



ORIGINAL

Uso de gadolinio como contraste en CPRE en pacientes con reacciones adversas a contrastes yodados

Eduardo Martín Arranz*, Rafael Rey Sanz, María Dolores Martín Arranz, Francisco Gea Rodríguez y Pedro Mora Sanz

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 14 de julio de 2011; aceptado el 1 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica;
Medios de contraste;
Alergias a yodo;
Gadolinio

KEYWORDS

Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde;
Contrast media;
Iodine allergies;
Gadolinium

Resumen

Introducción: Para la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es necesario el uso de contrastes radiológicos, utilizándose habitualmente contrastes yodados. La pauta de actuación ante pacientes que han sufrido reacciones adversas a contrastes yodados y que van a recibir una CPRE es controvertida.

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de un contraste basado en gadolinio en pacientes con reacciones alérgicas previas a contrastes yodados durante la realización de CPRE.

Material y métodos: Se realizaron 13 procedimientos en 11 pacientes con antecedentes de reacciones adversas previas a contrastes yodados.

Se utilizó gadobutrol como agente de contraste, un compuesto basado en el gadolinio, sin utilizar profilaxis previa.

Resultados: Las CPRE fueron completadas satisfactoriamente en todos los casos, obteniéndose 13 colangiogramas y un pancreatograma. La calidad de imagen obtenida fue buena, equiparable a la obtenida con los contrastes yodados utilizados habitualmente, y permitiendo realizar el diagnóstico y la terapéutica endoscópica sin suponer una limitación.

No se encontraron efectos adversos relacionados con el contraste y tampoco complicaciones post-CPRE.

Conclusiones: El gadobutrol, un contraste basado en gadolinio, es una alternativa segura y eficaz en pacientes alérgicos a contrastes yodados.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Use of gadolinium as contrast agent in endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with iodine allergy

Abstract

Introduction: Radiologic contrasts are required during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). The most frequently used are iodine-based contrast media. Controversy still surrounds the optimal strategy in patients with previous adverse reactions to iodine contrasts that need to undergo an ERCP.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emartina.hulp@salud.madrid.org (E. Martín Arranz).

Objective: To evaluate the safety and efficacy of a gadolinium-derived contrast medium in patients with previous reactions to iodine-derived agents during ERCP.

Material and methods: Thirteen ERCP were performed in 11 patients with well-established adverse reactions to iodine compounds. ERCP was carried out with gadobutrol, a non-ionic gadolinium compound and without prophylaxis.

Results: In all patients, ERCP were satisfactorily completed. Thirteen cholangiograms and one pancreatogram were obtained. All procedures were technically successful, allowing diagnosis and endotherapy. The quality of the images was good, similar to those obtained with standard contrast media, and did not represent a limitation. No contrast-related adverse events were observed, and there were no post-ERCP complications.

Conclusions: Gadolinium-derived agents are a safe and effective alternative in iodine-allergic patients.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La utilización de contrastes radiológicos es necesaria para la visualización del árbol biliar y/o pancreático durante la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), siendo los compuestos yodados los utilizados habitualmente. Actualmente no existe un consenso acerca de la utilización de estos contrastes en pacientes con alergia al yodo, una situación cada vez más frecuente debido a la difusión de técnicas radiológicas e intervencionistas que los utilizan.

La absorción sistémica de contraste y su detección en la corriente sanguínea tras la realización de CPRE está bien documentada¹⁻⁶, pudiendo detectarse incluso su excreción renal durante el mismo procedimiento³. Este paso del contraste al torrente sanguíneo justifica la presencia de reacciones adversas sistémicas al medio de contraste⁷⁻⁹, si bien su incidencia exacta es difícil de estimar por la naturaleza retrospectiva de la mayoría de las comunicaciones.

El mecanismo de las reacciones adversas sistémicas a contrastes yodados no está totalmente aclarado, invocándose tanto factores de hipersensibilidad y propiamente alérgicos como relacionados con la dosis, el tipo y la osmolaridad del compuesto utilizado, por lo que recientemente se engloban dentro de las reacciones anafilactoides.

Tras experimentar una reacción a un contraste yodado existe un riesgo aumentado de sufrir una segunda reacción ante una nueva exposición a un contraste yodado, este riesgo oscila entre un 8 y un 30%¹⁰.

A pesar de la falta de evidencia de su eficacia¹¹, la profilaxis con corticoides y antihistamínicos es ampliamente utilizada en la práctica clínica habitual en los pacientes con antecedentes de reacciones a contrastes yodados, ya la hayan sufrido durante CPRE previas o más comúnmente en uso intravenoso. Estas pautas se utilizan en radiología para la administración intravenosa de estos contrastes en este subgrupo de pacientes.

Los contrastes paramagnéticos basados en gadolinio se utilizan habitualmente en resonancia magnética, sin embargo, dado que también se visualizan en radiología convencional han sido propuestos como alternativa al yodo en algunas comunicaciones¹²⁻¹⁴. Presentamos nuestra experiencia en 13 CPRE en pacientes con antecedentes de reacciones

adversas a contrastes yodados utilizando gadobutrol, un contraste basado en gadolinio utilizado habitualmente en resonancia magnética nuclear.

Material y métodos

Desde abril de 2009 a junio de 2011 se realizaron 13 CPRE en 11 pacientes consecutivos con alergia confirmada a contrastes yodados por estudio de alergia o que habían sufrido reacciones severas tras la administración de estos compuestos documentadas en su historia clínica y que precisaban la realización de una CPRE.

De los 11 pacientes, 6 eran varones y 5 mujeres.

El procedimiento fue realizado bajo sedación, controlada por un anestesista, utilizando las técnicas estándar de CPRE según el criterio del endoscopista, salvo por el empleo del contraste alternativo, obteniendo el consentimiento informado previamente.

No se utilizó ningún tipo de profilaxis en ninguno de los pacientes.

Todos los procedimientos fueron realizados utilizando jeringas precargadas que contienen 7,5 ml de gadobutrol, 1 mmol/ml (Gadovist, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany), sin diluir.

El gadobutrol es un contraste paramagnético utilizado habitualmente en resonancia magnética ya que acortan el tiempo de relajación de los protones del agua tisular, tanto en secuencias T1 como T2. Es un compuesto hidrosoluble no iónico formado por gadolinio trivalente Gd(III) y un ligando macrocíclico. Contiene 157,25 mg de gadolinio por ml de solución. Utilizado por vía intravenosa se distribuye por el espacio extracelular sin penetrar en la barrera hematoencefálica, con una unión a proteínas plasmáticas despreciable. Su eliminación es renal, sin detectarse metabolitos en sangre ni en orina.

Durante el procedimiento y el tiempo de recuperación anestésica, los pacientes fueron monitorizados por el anestesista, posteriormente fueron observados en planta durante al menos 24 h y hasta el alta hospitalaria para la existencia de reacciones adversas, como hipotensión, fiebre, urticaria y otras reacciones cutáneas, reacciones



Figura 1 Coledocolitiasis con ictericia obstructiva, la extracción se consiguió tras esfinterotomía.



Figura 2 Coledocolitiasis en un paciente con colangitis aguda, resuelta tras esfinterotomía y extracción de la piedra.

anaafilácticas, etc. También se registró la presencia de complicaciones post-CRPE como pancreatitis, hemorragia, etc.

Resultados

Las indicaciones, hallazgos y terapéutica de las CPRE están resumidos en la [tabla 1](#).

A pesar del bajo número de pacientes, las características demográficas son representativas de la práctica clínica en nuestro entorno, con una edad media elevada (78 años), siendo la coledocolitiasis la causa más frecuente de realización de CPRE ([figs. 1 y 2](#)).

El procedimiento fue terapéutico en todos los casos, con el diagnóstico realizado por otras técnicas como ecografía, ecoendoscopia o colangiografía magnética.

Una vez canulada la papila, el colangiograma se realizó en todos los casos, con una cantidad de gadolinio que osciló entre los 10 y los 30ml, consiguiendo un buen relleno y visualización del árbol biliar tanto de los conductos intrahepáticos como de los extrahepáticos. La visualización del árbol biliar intrahepático puede ser considerada un criterio de calidad de imagen.

La calidad de imagen obtenida fue muy buena ([fig. 3](#)), comparable con la obtenida con el contraste estándar, permitiendo la realización de las técnicas terapéuticas habituales, incluyendo esfinterotomía, precorte, dilatación con balón de la papila ([fig. 4](#)), y la colocación de prótesis, tanto plásticas como metálicas.

En uno de los casos se realizó pancreatografía, en un paciente al que se le había realizado una pancreatomectomía parcial. En este caso el pancreatograma se visualizó correctamente.

No se observó ninguna reacción adversa al gadolinio como medio de contraste, ni tampoco se encontraron complicaciones post-CPRE.

Discusión

La mayor parte de los datos que existen sobre alergias a contrastes yodados provienen del uso intravenoso, más extendido y mejor estudiado. En este contexto la incidencia de reacciones adversas a contrastes yodados en uso intravenoso varía según el compuesto utilizado, oscilando desde un 5-15% cuando se emplean contrastes iónicos de alta osmolaridad a un 1-2% con contrastes de baja osmolaridad no iónicos, actualmente más usados¹⁰.

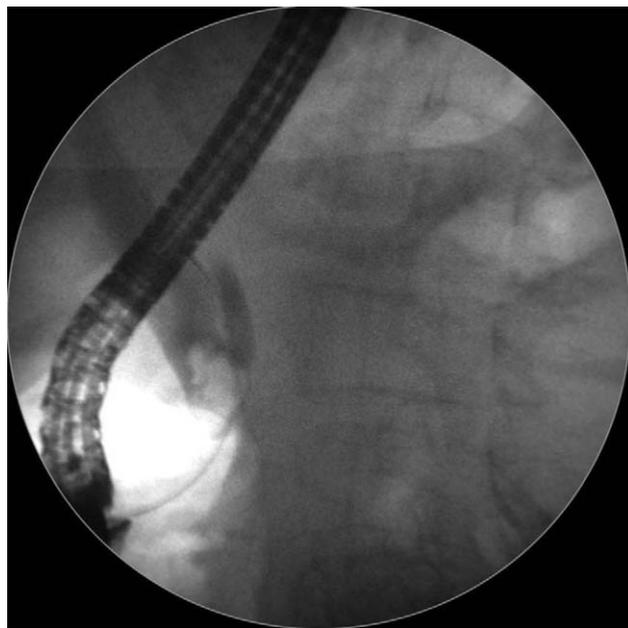


Figura 3 Colangiocarcinoma en una paciente de 90 años; se colocó una prótesis metálica.

Tabla 1 Indicaciones y hallazgos en los procedimientos

Caso	Edad	Sexo	Indicación	Hallazgos	Terapéutica	Pancreatografía	Prótesis
1	76	M	Coledocolitiasis	Coledocolitiasis	Esfinterotomía Dilatación con balón	No	No
2	77	M	Colangitis	Coledocolitiasis	Dilatación con balón	No	No
3	86	V	Coledocolitiasis	Coledocolitiasis	Esfinterotomía	No	No
4	86	V	Coledocolitiasis	Coledocolitiasis	Dilatación con balón	No	No
5	89	M	Dilatación de vía biliar	Colangiocarcinoma	Esfinterotomía	No	No
6	40	V	Síndrome de sumidero	Barro biliar	Extracción con Fogarty	Sí	No
7	66	V	Dilatación de vía biliar	Fibrosis de papila	Esfinterotomía de precorte	No	No
8	90	M	Colangitis	Colangiocarcinoma	Prótesis	No	Sí (metálica)
9	87	V	Fístula biliar posquirúrgica	Fuga biliar	Prótesis	No	Sí (plástica)
10	86	V	Colangitis	Coledocolitiasis	Esfinterotomía Dilatación con balón	No	Sí (plástica)
11	84	V	Colangitis	Fístula coledoco-duodenal	Esfinterotomía	No	No
12	88	M	Coledocolitiasis	Coledocolitiasis	Dilatación con balón	No	No
13	61	M	Coledocolitiasis	Coledocolitiasis	Esfinterotomía	No	Sí (plástica)

Los efectos adversos a los contrastes yodados en CPRE se derivan principalmente de su potencial absorción sistémica. Esta absorción, a pesar de estar claramente demostrada¹⁻⁶, es difícil de cuantificar con precisión, ya que depende de

múltiples factores, como el tipo de compuesto utilizado, la cantidad de contraste introducida, la presión a la que se inyecta, el conducto que se opacifica, etc.¹⁵. Por estos motivos, no es posible predecir qué pacientes van a presentar una absorción sistémica significativa y en qué medida esto puede desencadenar una reacción adversa.

Un estudio prospectivo que evaluaba la incidencia de reacciones adversas en CPRE describió un muy bajo riesgo de presentar este tipo de reacciones¹⁶, sin embargo, el riesgo existe, y en la práctica clínica habitual la profilaxis es una práctica muy extendida. La Asociación Americana para Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) en su documento sobre los contrastes radiológicos usados en CPRE señala que no existen suficientes datos que apoyen una pauta de profilaxis concreta en este contexto¹⁵. El riesgo de que se presenten reacciones adversas graves justifica en nuestra opinión la búsqueda de alternativas eficaces y seguras para pacientes de alto riesgo.

La premedicación con antihistamínicos y corticoides es la opción actualmente más extendida a pesar de que no disponemos de estudios controlados que demuestren su eficacia, y de que existen 2 situaciones en las que no son útiles, en su uso en procedimientos urgentes, ya que su administración inmediatamente antes del procedimiento no es eficaz¹⁷, y no evitan las reacciones no basadas en mecanismos de hipersensibilidad, como la tirotoxicosis en pacientes con enfermedad tiroidea no controlada.

Las otras alternativas propuestas hasta la fecha son el uso de la colangiografía con insuflación de aire o la colangioscopia directa¹⁵, si bien la calidad de imágenes obtenida

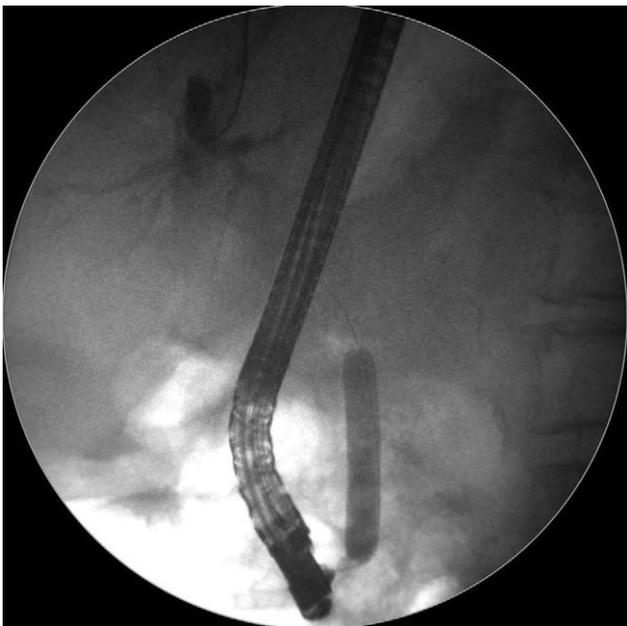


Figura 4 Dilatación de la papila tras esfinterotomía, el balón se rellenó con gadobutrol para mejor visualización.

contrastando con aire los conductos biliares es muy pobre y los colangioscopios no están disponibles en todos los hospitales.

Los contrastes basados en gadolinio se usan ampliamente en resonancia magnética, y su utilidad como alternativa a los contrastes yodados ha sido descrita en varias técnicas como la angiografía¹⁸, la urografía¹⁹ o la colangiografía intraoperatoria²⁰. Las reacciones alérgicas a este tipo de contrastes ocurren en menos del 1% de los pacientes en uso intravenoso y no tienen reacciones cruzadas con los contrastes yodados. Específicamente con el gadobutrol han sido descritas reacciones de hipersensibilidad en menos de un 1%.

Además no afectan a la función renal, por lo que pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal, y aunque está descrita la aparición de fibrosis sistémica nefrogénica tras la administración de contrastes de gadolinio, el gadobutrol específicamente ha sido calificado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMHP) de la Agencia Europea del Medicamento como de riesgo bajo, no contraindicando su uso ni siquiera en la insuficiencia renal grave.

La utilización de gadolinio en CPRE ha sido descrita ocasionalmente, siendo la primera comunicación la realizada por Dorta et al. en 1997¹², en 7 pacientes, utilizando gadoterato de meglumina, y describiendo una imagen pobre, consiguiendo la visualización de los conductos intrahepáticos periféricos en menos del 50% de los pacientes (3 de 7). En este estudio, la CPRE se utiliza únicamente con fines diagnósticos.

Posteriormente existe un caso publicado en 2005 por Maluf-Filho¹³, con gadopentetato de dimeglumina en un paciente con coledocolitiasis, resuelta durante el procedimiento. En 2009 Lawrence y Cotton publicaron una serie de 5 pacientes utilizando gadodiamida, en CPRE tanto diagnóstica como terapéutica, siendo la primera serie de este tipo publicada¹⁴.

En nuestra serie, el uso de gadobutrol como contraste ha permitido la realización del procedimiento en todos los casos, con una buena visualización del árbol biliar, tanto extrahepático como intrahepático, y no suponiendo una limitación para la realización de terapéutica. Las diferencias en la calidad de imagen descrita en las distintas publicaciones probablemente esté relacionada con la diferente composición química de los compuestos usados, en el estudio de Dorta et al.¹² el gadoterato de meglumina contiene 78,6 mg de gadolinio por mililitro de compuesto mientras que el gadobutrol contiene 157,25 mg/ml.

La cantidad de contraste utilizada en el procedimiento es similar a la utilizada habitualmente con los contrastes yodados, y la diferencia en la viscosidad del compuesto 4,96 mPas respecto al que utilizamos habitualmente 3 mPas (Iohexol 300 mg/ml diluido 1:1) no supuso ninguna dificultad a la inyección a través de los catéteres.

La pancreatografía fue necesaria únicamente en uno de los casos, por lo que es difícil sacar conclusiones acerca de su utilidad en este contexto, si bien en este paciente se pudo visualizar adecuadamente el conducto pancreático.

El coste del gadobutrol es sensiblemente superior al de los contrastes yodados, sin embargo, creemos que su uso en pacientes seleccionados está justificado, ya que se evita el coste de la premedicación, el tratamiento en caso de producirse una reacción y se pueden evitar demoras innecesarias

del procedimiento. Además, su utilidad en condiciones de urgencia, en las que la profilaxis no es efectiva, supone una ventaja que justifica en nuestra opinión el coste en este tipo de pacientes.

La monitorización de los pacientes tras la administración del gadobutrol, dada la baja incidencia de efectos adversos y la naturaleza de éstos, puede ser la habitual en la CPRE, aunque es conveniente tener en cuenta que la experiencia en el uso de este compuesto por vía endoscópica es todavía escasa.

La principal limitación de nuestra serie es el bajo número de pacientes incluidos, sin embargo constituye, en nuestro conocimiento, la serie más amplia publicada hasta la fecha, y en este contexto constituyen un número apreciable. La inclusión únicamente de pacientes con una reacción adversa relevante y bien documentada limita asimismo el número final de pacientes.

Conclusión

La utilización de gadolinio como medio de contraste alternativo para pacientes con antecedentes de reacciones adversas a contrastes yodados es, en nuestra experiencia, una alternativa segura y eficaz, que evita el riesgo de reacciones alérgicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sahel J, Sarles H. Endoscopic pancreatography and urograms. *Gastro-enterology*. 1976;71:1109.
2. Sable RA, Rosenthal WS, Siegel J, Ho R, Jankowski RH. Absorption of contrast medium during ERCP. *Dig Dis Sci*. 1983;28:801-6.
3. Roszler MH, Campbell WL. Post-ERCP pancreatitis: association with urographic visualization during ERCP. *Radiology*. 1985;157:595-8.
4. Ladas SD, Rokkas T, Kaskarelis J, Hatzioannou J, Raptis S. Absorption of iodized contrast media during ERCP. *Gastrointest Endosc*. 1986;32:376.
5. Hopper KD, Wegert SJ, Hallgren SE. Renal excretion of endoscopic retrograde cholangiopancreatography injected contrast: a common phenomenon. *Invest Radiol*. 1989;24:394-6.
6. Mann K, Rendl J, Busley R, Saller B, Seybold S, Hoermann R, et al. Systemic iodine absorption during endoscopic application of radiographic contrast agents for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Endocrinol*. 1994;130:498-501.
7. Moreira VF, Meroño E, Larraona JL, Gonzalez JA, Simon MA, Fernandez C, et al. ERCP and allergic reactions to iodized contrast media. *Gastrointest Endosc*. 1985;31:293.
8. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a study of 10,000 cases. *Gastroenterology*. 1976;70:314-20.
9. Lorenz R. Allergic reaction to contrast medium after endoscopic retrograde pancreatography. *Endoscopy*. 1990;22:196.
10. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. *ACR manual on Contrast Media v7* American College of Radiology. 2010. ISBN: 978-1-55903-050-2.
11. Tramèr MR, von Elm E, Loubeyere P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ*. 2006;333:675.

12. Dorta G, Uske A, Blum AL. Meglumine gadoterate: a new safe radiocontrast medium for endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *Digestion*. 1997;58:289-92.
13. Maluf-Filho F, Rocha MS, Sakai P. Use of a neutral gadolinium chelate as a contrast medium for ERCP: case report. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:917-8.
14. Lawrence C, Cotton PB. Gadolinium as an alternative contrast agent for therapeutic ERCP in the iodine-allergic patient. *Endoscopy*. 2009;41:564-7.
15. Mishkin D, Carpenter S, Croffie J, Chuttani R, DiSario J, Hussain N, et al., Technology Assessment Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE technology status evaluation report: radiographic contrast media used in ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:480-4.
16. Draganov PV, Forsmark CE. Prospective evaluation of adverse reactions to iodine-containing contrast media after ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:1098-101.
17. Lasser EC, Berry CC, Talner LB, Santini LC, Lang EK, Gerber FH, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Eng J Med*. 1987;317:845-9.
18. Spinosa DJ, Kaufmann JA, Hartwell GD. Gadolinium chelates in angiography and interventional radiology: a useful alternative to iodinated contrast media for angiography. *Radiology*. 2002;223:319-25.
19. Spinosa DJ, Angle JF, Hagspiel KD, Hartwell GD, Jenkins AD, Matsumoto AH. Interventional urologic procedures performed using gadodiamide as an alternative to iodinated contrast material. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2000;23:72-5.
20. Massey JC, Gokhale JA, Kay CL, Griffith JP. A case of common bile duct stones, failed ERCP and sensitivity to iodine contrast media: what contrast media should we use for an on-table cholangiogram? *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90:615.