrique Giavitto²

1. Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Escuela "Eva Perón". Granadero Baigorria. Provincia de Santa Fe. Rep. Argentina. 2. Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Escuela "Eva Perón". Granadero Baigorria. Provincia de Santa Fe. Rep. Argentina

Correspondencia: Dr. Claudio Agüero: Ameghino 247 Piso 7. (CP2900) San Nicolás de los Arroyos. Provincia de Buenos Aires. Rep. Argentina. tito_aguero73@yahoo.com.ar | Tel: 03461-437291

Conflictos de interés: no existen.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2010;41(1):24-28

Resumen

El uso de medios de contraste con gadolinio en resonancia magnética nuclear (RMN) ha sido considerado como un elemento de diagnóstico eficiente y seguro. Sin embargo, se han comunicado reacciones alérgicas severas. A pesar de ser infrecuentes, las reacciones anafilácticas deberían ser consideradas como una complicación potencial y por ende conducirnos a tomar medidas para su temprano diagnóstico y tratamiento. El propósito de este artículo es describir cinco casos de anafilaxia luego de la administración de este medio de contraste.

Palabras clave: gadolinio, resonancia magnética nuclear, anafilaxia.

Abstract

The use of gadolinium contrast media has been considered as a safe and efficient method for diagnosis. However, severe anaphylactic reactions have been reported. Although infrequent, they must be considered a potential complication in this diagnostic procedure and must therefore lead us to take measures for an early recognition and treatment. Five cases of anaphylactic reaction to gadolinium are described in this article.

Key words: gadolinium, nuclear magnetic resonance, anaphylaxis.

Introducción

Desde hace varios años se han utilizado alternativas a los medios de contraste radiológicos iodados (MCRI) para aquellos pacientes que presentan reacciones adversas a la administración de estas sustancias o padecen enfermedades preexistentes tales como insuficiencia renal, diabetes, cardiopatías, asma bronquial, enfermedades neurológicas, antecedentes de reacciones adversas a drogas o a alimentos, y enfermedades alérgicas.

Luego de su introducción a mediados de la década del ochenta como contraste paramagnético, los medios de contraste con gadolinio han sido considerados como elemento diagnóstico eficiente y seguro.^{1,2}

Si bien los quelatos de gadolinio han demostrado ser útiles en otros exámenes radiológicos, actualmente han sido solamente aprobados para su uso endovenoso en imágenes por resonancia magnética.

Casos clínicos

Se presentan cinco casos clínicos de anafilaxia luego de la administración de gadopentato de dimeglumina durante un período de 10 años –marzo 1997 a marzo 2007– en un centro privado de diagnóstico por imágenes de la ciudad de Rosario (Santa Fe, Argentina). En esta institución se realizaron, en promedio, 48000 estudios.

Caso I

Hombre de 45 años, que requirió un estudio de RMN de columna lumbar por persistencia de sintomatología tras dos intervenciones quirúrgicas por hernia discal. Entre sus antecedentes clínicos se destaca rinitis alérgica y shock anafiláctico inducido por MCRI durante un urograma excretor seis meses antes.

Tras la administración endovenosa de gadopentato de dimeglumina, el paciente refiere prurito generalizado y dificultad respiratoria, por lo que se suspende el estudio. Al examen físico presentaba ede-

ma periorbitario, eritema generalizado, sibilancias difusas, taquicardia e hipotensión arterial severa. Se administra adrenalina, corticoides y antihistamínicos parenterales, oxígeno por máscara y fluidos endovenosos. El paciente fue admitido a Unidad de Cuidados Intensivos, y evolucionó favorablemente a las pocas horas.

Caso 2

Mujer de 35 años, que requirió RMN por presentar cefalea persistente y disminución progresiva de la visión en forma bilateral. No se registraron antecedentes de asma bronquial, enfermedades alérgicas o reacciones adversas a drogas o alimentos. El examen oftalmológico presentaba edema de papila. Luego de la administración de gadopentato de dimeglumina EV, la paciente comienza con náuseas y rinitis. Agrega luego angioedema facial, ronquera, dificultad en el habla y dificultad respiratoria. Se indicó tratamiento de anafilaxia según protocolo.

Caso 3

Mujer de 68 años, a la que se realiza RMN por presentar cefalea de larga evolución y vómitos cíclicos, con sospecha de tumor supraselar. Entre sus antecedentes clínicos se destaca hipertensión arterial, medicada con enalapril y asma bronquial intermitente, medicada con salbutamol según necesidad. Tras la administración de gadopentato de dimeglumina EV, la paciente presenta náuseas, ronquera, dificultad en el habla y dificultad respiratoria, por lo que se interrumpe el estudio. Se realiza tratamiento habitual de anafilaxia.

Caso 4

Hombre de 42 años, que fue sometido a un estudio de raquis por RMN, por presentar síntomas compatibles con recidiva de hernia discal lumbar posoperatoria. No presenta antecedentes alergológicos. Luego de la administración de gadopentato de dimeglumina EV, el paciente refiere prurito generalizado y sensación de calor. Aparece luego urticaria en tronco y miembros. El cuadro resuelve dentro de la primera hora tras la administración de corticoides y antihistamínicos parenterales.

Caso 5

Hombre de 36 años. Se le indica RMN por sospecha de recidiva de hernia discal lumbar posoperatoria. No presenta antecedentes patológicos de jerarquía; se destaca antecedente familiar con reacción adversa a quelatos de gadolinio (hermano de Caso 4). Al administrarse gadopentato de dimeglumina, presenta prurito y urticaria generalizada, que ceden con antihistamínicos y corticoides.

Medios de contraste con gadolinio

Utilidad

La utilización de medios de contraste con gadolinio mejora la eficacia de los estudios por imágenes de RMN.

A modo meramente recordatorio, la RMN es una técnica que no requiere ningún tipo de radiación ionizante. En esencia, un estudio de RMN puede ser considerado como una *transferencia de energía*, donde el paciente es expuesto en un campo magnético a una energía con una frecuencia determinada que absorbe. Poco después, esta energía es *reemitida* por el paciente, detectada por el equipo y finalmente procesada por un ordenador para reconstruir imágenes bi o tridimensionales.

La RMN también emplea sustancias para mejorar la calidad de la información anatómica conseguida. No se trata de contrastes al estilo de la radiografía, sino agentes que contienen átomos **paramagnéticos** (hierro, manganeso, gadolinio, etc), que *incrementan la señal* y así mejoran aun más la calidad de la información. Los quelatos de gadolinio disponibles comercialmente son el gadopentato de dimeglumina (Magnevist[®], Laboratorio Shering), gadoteridol, gadoterato, gadoversetamida y gadodiamida.^{4,6}

Farmacodinamia

En nuestro medio, el más utilizado es el gadopentato de dimeglumina. Se destaca por ser un agente de contraste extracelular, tejido inespecífico, hidrosoluble, macrocíclico, que no se une a proteínas ni activa el complemento.

Su uso está indicado para intensificación con contraste en RMN craneal, espinal y de cuerpo entero en adultos y niños mayores de dos años.⁷⁻⁹

Se encuentra comercialmente disponible en solución acuosa a concentraciones de 469 mg/ml (0,5mmol/l).^{3,5}

A concentraciones más elevadas tiene un leve efecto *in vitro* sobre la morfología de los eritrocitos. Ello podría explicar el ligero aumento de la bilirrubina sérica y del hierro, como consecuencia de hemólisis intravascular débil.

Farmacocinética

En el hombre, es independiente de la dosis, ya que el gadopentato de dimeglumina se comporta en el organismo como cualquier otro compuesto altamente hidrófilo y biológicamente inerte (p. ej., manitol o inulina). La osmolalidad es de 2.000 mOsm/l. Con una dosis de 0,25 mmol/kg de gadopentato de dimeglumina (aproximadamente 0,5 ml/kg), su vida media es de 90 minutos, semejante a la tasa de eliminación renal.

El compuesto no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta ni la barrera hematotesticular. Atraviesa en pequeña cantidad la barrera placentaria, aunque es eliminado rápidamente por el feto. No se ha demostrado desdoblamiento ni degradación metabólica del compuesto. Los quelatos de gadolinio se eliminan en forma inalterada por vía renal mediante filtración glomerular. La eliminación extrarrenal es muy pequeña. La tasa de depuración renal del medio de contraste es de 120 ml/min, comparable al *clearance* de inulina o creatinina. Según lo antedicho, la vida media en plasma aumenta en relación con el grado de insuficiencia renal. En pacientes con severo deterioro de la función renal (depuración de creatinina menor de 20 ml/min), los quelatos de gadolinio deben eliminarse por medio de hemodiálisis extracorpórea.^{1,3,5}

Reacciones adversas

Si bien existe en la literatura evidencia suficiente que documenta la seguridad del uso de medios de contraste con gadolinio, se han informado reacciones adversas relacionadas con su administración. En general varias publicaciones señalan una elevada eficacia, tolerancia y seguridad en la mayoría de los pacientes.¹⁰⁻¹²

Los efectos secundarios suelen ser leves a moderados, y de carácter transitorio, aunque se han registrado reacciones graves así como casos fatales.^{13,14}

La bibliografía consta de muy pocos reportes de reacciones severas con medios de contraste con gadolinio, a través de las millones de dosis administradas en todo el mundo.¹⁵⁻¹⁷

La incidencia de efectos adversos totales es de 2 a 4%, con aparición de reacciones moderadas y graves en menos de 1%.¹⁶

Las reacciones más comúnmente registradas son náuseas, cefalea, mareos, vómitos, molestias en el sitio de inyección, ardor localizado y una sensación generalizada de calor. Con una incidencia menor a 0,05%, han aparecido fiebre, confusión, trastornos sensoriales, arritmias, alteración de la función cardíaca, hipotensión, síncope; disnea, edema agudo de pulmón; dolor abdominal, diarrea, alteración de transaminasas; incontinencia urinaria, insuficiencia renal aguda (en pacientes con disfunción renal previa); artralgias, dolor torácico; flebitis, tromboflebitis, inflamación y necrosis tisular en el sitio de inyección; alteración del gusto y sudoración.

Recientemente se han identificado, a nivel mundial, varias decenas de casos de *dermatopatía fibrosa nefrogénica o fibrosis sistémica nefrogénica* en pacientes con insuficiencia renal a los que se les realizaron estudios de RMN con agentes de contraste con gadolinio. Todos sufrían insuficiencia renal, la mayoría de los casos eran agudos y algunos estaban en tratamiento dialítico.

El período previo a la aparición de los síntomas varía entre 2 días a 18 meses, en la mayoría de los casos de 2 a 3 meses.

Si bien la relación causa y efecto aún no puede determinarse de manera fehaciente, el vínculo parece posible, ya que se ha detectado la presencia de gadolinio en la biopsia de piel de estos pacientes.

Se ha descrito esta enfermedad con el uso de gadodiamida, gadopentato de dimeglumina o gadoversetamida. Sin embargo, se han reportado menos casos de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes que han recibido **gadoterato de meglumina (Dotarem®) o gadoteridol**. Puede ser debido a que su estructura química cíclica es más estable y la vida media de disociación es más larga. Esto evita la liberación de gadolinio, tóxico en estado libre, que permanece aprisionado en su estructura macrocíclica.^{18,19}

Alergia al gadolinio

Muy pocos casos han sido documentados de reacciones anafilácticas con todos los agentes con gadolinio. La incidencia total de estas reacciones alérgicas es de 0,1-0,2% y, de ellas, las graves se encuentran en el orden de 1/100.000 a 1/500.000 administraciones. Dillman J y colaboradores refieren 54 casos de reacciones alérgicas

en más de 78.000 administraciones, con una frecuencia en adultos del 0,07% (48 casos de 65.009 pacientes) y en niños de 0,04% (6 casos de 1.344).

De éstas, la mayoría fueron leves (40 casos: 74%), 10 fueron clasificadas como moderadas (19%) y sólo 4 como severas (7%). La American College of Radiology considera como **reacciones leves** al prurito, rash, urticaria, tos, congestión nasal, estornudos, leve edema en párpados o cara; como **moderadas**, la presencia de disnea, broncoespasmo, leve edema de laringe, taquicardia o bradicardia, hipertensión o hipotensión; y como **graves**, los casos de severo distrés respiratorio, convulsiones, falla cardíaca, angioedema progresivo.²⁰

Cabe mencionar que en pacientes que presentaron reacciones adversas, se destacan antecedentes de enfermedades respiratorias crónicas (en especial asma), enfermedades alérgicas y antecedentes de reacciones previas a medios de contraste iodados o con gadolinio.^{2,15,16,20}

Hasta fines de los años 90, **18 casos fatales** han sido reportados en relación al uso de gadopentato de dimeglumina. De ellos, 16 probablemente no estuvieron relacionados con la inyección del contraste. Diez de estos pacientes tenían enfermedad terminal avanzada. Uno falleció por infarto agudo de miocardio. Los 5 restantes tenían tumor primario o secundario cerebral, falleciendo a las 3-14 semanas tras la inyección.

Ciertamente, dos pacientes que padecían EPOC experimentaron shock anafilactoideo minutos luego del contraste y posterior deceso.¹⁵

La mayoría de estas reacciones alérgicas se presentan en forma inmediata, dentro de la media hora luego de su administración. En cambio, las reacciones retardadas son raras.

Si durante el procedimiento diagnóstico se presentan reacciones alérgicas, debe interrumpirse la inyección del contraste inmediatamente e instaurar el tratamiento específico. Se debe contar con materiales de resucitación (drogas, tubo endotraqueal, laringoscopio, esfigmomanómetro, monitoreo cardíaco, oxígeno) y personal entrenado para tratar y reconocer una reacción anafiláctica.^{15,16}

Fisiopatología de las reacciones alérgicas al gadolinio

Varios mecanismos han sido propuestos:^{15,16} fenómeno IgE dependiente, liberación de histamina de forma inespecífica, activación de sistemas enzimáticos (coagulación por vía intrínseca, precalicreína, fibrinógeno, prostaglandinas, leucotrienos) y alteraciones por hiperosmolaridad; aunque no se ha demostrado aún de forma fehaciente el fenómeno implicado en la génesis de la alergia a este compuesto.

Factores de riesgo

Se ha postulado como condiciones a un mayor riesgo de reacciones de adversas a: reacciones previas a medios de contraste iodados, asma severa, antecedentes de alergia a medicamentos, alimentos o sustancias de contacto, enfermedades asociadas como diabetes, hipertensión, deshidratación, feocromocitoma, masto-

citosis, disfunción hepática, cerebral, renal y cardiovascular, uso de betabloqueantes, IECA antidepresivos tricíclicos e IMAO.

Cabe destacar que, desde el punto de vista estructural, *no existe reactividad cruzada entre los medios de contraste con gadolinio y los medios iodados*, ya que son compuestos químicamente diferentes; los primeros son agentes que contienen átomos paramagnéticos, que incrementan la señal de imágenes captadas por el equipo de RMN.

Diagnóstico

No existen hasta el momento métodos de diagnóstico in vitro o in vivo confiables para detectar en forma anticipada los posibles pacientes que presentarán una reacción adversa a los medios de contraste con gadolinio.

A propósito, ha sido descrito en la literatura un caso de anafilaxia en una paciente femenina de 33 años luego de la administración de gadoterato de meglumina (Dotarem®). En el examen alergológico presenta, luego del acontecimiento, pruebas cutáneas de lectura inmediata –prick test e intradermorreacción– y test de liberación de histamina (TLH) en leucocitos positivas al gadoterato de meglumina. Dichos test (PCLI-TLH) fueron negativos con gadopentato de dimeglumina (Magnevist®).¹⁷ El artículo no expresa si se llevó a cabo prueba de provocación controlada con gadopentato de dimeglumina o si se lo utilizó como contraste alternativo.

Recientemente Hasdenteufel y cols., refieren tres casos de anafilaxia severa asociada a la primera exposición de gadoterato de meglumina. Al realizar los estudios alergológicos luego de la reacción (PCLI-TLH), éstos fueron positivos con los contrastes de estructura macrocíclica (gadoterato de meglumina, gadoteridol, gadobutrol) y negativos con las moléculas de cadena lineal (gadopentato de dimeglumina, gadodiamida, gadobenato de dimeglumina). Ello podría interpretarse que los pacientes alérgicos a medios de contraste de estructura macrocíclica tolerarían los agentes de contraste de cadena lineal, aunque esta aseveración aún no ha sido confirmada en la literatura internacional.^{21,22}

De los cinco casos presentados en el presente artículo, es llamativo el antecedente de reacción previa a MCRI en uno de los pacientes, y de asma bronquial en otro. Es necesario disponer de más datos para establecerlos fehacientemente como factores de riesgo. No obstante, y como una medida suplementaria de seguridad, algunos autores proponen en estos individuos el uso de premedicación con glucocorticoides y antihistamínicos antes de la administración de gadolinio.²

Sin embargo, Dillman y cols. prefieren evitar, en lo posible, la administración de medios de contraste con gadolinio en pacientes que previamente experimentaron una reacción severa o moderada a pesar de la premedicación.²⁰

En otro artículo, el mismo autor señala que de 78.353 inyecciones con gadolinio desde enero del 2001 a diciembre 2006, incluyendo un número no determinado de pacientes a los que se los había premedicado, sólo 9 pacientes experimentaron reacciones pseu-

doalérgicas a pesar del uso previo de corticoides y antihistamínicos. Seis eventos fueron leves y 3 moderados, la mayoría en mujeres.⁶ Dos tercios de los eventos ocurrieron en pacientes con historia de reacciones al gadolinio, y un tercio con antecedentes de episodios similares con MCRI.²³ Por lo antedicho, Dillman concluye que las reacciones adversas al gadolinio son infrecuentes y la mayoría de presentación leve a moderada.

Cabe aclarar que los 5 casos presentados en nuestro artículo son descriptivos de manifestaciones clínicas de reacciones anafilactoides, y no se pudo realizar test alergológicos para determinar si realmente presentan sensibilización, ya que no fueron oportunamente derivados al especialista en inmunología.

Conclusiones

La eficacia y seguridad de los medios de contraste con gadolinio ha sido demostrada, aunque en raras ocasiones pueden ocurrir reacciones anafilactoides.

Si bien en la literatura han sido individualizados muy pocos informes de reacciones severas con gadolinio, los datos sugieren que las esas reacciones son posibles y que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Por ello, las instalaciones de RMN deben contar con medidas de reanimación y personal entrenado para tratar y reconocer precozmente una reacción anafiláctica.

Antes de la indicación de RMN con medios de contraste con gadolinio, se deben tener en cuenta ciertos factores de riesgo, en especial antecedentes de reacciones previas a MCRI y enfermedades respiratorias crónicas como en nuestros casos presentados. Si bien falta de disponer de más datos, algunos autores plantean en estos pacientes el uso de premedicación con glucocorticoides y antihistamínicos.

Si bien el antecedente de reacción adversa previa a MCRI es considerado un factor de riesgo, ***no existe reactividad cruzada entre los medios de contraste con gadolinio y MCRI, ya que son compuestos químicamente diferentes.***

Asimismo, no existen hasta el momento métodos de diagnóstico in vitro o in vivo fiables para detectar en forma anticipada los posibles pacientes que presentarán una reacción adversa a los medios de contraste con gadolinio.

Bibliografía

1. Strunk H, Shild H. Actual clinical use of gadolinium-chelates for non-MRI applications. *European Radiology* 2004;14:1055-1062.
2. Campos A, Alamar R, Castelló JV. Reacción anafilactoide por gadopentato de dimeglumina intravenoso en una resonancia magnética. *Medicina Clínica* Barcelona 1996;106(5):197.
3. Laboratorio Shering. Magnevist®. Gadopentato de Dimeglumina. <http://www.bayersheringpharma.com.ar/upfiles/productos/MAGNEVIST.pdf>. Febrero 2006.
4. Radiological Society of North America, Inc. RadiologyInfo. Angiografía por resonancia magnética (ARM). <http://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm>. Diciembre 2005.
5. Tombach B, Heindel W. Value of 1.0 gadolinium chelates: review of preclinical and clinical data on gadobutrol. *European Radiology* 2002;12:1550-1556.

6. Sociedad Española de Radiología Médica. InfoRadiología. Angiografía por Resonancia Magnética. AngioResonancia. AngioRM. <http://www.inforadiologia.org/paginas/angiormn.htm>. 2004.
7. San Román JA, Soler Fernández R, y cols. Conocimiento básico necesario para realizar resonancia magnética en cardiología. Aplicación actual de resonancia magnética. Revista Española de Cardiología 2006;6:7-14.
8. Simoneto RC. Neuroimágenes en los tumores encefálicos malignos. Revista Neuroradiología. Vol. 2, n-4. <http://www.neuroradiologia.com/index.php>.
9. Alcántara D, M de la Fuente J. Agentes de contraste positivos en imagen por resonancia magnética para la diagnosis de cáncer. RevistaeSalud.com, Vol. 5, N° 17.
10. Olukotun AY, Parker JR, Meeks MJ, et al. Safety of gadoteridol injection: US clinical trial experience. Journal of Magnetic Resonance Imaging 1995; 5(1):17-25.
11. Shellock FG, Parker JR, Pirovano, G, et al. Safety characteristics of gadobenate dimeglumine: Clinical experience from intra- and interindividual comparison studies with gadopentetate dimeglumin. Journal of Magnetic Resonance 2006;24(6):1378-1385.
12. Chu WCW, Lam WWM, Metreweli C. Incidence of adverse events after IV injection of MR contrast agents In a Chinese population. Acta Radiologica 2000;41(6):662-666.
13. Tishiee S, Hoffman J. Anaphylactoid Reactios to IV gadopentetate Dimeglumina. American Journal of Neuroradiology (AJNR) 1990;11(6):1167.
14. Högström B, Kristoffersen DT, Lundby B, Svaland MG. Safety of gadodiamide injection in two different age groups. Journal of Magnetic Resonance Imaging 1996;6(1):255-257.
15. Jordan R, Mintz D. Fatal reaction to Gadopentetate Dimeglumine. American Roetgen Ray Society (AJR) 1995;164:743-744.
16. Tardy B, Guy C, Barral G, et al. Anaphylactic shock induced by intravenous gadopentetate dimeglumine. Lancet 1992;339(8791):494.
17. Beadovin E, Kanny G, Blanloeil Y, et al. Anaphylactic shock induced by gadoterate meglumine (Dotarem®). European Annals of Allergy and Clinical Immunology 2003;35(10):382-385.
18. Guerrero Lobo, CL. Fibrosis sistémica nefrógica en nefrópatas expuestos a gadolinio en estudios de resonancia magnética (Revisión Bibliográfica). Revista Médica de Costa Rica y CentroAmérica. 2008;45(586):335-339.
19. Penfield JG, Reilly RF. Nephrogenic systemic fibrosis risk: is there a difference between gadolinium-based contrast agents? Seminars in Dialysis 2008; 21(2):129-134.
20. Hasdenteufel F, Pharm H, Luyasu S, Renaudin JM, et al. Anaphylactic shock after first exposure to gadoterate meglumine: two case reports documented by positive allergy asseement. JACI 2008;121(2):527-528.
21. Hasdenteufel F, Pharm H, Luyasu S, Anaphylactic shock after first exposure to a macrocyclic gadolinium chelate. Hasdenteufel, JACI 2008;122(1):215-216.
22. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. American Journal of Roentgenol 2007;189:1533-1538.
23. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Allergic-like breakthrough reactions to gadolinium contrast agents after corticosteroid and antihistamine premedication. American Journal of Roentgenol 2008; 190:187-190.