

**Mediile de contrast
iodat și paramagnetic
utilizate în practica radiologică**

**Radu Baz
Cristina Deacu**

Cuprins

I. Substanțele de contrast	3
<i>Agenți de contrast iodati utilizați în radiologia clasica si interventionala, angiografie si computer tomografie</i>	3
<i>Agenți de contrast utilizați în imagistica prin rezonanță magnetică</i>	6
II. Reacțiile adverse	7
<i>Reacțiile adverse acute</i>	8
<i>Reacțiile adverse tardive</i>	13
III. Cazuri particulare	14
<i>Tiroida</i>	14
<i>Diabet zaharat</i>	17
<i>Insuficiența renală</i>	20
<i>Fibroza nefrogenică sistemică</i>	22
<i>Administrarea la copii</i>	24
<i>Interacțiuni medicamentoase</i>	26
<i>Extravazarea</i>	29
<i>Tumori ce produc catecolamine (feocromocitomul și paragangliomul)</i>	33
<i>Sarcina și lactația</i>	32
IV. Bibliografie.....	31
V. Anexa.....	33

I. Substanțele de contrast

Agenții de contrast administrați intravascular sunt utilizați curent în radiologia convențională și intervențională, în angiografia Seldinger, computer tomografie (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) pentru a intensifica diferențele dintre diferite structuri tisulare în imagini și pentru a le caracteriza cât mai bine morfo-funcțional. Produsul de contrast ideal este acela care ajunge la o concentrație maximă în țesut fără a produce efecte adverse, dar acest deziderat nu a fost încă atins, astfel încât toate substanțele de contrast au efecte adverse.

Agenți de contrast iodati utilizați în radiologia conventionala si interventionala, in angiografia clasica si computer tomografie

Aceștia sunt substanțe hidrosolubile, pe baza de iod, care difuzează prin spațiul extracelular. De asemenea, ei pot fi administrați direct în cavități, ca de exemplu în tractul gastrointestinal sau urinar. Toți acești agenți au la baza nucleul benzenic, la care sunt atașați trei atomi de iod. Monomerii conțin un nucleu benzenic cu 3 atomi de iod, iar dimerii conțin doi nuclei benzenici.

Prođușii de contrast iodați (PCI) pot fi împărțiți în doua grupuri: ionici și non-ionici, clasificare bazată pe solubilitatea lor. Apa este polarizată cu poli pozitivi în jurul atomilor de hidrogen și poli negativi în jurul celor de oxigen. Agenții de contrast ionici sunt hidrosolubili pentru că ei disociază în ioni negativi și pozitivi, atrăgând astfel polii negativi și pozitivi ai apei. Agenții de contrast non-ionici nu disociază, dar sunt hidrosolubili datorită grupurilor lor OH polare. Polii electrici din produșii de contrast (grupurile OH) sunt atrași de polii electrici din moleculele de apă.

Osmolaritatea agenților de contrast afectează incidența efectelor adverse, în special peste 800 $\mu\text{osm/kg}$. Inițial, primii PCI aveau osmolaritatea foarte crescută (1500-2000 mosm/kg), iar treptat au apărut agenții cu osmolaritate scăzută. PCI pot fi clasificați în agenți cu osmolaritate crescută, scăzută sau izoosmolari. Osmolaritatea unui agent este dată de raportul contrast/agent, care este calculat împărțind numărul de atomi de iod din soluție la numărul de particule din soluție. Agenții cu osmolaritate crescută au mai multe particule per atomi de iod, deci au rapoarte contrast/agent mai scăzute. În acest fel, monomerii ionici au un raport de 1.5 (3 atomi de iod pe 2 particule în soluție), monomerii non-ionici și dimerii ionici au un raport de 3 (3 atomi de iod pe particula din soluție), iar dimerii non-ionici au un raport de 6 (6 atomi de iod pe particula din soluție). Dimerii non-ionici sunt izoosmolari cu sângele (300 mosm/kg) la orice concentrație.

Vâscozitatea este în funcție de concentrația soluției, forma moleculară și interacțiunile slabe dintre contrast și moleculele de apă, incluzând asocierea dintre moleculele agentului de contrast. Trecerea de la agenții ionici la cei non-ionici a crescut vâscozitatea, scăzând osmolaritatea și toxicitatea. Există diferențe semnificative între vâscozitatea diferiților agenți de contrast care există pe piață, dimerii fiind cei mai vâscoși. Temperatura este un factor care are o mare influență asupra vâscozității, iar aceasta poate fi marcat redusă dacă agentul de contrast este încălzit la temperatura corpului înainte de injecție. De asemenea, există studii care arată că administrarea contrastului non-ionic la temperatura corpului reduce apariția reacțiilor adverse renale (Davenport et al. 2012).

Agent de contrast	Denumire comercială	Structură	Încărcare	Clasa	Maximum de g-Iod/ml
Iopamidol	Iopamiro, Iopamigita, Scanlux	Monomer	Non-ionic	MCOS	370
Iohexol	Omnipaque	Monomer	Non-ionic	MCOS	350
Iomeprol	Iomeron	Monomer	Non-ionic	MCOS	400
Ioversol	Optiray	Monomer	Non-ionic	MCOS	350
Iopromid	Ultravist	Monomer	Non-ionic	MCOS	370
Iodixanol	Visipaque	Dimer	Non-ionic	MCIO	320

MCOC = mediu de contrast cu osmolaritate crescută

MCOS = mediu de contrast cu osmolaritate scăzută

MCIO = mediu de contrast izo-osmolar

În ceea ce privește farmacocinetica produșilor de contrast iodați, aceștia nu trec bariera hemato-encefalică sănătoasă, dar traversează placentă și trec în lapte în cantitate mică. Dacă funcția renală este bună, timpul lor de înjumătățire prin eliminare renală este de o oră și jumătate și sunt eliminați în totalitate în 24 de ore. Calea urinară este principala cale de eliminare a PCI. Căile accesorii includ: calea biliară <1%, salivară, sudorală și lacrimală.

După injecția intravasculară are loc faza vasculară (angiografică), ce durează câteva secunde. În faza interstițială se produce difuzia din sectorul plasmatic în cel extracelular. Timpul capilar durează în jur de un minut și conduce la egalizarea concentrațiilor plasmatică și interstițială. În acest timp se face interpretarea de bază în ceea ce privește diferențierea interstițiului normal de cel patologic pe baza modificărilor volumului de difuzie și permeabilității capilare. Trecerea din sectorul plasmatic în sectorul colector se produce în faza urografică, de eliminare renală.

Agenți de contrast utilizați în imagistica prin rezonanță magnetică

Aceștia conțin un melanj paramagnetic sau superparamagnetic ce afectează proprietățile semnalului RM al țesuturilor înconjurătoare. Sunt folosiți pentru a crește contrastul, a caracteriza leziuni și a evalua perfuzia și anormalitățile legate de flux. Ei pot de asemenea aduce informații morfologice și funcționale. Agenții de contrast paramagnetici produc în general contrast pozitiv ce reduc timpii de relaxare T1 și T2 și cresc intensitatea semnalului T1. Majoritatea au ca și constituent activ gadolinium, un metal din seria lantanidelor, care are un moment magnetic crescut și un timp de relaxare relativ lung. Alt ion paramagnetic este manganul, care are aceleași proprietăți ca și gadoliniul, dar, spre deosebire de acesta, se găsește în mod natural în organism. Este unul dintre cele mai puțin toxice metale și este excretat de sistemul hepatobiliar. Agenții ce conțin mangan nu se mai comercializează.

Agenții supermagnetici sunt agenți de relaxare T2 puternici, ceea ce produce pierderea semnalului în secvențele T2 și T2*. De asemenea, ei au efect T1, care este însă mai slab decât efectul în T2. Nici agenții supermagnetici nu se mai comercializează. Fierul a fost folosit ca ion activ în mulți agenți. El era metabolizat de macrofage.

Agenții pe baza de gadolinium

În toți agenții paramagnetici care sunt injectați intravascular, ionul de gadolinium este legat la un ligand într-un chelat pentru a minimiza toxicitatea sa. Gadoliniul este un metal greu, care în forma sa liberă este foarte toxic și poate cauza necroza ficatului, modificări hematologice, etc. O ființă umană nu ar supraviețui la 0,1 mmol/kg gadolinium gratuit injectat în circulație.

Agenți de contrast care conțin gadolinium pot fi împărțiți în două categorii: chelați nespecifici extracelulari de gadolinium și agenți de mare relaxivitate/agenți organ-specifici/agenți legați de proteine. Chelații de gadolinium extracelulari nespecifici nu se leagă de proteine și sunt excretați doar prin rinichi, în timp ce agenții de mare relaxivitate se leagă de proteine și sunt eliminați în proporție variabilă fie prin bilă, fie prin rinichi.

Sapte substanțe de contrast pe bază de gadolinium sunt în prezent în comerț.

Nume	Denumire comercială	Specificitate de organ	Extracelular	Excreție hepato-biliara	Legare de proteine
Gadodiamidum	Omniscan	Nu	Da	Nu	Nu
Gadoversetamidum	Optimark	Nu	Da	Nu	Nu
Gadopentetat dimeglumina	Magnevist, Magnegita, Magnetolux	Nu	Da	Nu	Nu

Gadobenat dimeglumina	Multihance	Da (ficat)	Majoritar	Da (1-4%)	Da (4%)
Gadoxetat disodiu	Primovist	Da (ficat)	Nu	Da (42-51%)	Da (10%)
Gadobutrol	Gadovist	Nu	Da	Nu	Nu
Gadoterat meglumina	Dotarem	Nu	Da	Nu	Nu

Agenții pe bază de gadolinium sunt, de asemenea, clasificați după structura chimică a ligandului la care este legat gadoliniul. Liganzii sunt fie liniari sau ciclici, și pot fi ionici, cei care au o sarcină în soluție, sau neionici. Osmolaritatea lor variază între 600 și 2.000 $\mu\text{Osmol/kg}$. Spre deosebire de substanțele de contrast pe bază de iod, agenții pe bază de gadolinium cu osmolalitate mare nu provoacă mai multe reacții adverse non-renale acute și disconfort decât agenții cu osmolalitate scăzută. Aceasta este, probabil, deoarece cantitățile de agenți pe bază de gadolinium utilizați pentru examinările prin RM sunt semnificativ mai mici decât cele de PCI folosite în examinările pe baza de raze X.

Stabilitatea substanțelor de contrast pe bază de gadolinium depinde de cinetică, termodinamică și stabilitatea condiționată. Deși acești parametri nu se leagă de structura moleculară, agenții cu liganzi ciclici, în care gadoliniul este prins într-o cavitare preorganizată, sunt mai stabili decât cei cu liganzi liniari.

Relaxivitatea (r_1) agenților extracelulari pe bază de gadolinium este aproape identică la 1,5 și 3T, din moment ce schimbarea intensității câmpului nu afectează relaxivitatea. Legarea de proteinele plasmatică crește relaxivitatea agenților pe bază de gadolinium, în special la 1.5T.

Contrastul extracelular nespecific pe bază de gadolinium este administrat prin injecție în bolus și biodistribuția acestuia și farmacocinetica sunt similare cu cele ale PCI. Substanțe de contrast pe bază de gadolinium cu înaltă relaxivitate se comportă similar cu agenții nespecifici extracelulari imediat după injecția intravasculară. Cu toate acestea, din cauza legării de proteine și excreției biliare, farmacocinetica diferă și faza de absorbție tardivă la nivelul ficatului poate fi utilizată în interpretare.

Dintre agenții de mare relaxivitate disponibili, gadobenatul este folosit în principal ca agent extracelular, gadofosvesetolul a fost conceput special pentru angiografia RM, și gadoxetatul, care are cea mai mare excreție biliară, este în principal folosit în imagistica hepatică.

În ceea ce privește farmacocinetica chelaților de gadolinium, aceștia nu sunt metabolizați, iar la pacientul cu funcție renală normală, 98% din doza administrată este eliminată prin urină sub formă neschimbată în primele 24 de ore.

II. Reacțiile adverse

Pot fi acute sau tardive. Cele acute, reprezintă reacțiile ce pot apărea în prima ora de la injectarea mediului de contrast (1), iar cele tardive sunt reacțiile ce apar între o ora și o săptămâna de la injectare.

Reacțiile adverse acute

a. Clasificare

Severitate	Simptome
Ușoare	Greață, amețeală
	Urticarie localizată
	Eritem
Moderate	Vomă severă
	Urticarie generalizată
	Bronhospasm (tuse, dispnee, sibilante)
	Edem facial/laringian
Severe	Reacție vasovagală
	Șoc hipotensiv
	Stop respirator
	Stop cardiac
	Convulsii

b. Factorii de risc, pretestarea si premedicatia

Pentru pacienții ce urmează să efectueze o investigație CT sau IRM cu substanță de contrast trebuie să ne asigurăm de următoarele aspecte:

- administrarea substanței de contrast este adecvată indicației și stării pacientului;
- minimizarea potențialelor reacții adverse;
- existența unei truse de urgență pentru tratarea unei eventuale reacții alergice.

Trebuie să avem în vedere ca o reacție severă, amenințatoare de viață, poate să apară indiferent dacă pacientul prezintă sau nu factori de risc și indiferent de substanța de contrast folosită.

Istoricul pacientilor ne poate sugera contraindicația administrării unei anumite substanțe de contrast sau poate releva anumiți factori de risc care pot crește potentialul reacțiilor adverse.

Factorii de risc pot fi în legătură cu:

a. *pacientul*, dacă are în antecedente:

- **alergii**: o reacție anterioară la un agent de contrast crește riscul reapariției acesteia de 5 ori; reacțiile alergice la alimente s-au dovedit a nu fi un factor de risc; reprezintă un factor de risc polialergiile ce au necesitat tratament medical și socul anafilactic la un singur medicament.

- **astm necontrolat**;

- **insuficiența renală** (vezi capitolul despre Insuficiența renală și Fibroza nefrogenică sistemică);

- **statusul cardiac**: la acești pacienți trebuie limitat volumul și osmolaritatea substantelor de contrast;

b. *substanța de contrast*: riscul de producere al reacțiilor este mai crescut în cazul agenților ionici, cu osmolaritate crescută și la cei administrați la o temperatură mai scăzută decât cea a corpului.

Pretestarea

S-a dovedit ca testarea intradermică preliminară administrării substanței de contrast nu este predictivă pentru reacțiile adverse și poate fi, ea însăși, periculoasă, astfel încat nu este recomandată (3,4,5).

Reducerea riscului:

a. pentru pacienții ce prezintă deja un factor de risc:

- utilizarea unei metode de investigație ce nu necesită substanță de contrast iodată;

- folosirea unui compus de baza de iod, altul decât cel utilizat anterior;

- premedicația:

- prednison 50mg p.o. la 13, 7 și 1 oră înaintea examinării + antihistaminic antiH1 p.o. cu 1 oră înaintea examinării;

sau:

- medrol (metilprednisolon) câte 32mg p.o. 12 și 2 ore înainte examinării +/- antihistaminic antiH1 p.o. cu 1 oră înainte examinării;

sau:

- Solu-Medrol (succinat sodic de metilprednisolon) 40 mg i.v. sau Solu-Cortef (succinat sodic de hidrocortizon) 200 mg i.v. la fiecare 4 ore până la momentul examinării + antihistaminic antiH1 p.o. cu 1 oră înainte examinării.

N.B.

- eficacitatea maximă a steroizilor administrați i.v. este maximă la 4-6 ore înainte administrării contrastului!

- premedicația scade riscul, dar reacțiile adverse se pot produce indiferent de profilaxie (6).

b. pentru toți pacienții:

- folosirea unui mediu de contrast non-ionic;

- supravegherea pacientului în departamentul de radiologie încă 30 de minute după injectarea substanței de contrast;

- sala de examinare echipată cu instrumentar și medicație de urgență.

N.B. Pentru administrarea extravasculară a substanței de contrast se vor lua aceleași măsuri de precauție în cazul în care există posibilitatea absorbției sau trecerii în circulației a substanței.

c. Tratament

Medicamente și instrumentar ce trebuie să existe în camera de examinare:

Barem medicamentos:	Logistica:
Adrenalina 1mg/1 ml (1:1000, 1 ml pentru injectarea s.c./i.m)	Batista, pipa Guedel, masca, sonde IOT
Lidocaina (Xilina) 10 mg/ml	Seringi, ace
Atropina 1 mg/ml	Leucoplast
Dopamina 5 mg/ml	Balon, burduf cu valva unidirecțională
Aspirina 325 mg	Stetoscop
Corticoizi (Hemisuccinat de hidrocortizon 100 mg/ 2ml; Solumedrol 500 mg/7,8 ml)	Perfuzii (truse, flexule, catetere, garou, tampon, alcool)
Antihistaminice blocante H1 (Claritine 10mg, Aerius 2,5 mg, Tavegil 1mg)	Laringoscop
Nitroglicerina 0,5 mg	Defibrilator
Antiemetice (Osetron 4mg/2ml, Metoclopramid 5mg/ml)	Oxigenator
Bronhodilatator (Miofilin 24 mg/ml)	Puls oximetru
Bronholic în aerosoli (Ventolin 100)	Tensiometru
Beta 2-mimetic în aerosoli (Berotec 10 ml)	Stetoscop
Anticonvulsivant (diazepam 5mg/ml)	Monitor de funcții vitale
Soluție Ringer, ser fiziologic 500 ml	Aspirator

Clasificarea Ring și Messmer a reacțiilor alergice de tip imediat

Grad	Simptome
I	Manifestări cutaneo-mucoase prurit, eritem, urticarie cu sau fără angioedem
II	Atingere multiviscerală moderată Semne cutaneo-mucoase +/- hTA +/- tahicardie +/- tuse, dispnee +/- semne digestive
III	Atingere multiviscerală gravă (șoc anafilactic) Colaps cardio-vascular, tahicardie sau bradicardie +/- tulburări de ritm cardiac +/- bronhospasm +/- semne digestive Semnele cutaneo-mucoase pot fi absente sau să apară doar în momentul restaurării hemodinamice.
IV	Stop cardiac

Tratamentul de primă linie al reacțiilor adverse acute

Greață/vărsături:

- tranzitor: tratament suportiv;
- sever: medicație antiemetică – ondansetron (Osetron) 4 mg i.v..

Gradul I = prurit, eritem generalizat, urticarie localizată sau generalizată, angioedem

- ⇒ Prurit – anti-H1 per os: desloratadina (Aerius) 5 mg, clemastin (Tavegyl) 1 mg, loratadina (Claritine) 10 mg;
- ⇒ Urticarie sau angioedem – corticoizi: hidrocortizon 200 mg i.v. administrat pe parcursul a 2 minutesau metilprednisolon (Solu-Metrol) 40 mg i.v. administrat pe parcursul a 2 minute.

Gradul II

- manifestări cutaneo-mucoase
- semne cardio-vasculare: hipotensiune arteriala (TA <30%), tahicardie sinusală (FC >30%)
- semne respiratorii: tuse, dispnee, tahipnee
 - ⇒ Apel echipa de resuscitare
 - ⇒ Oxigen pe mască (6-10 l/min)
 - ⇒ Ridicarea membrelor inferioare
 - ⇒ Expansiune volemică (cristaloide)

- ⇒ Criza de astm izolată: Ventolin, corticoizi inhalatori
- ⇒ +/- adrenalină – normotensiv - 0.1-0.3 ml (mg) i.m. la adulți, 50% din doza la copiii între 6-12 ani și 25% din doza la copiii sub 6 ani, cu repetare la nevoie; se folosesc doze mai mici la adulții cu boala coronariană sau vârstnici.
 - hipotensiv - 1:1,000, 0.5 ml (0.5 mg) i.m., la copiii între 6-12 ani 0.3 ml (mg) i.m., iar la copiii sub 6 ani 0.15 ml (mg) i.m.

Gradul III = colaps cardiovascular +/- tahicardie sinusală +/- semne cutaneo-mucoase +/- bronhospasm

- ⇒ Apel echipă resuscitare +++
- ⇒ Oxigen pe mască (6-10 l/min)
- ⇒ Ridicare membre inferioare
- ⇒ Adrenalină 0.1-0.2 mg i.v., la 1-2 minute
- ⇒ Expansiune volemică 30-50 ml/kgcorp
- ⇒ Bradicardie sinusală => atropina – adulți: 0.6-1 mg i.v., repetată dacă este necesar după 3-5 minute, până la 3 mg total (0.04 mg/kgc); copii 0.02 mg/kgc i.v. (maxim 0.6 mg per doza), repetat la nevoie până la 2 mg total; și expansiune volemică (coloide - Voluven).

Titrarea și diluția adrenalinei

- 1 fiolă de adrenalină de 1 mg/1 ml se completează cu NaCl 0.9% (9 ml) într-o seringă de 10 ml (soluție de 0.1 mg/ml) ;

- se aruncă 9 ml, se păstrează 1 ml și se completează iar până la 10 ml cu NaCl 0.9% (soluție de 0.01 mg/ml) ;

- etichetarea seringilor și instruirea medicilor și tehnicienilor ;

- administrarea de 1 mg de adrenalină i.v poate declanșa:

- puseu hipertensiv
- criză convulsivă
- AVC
- tulburări de ritm ventricular (TV sau FV)
- ischemie miocardică
- sindrom Tako-Tsubo

Gradul IV = stop cardiac

- ⇒ Apel echipă resuscitare +++
- ⇒ Ridicare membre inferioare
- ⇒ adrenaline (1 mg i.v) la fiecare 1-2 minute

- ⇒ 5 mg după a 2-a injecție
- ⇒ Expansiune volemică
- ⇒ 30 compresii cu 2 insuflații

Rezumat adrenalină

Grad I FĂRĂ adrenalină

Grad II ± adrenalină i.v.: 0.01-0.02 mg sau 0.1-0.3 mg i.m.

Grad III adrenalină i.v.: 0.1-0.2 mg, cu repetare la nevoie

Grad IV adrenalină i.v.: 1 mg repetat la 1-2 min, apoi 5 mg începând cu a 3-a doză

Astmul nu este un factor de risc de reacție alergică, dar trebuie să fie controlat înainte de injecția substanței de contrast!

Reacțiile adverse tardive

Reprezintă reacțiile care au loc de la 1 ora până la 1 săptămână după injecția produsilor de contrast.

Manifestări

Apar reacții cutanate asemănătoare cu erupțiile induse de medicamente. De obicei apar maculopapule, eritem, edem și prurit. Majoritatea reacțiilor cutanate sunt ușoare spre moderate și autolimitate.

O varietate de simptome tardive (ex. greață, vărsături, cefalee, dureri musculare, febră) au fost descrise ca urmare a administrării produsilor de contrast, dar multe din ele s-au dovedit a nu fi în legătura cu aceștia.

Factori de risc pentru apariția reacțiilor cutanate

- Reacție tardivă la producția de contrast preexistentă
- Tratamentul cu interleukină 2
- Folosirea dimerilor non-ionici

Tratament

Asemănător cu cel pentru reacțiile post-medicaționale (ex. antihistaminice, corticoizi local).

Recomandări

Pacienții care au avut anterior reacții la substanța de contrast sau care iau tratament cu IL2 ar trebui să fie înștiințați că sunt posibile reacții cutanate tardive și să se adreseze medicului dacă se întâmplă acestea.

Testele intradermice cu citire tardivă ar putea fi utile pentru a confirma reacțiile cutanate la agentul de contrast.

Pentru a reduce riscul de reacții repetate, ar trebui utilizați agenți de contrast decât cei la care pacientul a prezentat reacții adverse.

Profilaxia medicațională nu este recomandată în general.

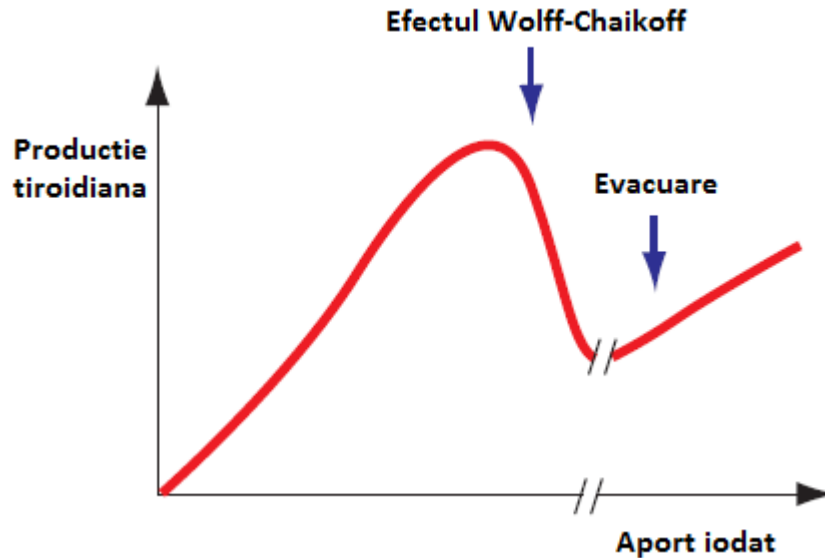
Cazuri particulare

Tiroida

Generalități

Iodul liber sub formă de ioduri (I) penetrează în glanda tiroidă și modifică metabolismul tiroidian cu anumite consecințe posibile la adult, copil și nou-născut.

Prođușii de contrast iodați hidrosolubili folosiți actual, conțin o concentrație de ioduri libere inferioare a 50 micrograme/ml la momentul de fabricație. Această concentrație poate crește odată cu durata stocării produsului de contrast (7). Cantitatea de ioduri primită în timpul injecției produsului de contrast poate reprezenta până la 50 de ori aportul zilnic recomandat care este de 150 micrograme pe zi. În prezența unor cantități crescute de iod, producția tiroidiană crește până la un maximum, apoi se reduce din cauza unui blocaj de organificare al iodurilor (efectul Wolff-Chaikoff) și crește din nou după câteva zile prin evacuare (8, 9).



La anumite persoane, în special în caz de anomalie minoră a biosintezei hormonale, tiroidita autoimună, nu mai există creșterea ulterioară după blocajul de organificare. Astfel, survine o hipotiroidie, câteodată discretă (creșterea izolată a TSH) sau francă (scăderea T4 liber, creșterea TSH) cu durată variabilă (10).

Invers, excesul de ioduri, poate determina hipertiroidia:

- Fie funcțională, când parenchimul tiroidian este remaniat de noduli funcționali a căror activitate crește din cauza disponibilității crescute a iodului.
- Fie toxică, pe o glanda sănătoasă sau patologică, când excesul de iod este susceptibil să determine o dilacerare a structurii veziculare, eliberând conținutul hormonal în circulație (tiroidita iodată) (11).

La copii

Riscul este cel de hipotiroidie (consecințele carenței hormonale sunt vătămătoare mai ales la nou-născut și sugar, întrucât hormonii tiroidieni sunt puternic implicați în creșterea staturală și intelectuală).

Copiii cu risc crescute:

- Nou-născuții prematuri (înainte de 37 de săptămâni), mai ales dacă au greutate mică la naștere (12, 13), chiar după o doză minimă (0.3 ml de produs de contrast (14)).
- Nou-născuții a căror mama a primit o doză de produs de contrast iodat în timpul sarcinii (15). Depistarea neonatală sistematică permite identificarea eventualelor hipotiroidii.

- Sugar (29 zile până la 2 ani) polimalformat, la care injecția unei cantități importante de produs de contrast iodat pentru explorarea unei cardiopatii riscă dezechilibrarea unui metabolism tiroidian precar (16).

La adulți

Hipertiroidia favorizează apariția tulburărilor de ritm cardiac sau incidentele coronariene.

Adulții cu risc de hipertiroidie:

- Hipertiroidie actuală, netratată.
- Antecedente de hipertiroidie (în special boala Basedow).
- Gușă multinodulară, în special în situații cu carență iodată, la bolnavii în vârstă (17).

Adulții cu risc de hipotiroidie:

- Pacienții cu tiropatie autoimună nesubstituită prin hormoni tiroidieni.

Recomandări și conduită practică

Copii

La nou-născutul prematur sau subponderal, injecția produsului de contrast iodat ar trebui să fie discutată și poate fi propusă o examinare imagistică alternativă. În cazul în care indicația de injecție se menține, se recomandă să utilizați cea mai mică doză eficace posibilă, apoi să se controleze funcția tiroidiană în săptămâna următoare. Se realizează dozajul tireotropinei (TSH) completat numai în caz de anomalie cu tiroxină liberă (FT4). Se va trata hipotiroidia persistentă.

În unitatea de neonatologie sau de terapie intensivă, cel mai bine este să se recurgă la utilizarea unui cateter radioopac pentru a preveni injecția produsului de contrast iodat pentru a controla poziția cateterului (12, 13, 14).

Adulți

Pacientul care beneficiază în curând de o scintigrafie tiroidiană sau tratament cu iod radioactiv: se va începe cu scintigrafia sau cu injecția terapeutică cu iod radioactiv înainte de administrarea mediului de contrast iodat la computer tomograf. În mod implicit, se va întârzia scintigrafia sau injecția terapeutică de iod radioactiv cel puțin două luni după scanarea cu contrast iodat.

Pacientul hipotiroidian cu terapie de substituție: injectarea produsului de contrast iodat nu provoacă nici o problemă deosebită.

Contraindicația absolută la administrarea de produs de contrast iodat

Hipertiroidie netratată și neechilibrată (risc de agravare). În caz de situație de urgență, se recurge la altă metodă imagistică.

Contraindicații relative și precauții

La pacienții cu tiroidită autoimună, gușă nodulară, antecedente de boala Graves sau hipertiroidism legat de suprasarcină iodată, administrarea unui agent de contrast iodat este capabil să inducă fie hipotiroidism sau hipertiroidism. Acestea sunt de obicei, dar nu întotdeauna, tranzitorii, și se dovedesc a fi deosebit de dăunătoare la vârstnici sau cardiaci. Din capul locului, la acești pacienți, interesul utilizării substanței de contrast ar trebui să fie discutat (IRM cu injectarea de Gadolinium este o posibilă alternativă). Dacă se menține indicația, starea funcției tiroidiene trebuie evaluată înainte, apoi controlată între 3 zile și până la o săptămână după injectare sau chiar și după, dacă survin semne clinice de hipo- sau hipertiroidism. Măsurarea TSH este suficientă, completată cu FT4 numai în caz de TSH anormal.

Nu există contra-indicație la utilizarea unui agent de contrast cu iod când subiectul este tratat cu medicamente antitiroidiene care blochează ciclul de utilizare al iodului. Nu se va lua în considerare nicio pregătire specifică sau monitorizare ulterioară.

În cazul în care riscul de hipertiroidism este important la un subiect fragil (vârsta, probleme cardiace), medicul endocrinolog poate prescrie perclorat de potasiu ($KClO_4$ 1g pe zi oral) pentru a bloca preventiv pătrunderea intratiroidiană a iodului. Acesta ar putea recurge, de asemenea, la un antitiroidian de sinteză (18, 19).

Diabetul zaharat

Trei probleme apar la pacienții diabetici: vârstă în avansată, insuficiență renală și tratamentul în curs (insulină, antidiabetice orale, metformin):

- Tinerii sunt expuși la evenimente hipoglicemice.
- Insuficiența renală poate fi exacerbată prin injectarea de produs de contrast.

- Metforminul expune la riscul de acidoză lactică prin scăderea clearance-ului său renal în caz de nefropatie indusă de produșii de contrast iodați.

Recomandări generale

- Deținerea unui dozaj al creatininei plasmatice recente (mai puțin de 3 luni în absența unui eveniment intercurrent).
- Folosirea de produși cu osmolalitate scăzută.
- Hidratarea pacientului (a se vedea și capitolul despre insuficiența renală):
 - o Per os: 2 litri de apă bogată în sodiu și bicarbonați cu 24h înainte și 24h după injectarea produsului de contrast iodat (PCI).
 - o Parenteral: 100 ml/h soluție salină izotonă sau ser bicarbonat izoton cu 12h înainte și timp de 12h după injectarea PCI.

Pacienții tratați cu insulină

Terapia cu insulină nu trebuie oprită. Trebuie evitat postul. Cu toate acestea, în cazurile în care este indicat, o perfuzie cu glucoză este pusă până la reluarea alimentației și examinarea trebuie efectuată cel mai devreme posibil. Postul nu trebuie să depășească 6 ore.

Pacienții tratați cu derivați de metformin

Metforminul este cel mai utilizat antidiabetic oral. Principiul activ nu este metabolizat și este eliminat pe cale renală. Eliminarea este completă în 48h. Metforminul este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală. El poate fi cauza acidozei lactice prin acumularea produsului datorită unei insuficiențe renale induse de un PCI ce apare în termen de 48 ore de la injectare.

Dacă rata filtrării glomerulare (RFG) > **60 ml/min/1.73 m²** (IRC 1 și 2) - pacienții continuă să ia metformin normal.

RFG între **30–59 ml/min/1.73 m²** (IRC 3):

- Pacienții ce primesc contrast intravenos, cu RFG >45 ml/min/1.73 m² continuă să ia metformin normal.
- Pacienții ce primesc contrast intraarterial și cei care primesc contrast intravenos cu RFG între 30-44 ml/min/1.73 m², trebuie să oprească metforminul cu 48h înaintea examinării și să reia tratamentul după 48h, dacă funcția renală nu s-a deteriorat.

RFG <**30 ml/min/1.73 m²** (IRC 4 și 5) sau pacienți cu boli intercurrente ce afectează funcția hepatică sau hipoxia – metforminul este contraindicat și PCI trebuie să fie evitați.

Pacienții în urgență: metforminul trebuie să fie oprit în momentul administrării PCI. După examinare, pacientul trebuie monitorizat pentru semne de acidoză lactică. Metforminul poate fi reluat după 48h dacă RFG rămâne la aceeași valoare avută înaintea examinării cu contrast.

În cazul pacienților diabetici ce au în tratament metformin și trebuie să primească contrast pe bază de gadolinium, nu sunt necesare precauții speciale.

Pacienții tratați cu antidiabetice orale (altele decât metformin)

Tratamentul este conservat. În caz de insuficiență renală, vedeți capitolul referitor la aceasta.

Insuficiența renală

Insuficiența renală poate să apară în zilele următoare post-injectare de PCI, iar pacienții trebuie să fie informați asupra acestui risc.

Nefropatia indusă de PCI este definită de o creștere de peste 44 micromoli/l (0.5 mg/dl) și/sau mai mult de 25% din valoarea de bază a creatininemiei.

Apariția insuficienței renale induse este rară în absența factorilor de risc, dar poate afecta 20% din pacienții cu factori de risc. Este deci un factor de morbiditate și se traduce prin creșterea creatininemiei și scăderea clearance-ului creatininei în primele 72 de ore după injectarea PCI.

Factorii de risc pentru nefropatia indusă

Este necesar să se identifice pacienții cu factori de risc pentru a se lua măsurile necesare pentru a diminua importanța și consecințele insuficienței renale induse prin injectarea de PCI. Dacă sunt prezenți factorii de risc, ar trebui căutată o altă alternativă imagistică (ecografie, IRM cu gadolinium, etc).

Factorii de risc semnificativi ai pacienților sunt:

- **Insuficiența renală pre-existentă:** trebuie să fie luată în considerare atunci când clearance-ul creatininei este <60 ml/min și/sau atunci când creatinina serică > 106 micromoli/l (1.2 mg/dl) la bărbați și 80 micromoli/l (0.9 mg/dl) la femei.

Funcția renală poate fi evaluată în mod corespunzător în practica clinică prin calculul clearance-ului creatininei după formula lui Cockcroft și Gault:

Cl creat (ml/min) = 1.23 x (140-vârsta) x greutate / creatininemie (micromoli/l) la barbat

Cl creat (ml/min) = 1.04 x (140-vârsta) x greutate / creatininemie (micromoli/l) la femei

Când clearance-ul creatininei este < 30 ml/min și/sau atunci când creatinina serică este >200 de micromoli/l (2.26 mg/dl) dacă injectarea de produs de contrast iodat este absolut necesară, înainte de administrare este nevoie de un aviz specializat.

- **Diabet cu insuficiență renală** (nefropatie diabetica)
- **Hipoperfuzie renală** (în special deshidratare, hipotensiune arterială, hipovolemie, sindrom nefrotic, ciroză decompensată, hemodinamică precară, insuficiență cardiacă)
- **Insuficiența cardiacă** clasa NYHA 3, 4
- **Hematocrit scăzut**
- Priză de **medicamente nefrotoxice** sau care modifică funcția renală (diuretice, AINS, derivați de Coxib, etc.)
- **Mielom cu proteinurie**
- **Injectare de PCI** în ultimele 3 zile
- **Vârsta** >65 ani.

Factorii de risc ce țin de procedura sunt:

- insuficiența renală acută cunoscută sau bănuită;
- administrarea de PCI intraarterial;
- agenți de contrast hiperosmolari;
- doze crescute de PCI;
- administrare multiplă de PCI în cursul a câteva zile.

Conduita practică înainte și după examen

- Examinare electivă, ce presupune un chestionar adaptat pentru căutarea acestor factori de risc.
- Dozajul creatininei cu cel mult 3 luni înainte și dacă sunt prezenți factorii de risc, va trebui repetată la 2-3 zile după examinare. În absența factorilor de risc, dozajul nu mai este necesar.
- Oprirea medicamentelor nefrotoxice este de dorit, când este posibil, în special AINS și derivații de coxib. Un interval liber de 7 zile ar trebui respectat între curele de chimioterapie, în special în ceea ce privește derivații de platină.
- Metforminul expune la acidoză lactică, iar tratamentul ar trebui întrerupt 48 ore după examinare (vezi capitolul despre diabet)

- Un interval de 3 zile minim (dacă este posibil 5 zile) trebuie să separe doua injecții succesive de PCI, dacă nu există o situație de urgență.

- Hidratarea este recomandată pentru toți pacienții:

- Per os: 2 litri de apă bogată în sodiu și bicarbonați cu 24 ore înainte și 24 ore după injectarea produsului de contrast iodat (PCI).
- Parenteral: 100 ml/h soluție salină izotonă sau ser bicarbonat izoton cu 12 ore înainte și timp de 12 ore după injectarea PCI.

În caz de insuficiență cardiacă severă, ciroză decompensată, sindrom nefrotic:

- diureticele pot fi conservate pentru a menține natriureza;
- hidratarea trebuie adaptată funcției cardiace.

- În prezența factorilor de risc trebuie utilizați PCI cu osmolaritate scăzută (LOCM) sau izo-osmolari.

- Beneficiul administrării N-acetil-cisteinei în cazul prezenței factorilor de risc este controversat. Prescrierea sa nu exclude în niciun caz hidratarea și luarea în considerare a corectării factorilor de risc.

- Utilizarea chelaților de gadolinium în imagistica cu raze X în locul PCI nu este indicată pentru că nefrotoxicitatea lor nu este mai scăzută și calitatea examinării nu este mai bună.

În cazul pacienților cu risc:

- Se va propune o alternativă imagistică ce nu folosește PCI;
- Se va discuta cu medicul curant necesitatea opririi medicamentelor nefrotoxice;
- Necesită expansiune volemică: ser fiziologic 1-1.5 ml/kgc/h pentru cel puțin 6 ore înainte și după examinarea cu PCI. Ca protocol alternativ: bicarbonat de sodiu i.v. 154 mEq/l în dextroză 5% apă, 3 ml/kgc/h pentru 1 oră înainte de administrarea substanței de contrast și 1 mg/kgc/h pentru 6 ore după administrarea PCI.

Se va utiliza doza minimă diagnostică de PCI, indiferent dacă pacienții prezintă sau nu factori de risc!

La pacienții cu risc, dozajul creatininei va fi realizat la 38-72 ore după injectarea PCI. În caz de oligurie sau creștere a creatininemiei cu >30% din valoarea de bază, este necesar un aviz specializat.

În caz de hemodializă sau dializă peritoneală

Aceasta situație nu constituie o contraindicație de injectare a PCI. Injectarea este programată independent de ședințele de dializă și nu este necesară o ședință de dializă suplimentară decât în cazuri particulare de ordin volemic și/sau cardiovascular.

În ceea ce privește administrarea de gadolinium, este recomandată corelarea sesiunii de dializă cu examinarea, iar o ședință suplimentară imediată de eliminare a gadoliniumului ar trebui discutată cu medicul curant.

Fibroza nefrogenică sistemică

Fibroza sistemică nefrogenică (FSN) este o boală relativ nouă care se caracterizează prin fibroza întinsă a țesuturilor. O legătură de cauzalitate a fost sugerată între injectarea de chelați de gadolinium și prezența acestei boli.

Clinică

Debut – din ziua injectării până la 2-3 luni de la administrarea de contrast; câteodată pot trece chiar și ani de la expunere.

Faza inițială

Atingere cutanată, ce afectează inițial membrele inferioare și apoi se va extinde la nivelul membrelor superioare și la nivelul trunchiului. Leziunile sunt simetrice. Fața și gâtul sunt aproape sistematic neafectate. Leziunile apar sub formă de plăci sau papule indurate, de culoare maronie, cu aspect de coajă de portocală. Sunt observate frecvent pruritul, durerea și senzația de arsură la nivelul pielii.

Faza tardivă

Aceste leziuni cutanate pot induce o tulburare a mișcării de extensie a membrelor, făcând astfel pacientul impotent funcțional. Mai mult decât atât, pot fi observate și leziuni sistemice, afecțiuni ale organelor, cum ar fi inima sau plămânii, care pot provoca decesul pacientului. Au fost de asemenea descrise polineuropatii senzitivo-motorii.

Pacienții cu risc

- risc crescut: RFG < 30 ml/min, pacienții dializați și cei cu insuficiență renală acută;
- risc mai scăzut: RFG între 30-59 ml/min;
- fără risc: RFG > 60 ml/min.

Clasificarea agenților de contrast cu risc

Risc înalt de FSN

- gadodiamida (Omniscan) – incidență 3-18%
- gadopentetat dimeglumina (Magnevist) – incidență 0.1-1%
- gadoversetamida (Optimark) – incidență încă necunoscută.

Recomandări:

- acești agenți sunt **CONTRAINDICAȚI** la:
 - pacienții cu RFG < 30 ml/min
 - dializați
 - pacienții cu insuficiență renală acută
 - femeile gravide
 - nou-născuți
- se vor folosi cu precauție la:
 - RFG între 30-59 ml/min (între două injectări să fie minim 7 zile)
 - copiii sub 1 an
 - femeile care alăptează trebuie să oprească alăptarea minim 24 ore.

Este obligatorie măsurarea RFG înainte de injectare.

Acești agenți nu trebuie administrați niciodată în doza mai mare de 0.1 mmol/kg/examinare.

Risc intermediar de FSN

- gadobenat dimeglumine (Multihance) – incidență necunoscută
 - caracteristici: acesta este un agent combinat, extracelular și specific hepatic, cu legare de albumine în proporție de 2-3%. Rezultatul diagnostic poate fi atins cu o doză cu 50% mai mică decât cu alți agenți extracelulari. La om, se excretă în proporție de 4% prin ficat.
- gadoxetat disodiu (Primovist) – incidență necunoscută, experiență limitată.
 - caracteristici: agent de contrast specific de organ cu 10% legare de proteine și 50% excreție hepatocitară. Rezultatul diagnostic poate fi atins cu o doză mai mică decât cu alți agenți extracelulari.

Recomandări:

- acești agenți ar trebui utilizați cu precauție la pacienții cu RFG < 30 ml/min
- trebuie să fie cel puțin 7 zile între două injectări
- la femeia însărcinată: pot fi folosiți pentru a da informații diagnostice esențiale
- la femeia care alăptează: medicul va decide dacă se va opri lactația în primele 24 ore.
- testarea pentru RFG nu este obligatorie.

Risc scăzut de FSN

- gadobutrol (Gadovist) – incidență: au fost raportate doar câteva cazuri.
- gadoterat meglumina (Dotarem) – incidență: nu au fost raportate cazuri.

Recomandări:

- acești agenți trebuie folosiți cu precauție la pacienții cu RFG < 30 ml/min
- trebuie să fie cel puțin 7 zile între două injectări
- la femeia însărcinată: pot fi folosiți pentru a da informații diagnostice esențiale
- la femeia care alăptează: medicul va decide dacă se va opri lactația în primele 24 ore
- testarea pentru RFG nu este obligatorie.

Administrarea la copii

Mediile de contrast par a fi la fel de sigure la copii precum sunt la adulți. Factorii de risc sunt aceiași și trebuie luate aceleași măsuri de precauție. Principalele diferențe de tehnică sunt impuse de diferențele de mărime, creștere, imaturitatea funcției renale, etc., precum de limita dovezilor publicate cu privire la utilizarea și siguranța acestora la copii. Nu toți agenții sunt aprobați pentru utilizare pediatrică, dar cei mai mulți pot fi folosiți dacă se primește consimțământul informat al părinților.

Agenții de contrast iodați cu utilizare orală/gastrointestinală

Se vor folosi doar agenți de contrast non-ionici, cu osmolaritate scăzută sau izoosmolari. Agenții hiperosmolari sunt contraindicați la nou-născuți și copii mici.

Indicații:

- Obstrucție intestinală neonatală
- Suspectarea unei perforații intestinale, fistule
- Inflamație intestinală severă
- Constipație severă

Doze recomandate (soluție cu diluție 2%)

Vârstă	Cantitate (ml)
< 6 luni	100
6 luni – 1 an	200
1 – 3 ani	300
3 – 10 ani	700
> 10 ani	1000

PCI pot fi utilizați la copii și pentru opacifierea vezicii urinare sau rar, pentru bronhografie, fistulografie, artrografie, sialografie sau alte proceduri intervenționale ce necesită evidențierea anumitor cavități. Producții folosiți sunt aceiași ca cei intravasculari (izo sau hiposmolari).

Agenții de contrast iodați cu utilizare intravenoasă

După vârsta de 1 an, indicațiile și contraindicațiile acestora, precum și excreția lor renală, sunt aceleași ca la adulți.

La nou-născuții și copiii sub 1 an nu există suficiente dovezi în ceea ce privește excreția renală. Rinichiul nou-născutului este imatur și funcția sa este de până la 20% din cea a unui adult. De asemenea, mai ales la prematuri, volumul fluidelor și bilanțul osmolar sunt mai puțin stabile, iar volumul circulant relativ este mai mare decât la copiii mai mari și adulți.

Nivelul de creatinină la copii este mai scăzut decât la adulți datorită faptului că au masa musculară mai puțină. Astfel, ar trebui folosită formula pentru RFG adaptată pentru copii (Filler et al. 2013, Langlois 2008; Ring et al. 2008, Schwartz and Work 2008; Schwartz et al. 2009).

În ceea ce privește premedicația, ACR (American College of Radiologists) a instituit următoarea schema (2012): Prednison 0.5–0.7 mg/kg (până la 50 mg) la 13, 7 și cu 1 oră înainte de injectarea substanței de contrast iodate și un antihistaminic injectabil (difenhidramina 1.25 mg/kg (până la 50 mg)) cu 1 oră înainte de contrast.

Se prefera agenții cu osmolaritate și vâscozitate scăzută. La copiii sub 1 an nu au fost îndeajuns studiate efectele diferitelor concentrații iodate, astfel încât nu există încă niște ghiduri pentru protocolul de administrare. Se sugerează că o concentrație de 150-350 mgI/ml este suficientă pentru pacienții pediatrici, cu un kV de 80-100. Doze mai mari se folosesc doar în caz de angiografie periferică.

Vârsta	Concentrația de Iod (mg/ml)	Doza (ml/kg)
< 1 an	150-200	2.5
1-2 ani	200-250	2
2-6 ani	250-300	1.5
> 6 ani	300-350	1-1.5

N.B. Se va folosi o concentrație mai mare de iod și kilovoltaj mai mare pentru vasele periferice. Nu se vor administra mai mult de 100 ml de contrast (Sorantin 2013).

Agenții de contrast pe baza de gadolinium

Exista puține studii despre efectele acestor substanțe la copii, în special la nou-născuți și copiii sub 1 an.

Recomandări:

- agenții de contrast vor fi folosiți doar în cazul în care diagnosticul nu se poate pune folosind ultrasonografia, IRM fără contrast sau angiografia RM fără contrast;
- se vor evita substanțele cu risc de FSN;
- este esențială măsurarea creatininemiei și RFG; la copiii cu RFG < 30 ml/min/1.73m² se va evita utilizarea agenților de contrast pe bază de gadolinium, exceptând situațiile în care nu există nicio altă metodă imagistică și beneficiul adus de investigație este maxim pentru diagnostic;
- dacă RFG este între 30-60 ml/min/1.73m² se va consulta un nefrolog pediatru în vederea hidratării și corecției acidozei, etc.;
- administrarea de doze multiple de substanță de contrast va fi evitată, întrucât aceasta poate duce la acumularea sistemică și multiplicarea riscului;
- se va evita administrarea substanței de contrast pe bază de gadolinium în primele luni din viață.

Interacțiuni medicamentoase

Prođușii de contrast hidrosolubili pot interfera cu farmacocinetica și farmacodinamica altor medicamente, cu unele teste biochimice și cu imagistica pe baza de izotopi.

Clasificare

Interacțiunile între medicamente și mediile de contrast pot fi clasificate astfel:

- *Medicamente care vor fi reținute în organism, dacă funcția renală este afectată de mediile de contrast*

Metforminul este unul din medicamentele ce poate fi reținut în organism determinând acidoza lactică, în cazul în care PCI sunt administrați unui pacient cu o funcție renală alterată.

- *Medicamente care cresc efectele renale ale produșilor de contrast*

Antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS) au potențialul de a crește efectele nefrotoxice ale PCI. Alte medicamente nefrotoxice cu efecte asemănătoare sunt: gentamicina, ciclosporinele, cisplatinul.

- *Medicamente care sporesc efectele renale ale mediilor de contrast și vor fi reținute în organism din cauza reducerii funcției renale*

Metotrexatul (MTX) este nefrotoxic, în special în doze mari, și, dacă PCI sunt utilizați, crește potențialul nefrotoxic. În acest sens, pacienții care primesc doze ridicate de MTX au contraindicație de a efectua o examinare cu PCI. Retenția MTX în organism poate determina: supresie medulară, encefalopatie, dermatită, hepatită.

- *Medicamente care cresc susceptibilitatea la reacții de tip alergic la contrast*

În general, rata reacțiilor adverse la substanțele de contrast iodate este foarte scăzută. Pacienții care primesc betablocante, interleukine (IL) sau interferon au o tendință crescută de a dezvolta reacții adverse la substanța de contrast. De asemenea, pacienții ce primesc IL-2 au predispoziție la reacțiile tardive. Pacienții ce primesc hidralazină pot dezvolta vasculită la câteva ore după injectarea intravasculară a PCI, astfel încât este de preferat a se evita administrarea PCI la aceștipacienți.

- *Medicamente care interferează cu efectele hematologice ale mediilor de contrast*

PCI inhibă cascadele coagulării (calea intrinsecă și extrinsecă) la anumite nivele. Agenții non-ionici inhibă cascada coagulării după generarea trombinei, la nivelul polimerizării monomerului de fibrină. Aceștia pot prelungi timpul de coagulare și exacerbează efectele medicamentelor antiplachetare și anticoagulante.

De asemenea, PCI împiedică fibrinoliza, astfel încât dacă a fost efectuată o angiocoronarografie CT înaintea administrării trombolizei, va scădea succesul terapeutic.

- *Medicamente și medii de contrast care acționează asupra sistemului nervos*

Angiografia cerebrală poate reduce pragul de beneficiu al pacienților ce primesc antipsihotice ca fenotiazinele (clorpromazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina), antihistaminice (prometazina,

trimeprazina), tioxantenele (clorprotixen, haloperidol, tiotrixen), antidepresive triciclice (amitriptilina, desipramina, doxepin, imipramina, protriptilina), butirofenone sau analeptice (amfetamina, metamfetamina, cocaina, metilfenidat).

- Medicamente care cresc efectele mediilor de contrast asupra cordului

Pacienții ce primesc blocante de calciu pot dezvolta hipotensiune după administrarea PCI. Efectele sunt mai puțin semnificative cu substanțele de contrast non-ionice cu osmolaritate scăzută.

- Efectele produșilor de contrast în studiile cu izotopi

Administrarea PCI interferează cu scintigrafia diagnostică și tratamentul cu Iod radioactiv, în sensul că reduce asimilarea traserului. Pentru scintigrafie este necesară o perioadă de timp după administrarea substanțelor iodate de 4-6 săptămâni.

- Amestecarea produșilor de contrast cu alte medicamente

Nu se vor amesteca produșii de contrast cu alte medicamente înainte de injectare deoarece pot schimba stabilitatea medicamentelor. De asemenea se recomandă a nu se injecta pe aceeași cale venoasă medicamente, decât în cazul în care vena a fost spălată cu soluție salină.

- Efectele produșilor de contrast asupra testelor biochimice

Măsurarea timpilor și factorilor de coagulare vor fi afectate de injectarea PCI. Acestea vor fi reluate după cel puțin 6 ore de la administrarea substanței de contrast. De asemenea, testele de urina vor fi evitate, deoarece PCI pot da reacții fals pozitive în măsurarea proteinuriei. Probele de urină se vor da cu cel puțin 24 ore după administrarea de PCI. De asemenea, orice compus pe bază de iod interferează cu determinarea bilirubinei, cuprului, fierului, fosfaților și proteinelor din sânge.

Gadodiamidul și gadoversamidul interferează cu măsurarea calcemiei, determinând rezultate de tip hipocalcemie. Toate substanțele pe bază de gadoliniu interferează cu determinarea fierului, magneziului și zincului din sânge.

Recomandări generale

Trebuie cunoscut istoricul pacientului și tratamentul pe care îl urmează.

Pentru fiecare pacient, trebuie să existe un istoric al mediilor de contrast (nume, doză, când a fost injectat).

Nu se va amesteca contrastul cu alte medicamente în același injectomat.

Extravazarea

Extravazarea (incident de perfuzie) este o complicație non excepțională (0,04-0,9%) legată de injecțiile intravenoase cu materiale de contrast. Ea poate fi urmarea lezării venei în timpul instalării echipamentului de injectare sau poate rezulta din ruperea peretelui venos datorita hiperpresiunii. Acest lucru se întâmplă în zona în care este plasată branula, sau în aval, în apropiere.

În general, extravazarea este bine tolerată, poate fi o sursă de durere, poate lăsa sechele și perturba desfășurarea examenului. Această complicație face parte din riscurile inerente ale examinării despre care pacientul trebuie avertizat.

Tipuri de leziuni

Majoritatea leziunilor sunt minore. Cele severe includ ulcerările cutanate, necroza țesuturilor moi și sindromul de compartiment.

Factorii de risc și/sau severitate

Legeți de pacient

- Vârstele extreme
- Obezitate
- Tulburări de cunoștința (incapacitatea de a comunica)
- Specifici: tulburări de vascularizație arterială, de drenaj venos sau limfatic, tulburări trofice, radioterapie sau chirurgie prealabilă pe membrul în cauza, stigmatul unor puncții repetate

Legeți de locul de injectare

- Topografie: fața dorsală a mâinii, încheieturamâinii, fața dorsală a piciorului, gamba
- Timpul scurs de la montarea perfuziei (>24 ore)
- Pansamente ce maschează locul de injectare, întârziind diagnosticul de extravazare.

Legeți de tehnica de injectare

- Utilizarea unui ac în locul unui cateter
- Utilizarea unui injector automat

Legeți de substanța de contrast

- Tipul de produs utilizat: hiperosmolar
- Cantitate mare de agent de contrast, care poate difuza

Gravitate recunoscutădacă:

- Cantitate > 30 cc de contrast ionic cu osmolaritate crescută
- Cantitate > 100 cc de produs non-ionic cu osmolaritate scăzută
- Țesut subcutanat slab reprezentat
- Atingere vasculară sau tulburări trofice

Conduita practică

Prevenirea extravazării și limitarea acesteia

- Montarea unui cateter și evitarea folosirii unuia deja plasat, care a fost utilizat anterior
- Adaptarea debitului de injecție la cateterul folosit
- Utilizarea unei vene de la plica cotului; alt loc de injecție (mână, picior) se vor face după avizul radiologului și sub stricta urmărire a injecției.
- Evitarea compresiei membrului perfuzat.
- Verificați calitatea cateterizării cu o injecție de test cu ser fiziologic.
- În cazul în care există factor de risc, utilizați un produs cu osmotică scăzută.
- Pacientul trebuie prevenit asupra riscului și i se va cere să spună dacă simte durere la locul injecției (de reținut faptul că o extravazare, chiar și importantă, poate fi nedureroasă și sentimentul de tensiune și/sau durere poate apărea ulterior).
- Monitorizarea începutului injecției, înainte de trecerea de raze X (supraveghere tactilă și vizuală).

Tratament în caz de extravazare

Măsuri imediate

- Încetarea imediată a injecției în caz de plângere din partea pacientului sau percepția unei probleme.
- Tratamentul medical
- Încercare de aspirație pe cateterul de la locul injecției a substanței extravazate, iar apoi, după scoaterea acestuia, comprimarea tegumentului.
- Ridicarea membrului în cauza pentru 3 ore, în caz de potențială severitate.
- Hipotermie locală prin aplicarea de gheață (cel puțin 20 minute; apoi în fiecare oră timp de 6 ore) fără contact direct între gheață și membru (se va înveli gheața într-o pânză).

N.B. Pansamentul cu alcool nu s-a dovedit eficace.

Măsuri ulterioare

- Evaluarea potențialului de severitate.
- Estimarea volumului injectat (având în vedere cantitatea rămasă în seringă).
- Estimarea întinderii și localizării extravazării
- Căutarea semnelor de toleranță scăzută prin examen clinic, vascular și neurologic: aspectul cartonat al pielii, edem important, tulburări de perfuzie distală (sindrom de compartiment): parestezii, durere segmentară, hipoestezie, scăderea forței musculare, scăderea pulsului.

Aceste semne impun cererea unui aviz chirurgical. Majoritatea chirurgilor plasticieni spun că vindecarea extravazării se face nechirurgical, adoptând o abordare conservatoare. Acest lucru este valabil mai ales dacă mediul de contrast folosit a avut osmolaritate scăzută. Doar în cazul sindromului de compartiment ar putea fi impuse fasciectomiile, însă aceste cazuri sunt excepționale.

- Pacientul trebuie informat că orice semn de toleranță scăzută impune prezentarea la medic și tratamentul imediat.
- În caz de suspiciune de gravitate, se recomandă controlul după 24 ore pentru a se asigura de o evoluție favorabilă.

Tumori ce produc catecolamine (feocromocitomul și paragangliomul)

Pregătire

Înainte de injectarea intravenoasă de produși de contrast pe bază de iod sau gadoliniu: nu este necesară nicio pregătire specială.

Înainte de injectarea intraarterială de produși de contrast iodati: blocada adrenergica alfa și beta administrată oral sub îndrumarea unui medic de specialitate.

Produși de contrast ce ar trebui utilizați

Pe baza de iod: agenți non-ionici.

Pe baza de gadoliniu: orice agent, ionic sau non-ionic.

Sarcina și lactația

Sarcina

În cazuri absolut excepționale, când examinarea radiografică este esențială, PCI pot fi utilizați la femeia gravidă. După administrarea acestora trebuie verificată funcția tiroidiană la nou-născut în prima săptămână de viață.

Când există indicație pentru examinare IRM cu substanță de contrast pe baza de gadoliniu, trebuie injectată cea mai mică doză posibilă din cel mai stabil agent de contrast cunoscut. Nu sunt necesare testări suplimentare a mamei sau nou-născutului după administrarea substanței de contrast.

Lactația

Alăptarea poate fi continuată în mod normal dacă mama primește agenți de contrast pe bază de iod. Dacă sunt folosiți produși de contrast pe bază de gadolinium, alăptarea trebuie întreruptă pentru 24 ore.

N.B. Dacă gravida sau mama ce alăptează au insuficiență renală, acestea se vor supune acelororași riscuri și criteriile de selecție ca orice pacientă, dacă este vorba de PCI. NU se vor administra substanțe de contrast pe bază de gadolinium acestor categorii de paciente!

IV. Bibliografie

1. Contrast Media ESUR 2014
2. ACR Manual on Contrast Media, Version 9, 2013
3. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998; 209:183-190.
4. Trecka J, Schmidt C, Seitz CS, Brocker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:666-670.
5. Yamaguchi K, Katayama H, Takashima T, Kozuka T, Seez P, Matsuura K. Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1991; 178:363-367.
6. Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliever MA. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:1389-1392
7. Van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol* 2004 ; 14 : 902-7
8. Wolff J, Chaikoff IL. The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodotyrosine and of tyrosine in the thyroid gland of the normal rat. *Endocrinology* 1948 ; 43 : 174-9
9. Aurengo A, Leenhardt L, Aurengo H. Adaptation de la fonction thyroïdienne a la surcharge iodée. *Presse Med* 2002 ; 31 : 1658-63
10. Wemeau JL. Hypothyroïdies liées aux surcharges iodées. *Presse Med* 2002 ; 31 : 1670-5
11. Thomopoulos P. Hyperthyroïdies par surcharge iodée. *Presse Med* 2002 ; 31 : 1664-69
12. Parravicini E, Fontana C, Paterlini GL, Tagliabue P, Rovelli F, Leung K, Stark RI. Iodine, thyroid function, and very low birth weight infants. *Pediatrics* 1996 ; 98 : 730-4
13. L'Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res* 1987 ; 28 : 42-9

14. Giroux JD, Sizun J, Gardach C, Awad H, Guillois B, Alix D. Hypothyroidie transitoire apres opacification iodée des catheters epicutaneocaves en reanimation neonatale. Arch Fr Pediatr 1993 ; 50 : 585-8
15. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee, European Society of UrogenitalRadiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation.Eur Radiol 2005 ; 15 : 1234-40
16. Del Cerro Marin M, Fernandez Ruiz A, Garcia-Guereta L, Benito Bartolome F, Burgueros M, Ares Segura S,Moreno F, Gracia Bouthelier R. Thyroid function alterations în children with congenital cardiac diseaseafter catheterization with iodinated contrast agents. Rev Esp Cardiol 2000 ; 53 : 517-24
17. Martin FI, Tress BW, Colman PG, Deam DR. Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography în the elderly. Am J Med 1993 ; 95 : 78-82
18. Nolte W, Muller R, Siggelkow H, Emrich D, Hubner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure în euthyroid patients with thyroid autonomy : a randomized study. Euro J Endocrinol 1996 ; 134, 337-41
19. Wemeau JL., Bauters C, Gerard Y, Deligne A, Coviaux R, Lion G, Steinling M, Decoulx M. Le perchlorate de potassium dans l'exploration et le traitement des maladies thyroïdiennes. La Revue Française d'Endocrinologie Clinique 1991; 32, 499-507
20. Metformin and contrast media - a dangerous combination? McCartney MM, Gilbert FJ, Murchison LE, Pearson D, McHardy K, Murray AD. Clin Radiol 1999;54:29-33
21. Guidelines for performing angiography în patients taking metformin, Heupler FA. Catheterization and cardiovascular diagnosis 1998;43:121-3
22. Clinical risk associated with contrast angiography în metformin treated patients: a clinical review. Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clin Radiol 1998;53:342-4
23. Metformin and contrast media: where is the conflict? Rasuli P, Hammond DI. Can Assoc Radiol J 1998;49:161-6
24. Approach to the patient with diabetes undergoing a vascular or interventional procedure. Hirsch IB. J Vasc Interv Radiol. 1997 May-Jun;8(3):329-36.
25. Metformin and contrast media: genuine risk or witch hunt? Pond GD, Smyth SH, Roach DJ, Hunter G. Radiology 1996;201:879-80M

Anexă

Ghid sintetic de management al utilizarii substantelor de contrast iodate sau paramagnetice

Tehnicianul sau asistentul radiolog pot administra i.v. substanța de contrast sub supravegherea unui medic. Aceasta regulă se aplică în toate departamentele de radiologie și imagistică medicală în care este necesar contrastul i.v. Pentru deplina siguranță a administrării, persoana însărcinată cu aceasta trebuie să cunoască indicațiile substanței și modul de administrare, ca și potențialele efecte adverse și managementul acestora.

Aspecte cheie:

1. Substanța de contrast iodată sau paramagnetică poate avea efecte adverse periculoase.
2. Medicul radiolog trebuie să fie prezent în cadrul departamentului astfel încât să poată fi solicitat imediat în cazul unei intervenții medicale de urgență determinate de substanța de contrast.
3. Majoritatea reacțiilor minore sau majore apar la pacienți fără factori de risc cunoscuți.
4. Teoretic, toate condițiile amenințătoare de viață apar imediat sau în 20 min după administrarea contrastului.
5. Toate departamentele în care se administrează substanța de contrast trebuie să fie echipate cu trusa de urgență pentru șoc anafilactic.

Selectia pacienților anterior administrării substanței de contrast

Anamneza amanunțită (factori predispozanți pentru dezvoltarea reacțiilor adverse la administrarea contrastului)	Contraindicațiile administrării substanței de contrast
<p>Dacă a prezentat reacții adverse la administrarea substanței de contrast cu ocazia examinărilor anterioare.</p> <p>Dacă suferă de alergii sau reacții alergice medicamentoase.</p> <p>Dacă are vârsta mai mare de 60 ani.</p> <p>Dacă suferă de diabet, afecțiuni renale, feocromocitom.</p> <p>Dacă a avut un transplant renal sau de altă natură în antecedente.</p> <p>Dacă este în tratament cu medicamente ce contin metformin?</p> <p>Dacă, în cazul pacienților, sunt însărcinate sau alăptează.</p>	<p>Reacție adversă la administrarea anterioară a contrastului iodat sau paramagnetic – eventual premedicație.</p> <p>Nivele mari ale ureei și creatininei.</p> <p>Insuficiență renală.</p> <p>Diabet zaharat în tratament cu metformin – oprirea medicației timp de 48h după investigație.</p> <p>Feocromocitom.</p>

N.B. Toți pacienții cărora li s-au administrat substanțe cu potențial alergogen trebuie ținute sub observație **30 minute**, deoarece 90% din reacții apar în acest interval de timp.

Pacienții cu risc crescut vor fi monitorizați pe o perioadă mai lungă de timp.

Dotarea necesară obligatorie a centrelor de imagistică CT / IRM

Barem medicamentos:		Logistica:	
Adrenalina 1mg/1 ml (1:1000, 1 ml pentru injectarea s.c./i.m) Adrenalina 1mg/1 ml (1:1000, 1 ml pentru injectarea s.c./i.m) Lidocaina (Xilina) 10 mg/ml Atropina 1 mg/ml Dopamina 5 mg/ml Aspirina 325 mg Corticoizi (Hemisuccinatde hidrocortizon 100 mg/ 2ml; Solumedrol 500 mg/7,8 ml)	Antihistaminice blocante H1 (Claritine 10mg, Aerius 2,5 mg, Tavegyl 1mg) Nitroglicerina 0,5 mg Antiemetice (Osetron 4mg/2ml, Metoclopramid 5mg/ml) Bronhodilatator (Miofilin 24 mg/ml) Bronholic in aerosoli (Ventolin 100) Beta 2-mimetic in aerosoli (Berotec 10 ml) Anticonvulsivant (diazepam 5mg/ml) Solutie Ringer, ser fiziologic 500 ml	Batista, pipa Guedel Copa, Masca, Sonde IOT, Masca laringiana Seringi, ace Leucoplast Balon, burduf cu valva unidirectionala Stetoscop Perfuzii (truse, flexule, catetere, garou, tampon, alcool)	Laringoscop Defibrilator Oxygenator Puls oximetru Tensiometru Stetoscop Monitor de functii vitale Aspirator

Premedicația pacienților cu risc

- prednison 50mg p.o. la 13, 7 și 1 oră înaintea examinării + antihistaminic antiH1 p.o. cu 1 oră înaintea examinării sau:
- medrol (metilprednisolon) câte 32mg p.o. 12 și 2 ore înaintea examinării +/- antihistaminic antiH1 p.o. cu 1 oră înaintea examinării sau:
- Solu-Medrol (succinat sodic de metilprednisolon) 40 mg i.v. sau Solu-Cortef (succinat sodic de hidrocortizon) 200 mg i.v. la fiecare 4 ore până la momentul examinării + antihistaminic antiH1 p.o. cu 1 oră înaintea examinării.

N.B. Eficacitatea maxima a steroizilor administrati i.v. este maxima la 4-6 ore inaintea administrarii contrastului!
Premediacia scade riscul, dar reactiile adverse se pot produce indiferent de profilaxie.

Pretestarea: S-a dovedit ca testarea intradermică preliminară administrării substanței de contrast nu este predictivă pentru reacțiile adverse și poate fi, ea însăși, periculoasă, astfel încat nu este recomandată!

TRATAMENTUL REACTIILOR ALERGICE

	Tip reacție	Severitate	Simptome	Tratament	
ACUTE	REAȚII ALERGICE DE TIP IMEDIAT	GRADUL I (ușoare)	prurit, eritem localizat	antihistaminice per os	
			eritem generalizat, urticarie, agioedem	Corticoizi: hidrocortizon 200 mg i.v. administrat pe parcursul a 2 minutesau metilprednisolon (Solu-Metrol) 40 mg i.v. administrat pe parcursul a 2 minute	
		GRADUL II (moderate)	semne cutaneo-mucoase	Apel echipă resuscitare, oxigen pe mască	adrenalină 0.1-0.3 ml (mg) i.m. la adulți, 50% din doză la copiii între 6-12 ani și 25% din doză la copiii sub 6 ani, cu repetare la nevoie
			hTA		ridicare membre inferioare, expansiune volemică (cristaloide), adrenalină 1:1,000, 0.5 ml (0.5 mg) i.m., la copiii între 6-12 ani 0.3 ml (mg) i.m., iar la copiii sub 6 ani 0.15 ml (mg) i.m.
			tuse, dispnee		Ventolin, corticoizi inhalator
		GRADUL III (grave)	colaps cardio-vascular	Apel echipă resuscitare, oxigen pe mască, ridicare membre inferioare, expansiune volemică 30-50 ml/kgcorp	adrenalină 0.1-0.2 mg i.v., la 1-2 minute
			bradicardie sinusală		atropina – adulți: 0.6-1 mg i.v., repetatădacă este necesar după 3-5 minute, până la 3 mg total (0.04 mg/kgc); copii 0.02 mg/kgc i.v. (maxim 0.6 mg per doza), repetată la nevoie până la 2 mg total; expansiune volemică (coloide - Voluven)
	GRADUL IV	stop cardiac	Apel echipă resuscitare	protocol resuscitare: 30 compresii cu 2 insuflații; adrenalină (1 mg i.v.) la fiecare 1-2 minute, 5 mg după a 2-a injectare; expansiune volemică, ridicare membre inferioare	
	ALTE REACTII	USOARE	greață, vărsături, amețeli	tratament suportiv	
		GRAVE		antiemetice i.v. (ondansetron 4 mg i.v.)	
TARDIVE	între 1 oră și 1 săptămână de la injectare	UȘOARE SPRE MODERATE	erupții cutanate tip post-medicamentos	antihistaminice, corticoizi local	